

综述

p53在阿霉素心脏毒性中作用的研究进展

王槐 黄焕杰 刘浩

(广西医科大学第二附属医院心血管内科,广西南宁市 530007)

【摘要】 阿霉素作为一种高效的化疗药物被广泛应用于各种类型癌症的治疗,然而其心脏毒性在一定程度上限制了临床应用。阿霉素可导致线粒体功能障碍和活性氧产生,激活肿瘤抑制蛋白p53(p53)依赖的细胞周期阻滞和凋亡程序,最终导致心肌细胞凋亡和心功能损伤。目前对于阿霉素导致的心脏毒性尚无有效的干预措施。研究发现,p53介导的信号通路在阿霉素导致的心脏毒性中发挥重要作用,可能是潜在的干预靶点。本文总结p53及其相关信号通路在阿霉素导致的心脏毒性中作用的研究进展,着重探讨p53靶向治疗阿霉素心脏毒性的可能性和未来研究方向,旨在为减轻阿霉素心脏毒性提供新的思路。

【关键词】 肿瘤抑制蛋白p53;阿霉素;心脏毒性;综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)04-0613-06

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.04.20

阿霉素,又名多柔比星,是一种蒽环类化疗药物,具有良好的抗肿瘤功效,被广泛用于多种恶性肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤等的治疗^[1]。然而阿霉素在有效杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤心肌细胞,导致不同程度的心肌细胞凋亡和心肌病变,最终引起心功能障碍,极大地限制了其临床应用^[2]。阿霉素导致心脏毒性的机理涉及氧化应激、内质网应激、铁死亡、炎症、细胞凋亡及自噬调节失衡等^[3-4],但其具体的分子机制尚未完全阐明。深入探究阿霉素心脏毒性的分子机制,寻找有效的心肌保护策略,不仅对提高阿霉素的临床疗效和减少不良反应至关重要,而且能为新型高效低毒抗肿瘤药物的研发提供更多的理论支持。

肿瘤抑制蛋白p53(以下简称p53)是一个高度保守的肿瘤抑制蛋白,在维护基因组的稳定性、调控细胞周期进程、DNA损伤修复、诱导细胞凋亡和调节自噬等多种生物过程中发挥关键作用^[5-6]。阿霉素可通过诱导DNA双链断裂、产生活性氧自由基等机制,激活p53依赖的细胞周期阻滞和凋亡信号通路,导致心肌细胞发生凋亡,最终引起心功能损害。此外,p53还可以通过调节铁死亡、细胞自噬等多种机制参与阿霉素诱导心肌细胞损伤的进展。本文着重对p53在阿霉素诱导的心脏毒性中的分子机制进行综述,为减轻和预防阿霉素心脏毒性提供新的思路和潜在靶点。

1 p53的生物学功能

自1979年p53蛋白被首次发现以来,人们对其功能进行了广泛的研究^[7]。人类的p53是一种由393个氨基酸组成的调节转录序列的特异性DNA结合蛋白,包含两个N端反式激活结构域、一个保守的富含脯氨酸的结构域、一个中央DNA结合结构域和一个编码C端的结构域^[8]。p53的活性受到多种翻译后修饰的调控,如泛素化、磷酸化、乙酰化、甲基化等,这些修饰可以改变p53的蛋白表达水平、细胞定位及转录活性^[9]。此外,p53可对细胞应激或DNA损伤作出即刻响应,激活多种转录靶标,包括细胞周期阻滞因子、DNA修复因子、促凋亡因子等,在促进损伤修复方面发挥重要作用^[10]。研究发现,p53通过激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21,抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性,阻止视网膜母细胞瘤蛋白的磷酸化,抑制细胞周期基因的表达,最终导致细胞周期在G₁/S或G₂/M检查点停滞,为实现DNA损伤修复争取时间^[11]。同时,p53还可以通过蛋白-蛋白相互作用调控乳腺癌1号基因的亚细胞分布,确保DNA损伤修复过程的准确性^[12]。

第一作者简介:王槐,在读硕士研究生,研究方向为心血管疾病相关机制。

通信作者简介:刘浩,博士,主任医师,研究方向为心脏电生理、心脏起搏治疗。

2 p53 在阿霉素心脏毒性中的作用

2.1 调节氧化应激和DNA损伤 氧化应激是指细胞内自由基和其他活性氧化物(超氧化物阴离子、过氧化氢等)的产生超过细胞自身抗氧化防御系统的清除能力,导致细胞分子(DNA、蛋白质、脂质)发生氧化损伤的过程^[13]。DNA损伤是指DNA分子遭受外界物理或化学因素的刺激而发生结构或序列上的改变。目前关于心肌细胞中氧化应激和DNA损伤的机制尚未完全阐明。p53作为一种关键的转录调控因子,可以参与调节细胞对氧化应激和DNA损伤的响应。机体在应激条件下可通过毛细血管扩张性共济失调症的突变蛋白依赖性激活p53,诱导细胞凋亡,同时也可通过应激激活蛋白激酶家族的两个成员c-Jun N末端激酶和p38丝裂原活化蛋白激酶激活p53,导致DNA损伤^[14]。

沉默信息调节因子(sirtuin, SIRT)6可以上调抗氧化反应,从而促进氧化还原稳态,同时还可增加单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)/三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)比值,以AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)依赖性方式激活叉头框蛋白(forkhead box, FOX)O3a,促进FOXO依赖性抗氧化酶基因超氧化物歧化酶2和过氧化氢酶的转录与表达,并增强其酶活性,抑制缺血/再灌注损伤引起的氧化应激^[15]。SIRT6还可以与氧化应激激活的p53相互作用,作为p53的辅阻遏物,被招募到p53靶基因*Fas*和*FasL*的启动子区域,抑制其转录活性,从而保护心脏免受阿霉素诱导的心脏毒性^[16]。

2.2 调控心肌细胞凋亡 p53作为一种重要的转录因子,在调节细胞周期进程和各种应激信号所导致的细胞凋亡中发挥关键作用。研究表明,p53介导了G₁细胞周期阻滞和凋亡,这一作用可被鼠双微体2抑制^[17]。在细胞凋亡期间,p53定位于线粒体,放大其转录依赖性的细胞凋亡^[18];同时,p53能诱导细胞色素c的释放,与凋亡酶激活因子1结合并招募Caspase-9,形成凋亡执行复合物,进一步激活Caspase-3,引发Caspase级联反应,导致细胞凋亡^[19]。p53还可以通过非线粒体途径促进细胞凋亡,如通过增加死亡受体FAS的表达,激活FAS介导的凋亡途径^[20];激活多种促凋亡基因(*NOXA*、*PUMA*、*BID*等)的表达,同时抑制抗凋亡基因(*BCL-2*、*BCL-XL*等)的表达^[21]。p53的激活可导致CCAAT框结合因子/核因子Y失活,从而降低GATA结合蛋白4的表达水平,并促进辅助转录因子p300的降解,最终诱发心肌细胞凋亡,加重阿霉素心脏毒性^[22]。分泌型无嘌呤/无嘧啶核酸内切酶1能够抑制p53的活性,从而发挥保护心肌细胞、减轻

阿霉素心脏毒性的作用^[23]。

2.3 调节心肌细胞铁死亡 铁死亡是一种新发现的细胞死亡形式,由铁毒性、脂质过氧化和细胞膜损伤共同引起^[24-25]。铁死亡的本质是谷胱甘肽耗尽,谷胱甘肽过氧化物酶活性降低,使得脂质氧化物无法被谷胱甘肽过氧化物酶催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢,随后脂质被二价铁离子氧化产生活性氧,导致铁死亡的发生^[26-28]。转铁蛋白受体1可与转铁蛋白结合,介导细胞内吞作用,从而吸收铁,被认为是铁死亡的特异性标志物^[29]。

铁死亡已被证实与阿霉素心脏毒性密切相关^[30]。在阿霉素诱导的心脏毒性中,铁稳态遭到破坏,这一过程由铁硫簇(Fe-S簇)/铁调节蛋白-铁反应元件(iron regulatory protein-iron responsive element, IRP-IRE)系统调节,而线粒体作为Fe-S簇合成的主要场所,在铁利用中起着关键作用^[31]。帕金森病相关去糖酶的下调可以通过Fe-S簇/IRP-IRE系统激活p53,导致铁稳态失调,进而引发心肌细胞的铁死亡^[32]。另有研究发现,脂肪量和肥胖相关蛋白可通过介导N⁶-甲基腺嘌呤去甲基化,以p53依赖或独立的方式激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21/核因子E2相关因子2通路,促进铁死亡^[33]。

2.4 调节线粒体自噬 线粒体自噬是细胞通过自噬机制选择性清除受损或多余线粒体的重要过程。在内质网应激条件下,p53表达升高会加剧线粒体损伤,并通过抑制线粒体自噬,削弱选择性清除受损和功能失调线粒体的能力^[34]。在阿霉素心脏毒性中,p53在细胞质中积累,并通过与Parkin结合,抑制Parkin向线粒体的转移,减少线粒体中Parkin的表达,进而抑制线粒体自噬体的形成,导致受损线粒体的积累^[35]。同时,阿霉素诱导的p53激活还会抑制心脏成纤维细胞的线粒体自噬,损害线粒体功能,从而导致心功能损伤^[36]。

3 p53 相关信号通路在阿霉素心脏毒性中的作用机制

3.1 p53/SIRT1 信号通路 SIRT1是一种NAD⁺依赖的组蛋白和蛋白质脱乙酰酶,能够去除包括p53在内的多种蛋白的乙酰化修饰。p53/SIRT1信号通路在阿霉素诱导的心脏毒性中具有重要的调节作用。SIRT1可特异性结合p53的赖氨酸382位点并使其去乙酰化,降低p53的活性和稳定性,抑制p53在DNA损伤或氧化应激中的作用^[37]。此外,SIRT1还可与p53基因启动子区域内的*H3K9*结合,导致*H3K9*乙酰化减少和*H3K9*三甲基化增加,从而抑制p53基因转

录^[38]。敲低热休克蛋白25可降低SIRT1和p53之间的相互作用,导致p53乙酰化增加,上调促凋亡B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)蛋白表达,诱导细胞色素c释放,并激活Caspase-3和Caspase-9,加重阿霉素诱导的H9c2细胞凋亡^[39]。白藜芦醇(SIRT1激动剂)可通过抑制细胞色素c的释放,减少p53的乙酰化,降低非转录依赖性p53促凋亡途径中Bax的表达,减弱阿霉素诱导的心脏毒性并抑制细胞凋亡^[40]。研究发现,一种新的成纤维细胞生长因子1变体可通过上调SIRT1抑制p53的乙酰化,并增强鼠双微体基因2介导的p53泛素化,以降低p53的活性,从而减少阿霉素诱导的细胞凋亡和氧化应激^[41]。

3.2 p53/MDM2信号通路 鼠双微体2同系物(mouse double minute 2 homolog, MDM2)是一种E3泛素-蛋白连接酶,参与多种蛋白的泛素化降解途径,其最主要的功能之一是介导p53的泛素化。p53能够直接与MDM2的N端结构域结合,而MDM2的C端结构域具有E3泛素连接酶活性,可以促进p53的泛素化和降解^[42]。在DNA损伤和缺血等应激条件下,p53与其负调控蛋白MDM2之间的相互作用被阻断,p53通过磷酸化和乙酰化修饰后被激活,调控细胞的多种应激反应^[43]。在缺氧条件下,色素上皮衍生因子通过色素上皮衍生因子受体增加MDM2:p53的比值,抑制p53线粒体易位,以减轻缺氧诱导的H9c2细胞凋亡和坏死^[44]。芪参颗粒可以增强MDM2与p53蛋白的结合,促进p53降解,减少p53与Parkin蛋白的结合,从而改善线粒体自噬,减轻阿霉素诱导的细胞凋亡^[45]。综上所述,p53/MDM2信号通路在阿霉素心脏毒性的应激反应、线粒体功能维持及细胞存活中起着关键作用。

3.3 p53/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, MTOR)是一种非典型丝氨酸/苏氨酸激酶,属于磷酸肌醇激酶相关激酶家族,它在细胞的蛋白质合成、自噬、存活和应激反应中具有关键的调节作用。p53可以促进MTOR抑制因子和DNA损伤反应调节蛋白1的表达,从而抑制MTOR信号^[46]。在磷酸酶和张力蛋白同源物缺失的细胞中,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体(mammalian target of rapamycin complex, MTORC)1和MTORC2与MDM2竞争结合p53,并在Ser15位点磷酸化p53,增加p53的稳定性,从而诱导细胞衰老^[47]。在MTOR敲除小鼠的心脏中,c-Jun氨基末端激酶被激活,p53蛋白水平显著上升,含有锚蛋白重复结构域的蛋白1表达上调,使得细胞凋亡显著增加,进而导致扩张型心肌病^[48]。千金藤素能抑制衰老- β -半乳糖苷酶的活性,同时激活自噬功能并抑制MTOR信号通路,从而减轻阿霉素诱导的心脏毒性^[49]。

4 靶向p53的阿霉素心脏毒性潜在治疗药物

4.1 p53抑制剂 近年来,越来越多的学者探讨以p53为靶点治疗阿霉素心脏毒性的可能性。Pifithrin- α (PFT- α)是一种特异性的p53抑制剂,是一种水溶性、亲脂性小分子,可以穿过血脑屏障^[50],已被证实可以通过直接与热休克蛋白90作用来抑制p53的核转位,从而特异性抑制p53信号传导^[51]。而且这个抑制过程是可逆的,PFT- α 不会改变机体的血压、心率等指标,使其成为更好的药物选择^[52]。此外,PFT- α 还可通过p53非依赖性途径抑制细胞凋亡和氧化应激,其机制包括抑制Caspase-3和Caspase-9的活化,通过细胞周期蛋白D1抑制视网膜母细胞瘤蛋白的过度磷酸化,以及激活芳烃受体/Nrf2轴,从而发挥细胞保护作用^[53-54]。然而,PFT- α 是否在阿霉素引起的心脏毒性中起到类似的作用仍需要进一步探讨。

4.2 微小RNA 研究表明,miR通过调控基因表达,能够抑制阿霉素诱导的氧化应激、细胞凋亡和自噬等病理过程,从而发挥心脏保护作用^[55]。其中,miR-146a已被证实在先天免疫、败血症和炎症性疾病中具有重要作用,其可抑制脓毒症诱导的核转录因子 κ B活性,降低心肌中的白细胞介素受体相关激酶和肿瘤坏死因子受体相关因子6的表达,并减少脓毒症诱导的血浆和腹腔液中炎症因子的产生,进而缓解心功能障碍^[56]。miR-146a靶向介体复合物亚基1能够抑制甲状腺受体相关蛋白220的上调,通过调节p53相关信号通路介导心肌缺血再灌注损伤中的细胞凋亡,保护心肌免受缺血再灌注损伤^[57]。在阿霉素诱导的心脏毒性中,miR-146a通过靶向TAF9b并间接破坏p53稳定性来抑制心肌细胞凋亡,发挥心脏保护作用^[58]。miR-34a主要在心脏中表达,调节涉及细胞周期、凋亡、衰老、分化和发育的多种靶蛋白^[59]。抑制miR-34a的表达可促进心肌梗死和压力超负荷诱导心肌肥厚模型中的心脏再生,并改善心功能^[60-61]。同时,高表达水平的miR-34a-5p已被证实参与阿霉素诱导的心脏毒性,是早期的潜在生物学标志物之一^[62]。在阿霉素诱导的心脏毒性中,miR-34a通过靶向B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)和SIRT1的表达增加,抑制乙酰化p53的水平,并减少细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2a的表达,从而保护心肌细胞免受损伤^[63]。上述这些发现为阿霉素心脏毒性的预防和治疗开辟了新的思路,miR在心脏保护领域展现出广阔的应用前景,但其临床转化仍面临诸多技术难题,需要进一步地深入研究。

4.3 天然提取物 哈帕戈昔是玄参的一种单酶,在大脑神经系统疾病和骨关节炎中具有多种药理作用,包括抗炎、神经保护和抗氧化作用。在阿霉素诱

导的心脏毒性中,哈帕戈昔促进 Parkin 易位到线粒体,通过抑制 p53 和 Parkin 的结合,减轻线粒体氧化应激和细胞凋亡,从而改善心功能和心肌结构损伤^[35]。穗花黄酮是一种从苏铁醋酸乙酯中分离出来的天然双黄酮类化合物,具有良好的抗癌、抗炎和抗氧化作用。在阿霉素诱导的心脏毒性中,穗花黄酮可有效提高核呼吸因子 1、线粒体转录因子 A 和标准化热休克蛋白 27 的表达水平,减轻氧化应激,并抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的表达水平,降低心脏组织中的 FAS 配体和 p53 表达,从而发挥心脏保护作用^[64]。Aspalathin(ASP)是一种二氢查耳酮 C-葡萄糖苷,是 *Aspalathus Linearis* 特有的多酚化合物,因其抗氧化、抗炎和抗凋亡特性被广泛研究。在阿霉素刺激的 H9C2 细胞中,p53 的激活可增加 p53 和 Caspase-3/7 活性诱导细胞凋亡,而 ASP 可以通过抑制 p53/MTOR/p62 信号通路的激活来保护心肌细胞^[65]。槲皮素是一种广泛存在于蔬菜、水果和中草药中的天然黄酮类化合物。槲皮素在心血管疾病方面具有巨大的潜在利用价值,如抗氧化、抗血小板聚集、抗菌、降低胆固醇、保护内皮细胞等^[66]。在阿霉素诱导的心脏毒性中,槲皮素通过下调 p53 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的表达来减轻氧化应激和心肌细胞凋亡^[67]。芹菜素是一种天然黄酮,也被称为“植物雌激素”,不仅可增强抗氧化反应能力,还能通过调节 p38/JNK/p53 信号通路减轻阿霉素心脏毒性^[68]。黄芩素(5,6,7-三羟基黄酮)是药草黄芩(唇形科)根部的主要活性成分,其可以通过改善 Bax/Bcl-2 比例,抑制阿霉素诱导的 p53 表达,减少 Caspase-3 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的裂解,从而防止阿霉素引起的 DNA 损伤^[69]。杨梅苷是一种天然黄酮糖苷,通常从杨梅或其他天然植物(蛇葡萄、金龟子和睡莲等)的果实、叶子、树枝和树皮中提取而得,其可通过抑制细胞外信号调节激酶/p53 信号通路介导的线粒体依赖性细胞凋亡信号和增加抗氧化活性,减轻阿霉素诱导的心脏毒性^[70]。这些天然提取物在临床前模型中已经表现出作为治疗阿霉素心脏毒性潜在药物的前景,但尚未明确其毒性和安全剂量,今后仍需大量的临床研究来验证其在人体中的有效性和安全性。

5 小结和展望

p53 通过调节氧化应激、铁死亡、细胞自噬等多种机制在阿霉素诱导的心脏毒性中起到关键作用。阿霉素通过激活 p53 相关信号通路,诱导心肌细胞的凋亡、衰老和氧化应激,从而引发心脏毒性。活化的 p53 进一步调控下游靶基因的表达,包括细胞周期蛋白和凋亡相关的 Bcl-2 家族分子,直接影响心肌细胞

的生存状态。目前,许多研究已报道了基于 p53 相关治疗靶点的潜在药物,包括抑制 p53 表达的 PFT- α 、非编码 RNA(miR-146a、miR-34a 等)及一些天然提取物(哈帕戈昔、穗花黄酮、ASP、槲皮素、芹菜素、黄芩素和杨梅苷等),这些药物在缓解阿霉素诱导的心脏毒性方面具有潜在疗效。但 p53 介导通路在阿霉素心脏毒性中的确切作用和调控机制仍未完全阐明。此外,用于预防和治疗阿霉素心脏毒性的有效药物选择依然有限。未来的研究亟须进一步探索 p53 相关信号通路的分子机制,以期开发出更加有效的预防和治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Sohail M, Sun Z, Li YL, et al. Research progress in strategies to improve the efficacy and safety of doxorubicin for cancer chemotherapy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(12): 1385-1398.
- [2] Wu BB, Leung KT, Poon ENY. Mitochondrial-targeted therapy for doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1912.
- [3] Robert Li Y, Traore K, Zhu H. Novel molecular mechanisms of doxorubicin cardiotoxicity: latest leading-edge advances and clinical implications[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(5): 1121-1132.
- [4] Wenningmann N, Knapp M, Ande A, et al. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring[J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(2): 219-232.
- [5] Kawauchi K, Wolf SJ. Understanding p53: new insights into tumor suppression[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(10): 1101-1103.
- [6] Beckerman R, Prives C. Transcriptional regulation by P53[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(8): a000935.
- [7] Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8): 471-480.
- [8] Joerger AC, Fersht AR. The p53 pathway: origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches[J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85(1): 375-404.
- [9] Wang Y, Zhang CL, Wang JB, et al. p53 regulation by ubiquitin and ubiquitin-like modifications[J]. *Genome Instab Dis*, 2022, 3(4): 179-198.
- [10] Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-damage-repair process[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(5): a026070.
- [11] Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 946-960.
- [12] Jiang J, Yang ES, Jiang G, et al. p53-dependent BRCA1 nuclear export controls cellular susceptibility to DNA damage[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(16): 5546-5557.

- [13] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 180–183.
- [14] Shi T, van Soest DMK, Polderman PE, et al. DNA damage and oxidant stress activate p53 through differential upstream signaling pathways [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172: 298–311.
- [15] Wang XX, Wang XL, Tong MM, et al. SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3 α -dependent antioxidant defense mechanisms [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(2): 13.
- [16] Wu SS, Lan J, Li LY, et al. Sirt6 protects cardiomyocytes against doxorubicin - induced cardiotoxicity by inhibiting P53/Fas-dependent cell death and augmenting endogenous antioxidant defense mechanisms [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1): 237–258.
- [17] Chen J, Wu X, Lin J, et al. mdm-2 inhibits the G1 arrest and apoptosis functions of the p53 tumor suppressor protein [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(5): 2445–2452.
- [18] Marchenko ND, Zaika A, Moll UM. Death signal-induced localization of p53 protein to mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(21): 16202–16212.
- [19] Speidel D. Transcription-independent p53 apoptosis: an alternative route to death [J]. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(1): 14–24.
- [20] Koster R, Timmer-Bosscha H, Bischoff R, et al. Disruption of the MDM2-p53 interaction strongly potentiates p53-dependent apoptosis in cisplatin-resistant human testicular carcinoma cells *via* the Fas/FasL pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(4): e148.
- [21] Hao Q, Chen JX, Lu H, et al. The ARTS of p53-dependent mitochondrial apoptosis [J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 14(10): mjac074.
- [22] Park AM, Nagase H, Liu LL, et al. Mechanism of anthracycline-mediated down-regulation of GATA4 in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(1): 97–104.
- [23] An SY, Jin SA, Seo HJ, et al. Protective effect of secretory APE1/Ref-1 on doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* suppression of ROS and p53 pathway [J]. *ESC Heart Failure*, 2024, 11(2): 1182–1193.
- [24] Wu XG, Li Y, Zhang SC, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3052–3059.
- [25] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [26] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273–285.
- [27] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, Iron and ferritinophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893–1900.
- [28] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175–185.
- [29] Feng HZ, Schorpp K, Jin J, et al. Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(10): 3411–3423.e7.
- [30] 赵珂, 陈晓妹, 魏希进, 等. 铁死亡的调控机制及其在葱环类药物心脏毒性中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2024, 45(3): 261–265.
- [31] Stehling O, Lill R. The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis: mechanisms, connected processes, and diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(8): a011312.
- [32] Pan JA, Xiong WY, Zhang A, et al. The imbalance of p53-park7 signaling axis induces iron homeostasis dysfunction in doxorubicin-challenged cardiomyocytes [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(15): 2206007.
- [33] Yang YF, Ren JJ, Zhang JF, et al. FTO ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis *via* P53-P21/Nrf2 activation in a HuR-dependent m6A manner [J]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103067.
- [34] Chen Q, Thompson J, Hu Y, et al. Cardiac specific knockout of p53 decreases ER stress-induced mitochondrial damage [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 10.
- [35] Li WL, Wang XP, Liu TH, et al. Harpagoside protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* P53-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 813370.
- [36] Mancilla TR, Davis LR, Aune GJ. Doxorubicin-induced p53 interferes with mitophagy in cardiac fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238856.
- [37] Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, et al. hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase [J]. *Cell*, 2001, 107(2): 149–159.
- [38] Feng Y, Liu T, Dong SY, et al. Rotenone affects p53 transcriptional activity and apoptosis *via* targeting SIRT1 and H3K9 acetylation in SH-SY5Y cells [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(4): 668–676.
- [39] Zhang C, Qu SL, Wei X, et al. HSP25 down-regulation enhanced p53 acetylation by dissociation of SIRT1 from p53 in doxorubicin-induced H9c2 cell apoptosis [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(2): 251–260.
- [40] Zhang C, Feng YS, Qu SL, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53 [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 538–545.
- [41] Xiao MJ, Tang YF, Wang J, et al. A new FGF1 variant protects against adriamycin-induced cardiotoxicity *via* modulating p53 activity [J]. *Redox Biol*, 2022, 49: 102219.
- [42] Nag S, Qin JJ, Srivenugopal KS, et al. The MDM2-p53 pathway revisited [J]. *J Biomed Res*, 2013, 27(4): 254.
- [43] Haronikova L, Bonczek O, Zatloukalova P, et al. Resistance mechanisms to inhibitors of p53-MDM2 interactions in cancer therapy: can we overcome them? [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 53.

- [44] Wang XY, Zhang YQ, Lu P, et al. PEDF attenuates hypoxia-induced apoptosis and necrosis in H9c2 cells by inhibiting p53 mitochondrial translocation *via* PEDF-R [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3):394-401.
- [45] Li WL, Zhang YW, Wang XP, et al. Qishen granule protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by coordinating MDM2-p53-mediated mitophagy and mitochondrial biogenesis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:4344677.
- [46] Cui DR, Qu RR, Liu D, et al. The cross talk between p53 and mTOR pathways in response to physiological and genotoxic stresses [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:775507.
- [47] Jung SH, Hwang HJ, Kang DH, et al. mTOR kinase leads to PTEN-loss-induced cellular senescence by phosphorylating p53 [J]. *Oncogene*, 2019, 38(10):1639-1650.
- [48] Mazelin L, Panthu B, Nicot AS, et al. mTOR inactivation in myocardium from infant mice rapidly leads to dilated cardiomyopathy due to translation defects and p53/JNK-mediated apoptosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97:213-225.
- [49] Chen J, Xia CL, Dong R, et al. Cepharanthine inhibits doxorubicin-induced cellular senescence by activating autophagy *via* the mTOR signaling pathway [J]. *Discov Med*, 2023, 35(178):777-786.
- [50] Zeng L, Zhang FY, Zhang Z, et al. P53 inhibitor pifithrin- α inhibits ropivacaine-induced neuronal apoptosis *via* the mitochondrial apoptosis pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(8):e22822.
- [51] Murphy PJM, Galigniana MD, Morishima Y, et al. Pifithrin- α inhibits p53 signaling after interaction of the tumor suppressor protein with hsp90 and its nuclear translocation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29):30195-30201.
- [52] Culmsee C, Zhu X, Yu Q, et al. A synthetic inhibitor of p53 protects neurons against death induced by ischemic and excitotoxic insults, and amyloid β -peptide [J]. *J Neurochem*, 2001, 77(1):220-228.
- [53] Sohn D, Graupner V, Neise D, et al. Pifithrin- α protects against DNA damage-induced apoptosis downstream of mitochondria independent of p53 [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(6):869-878.
- [54] Zhu JW, Singh M, Selivanova G, et al. Pifithrin- α alters p53 post-translational modifications pattern and differentially inhibits p53 target genes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):1049.
- [55] 黄愿, 鄢文婷, 马永霞, 等. 非编码RNA在肿瘤治疗相关心脏毒性中的作用及应用前景 [J]. *生命的化学*, 2023, 43(1):76-85.
- [56] Gao M, Wang XH, Zhang X, et al. Attenuation of cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis by MicroRNA-146a is mediated via targeting of IRAK1 and TRAF6 expression [J]. *J Immunol*, 2015, 195(2):672-682.
- [57] Zhang TT, Ma YW, Gao L, et al. MicroRNA-146a protects against myocardial ischaemia reperfusion injury by targeting Med1 [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:62.
- [58] Pan JA, Tang Y, Yu JY, et al. miR-146a attenuates apoptosis and modulates autophagy by targeting TAF9b/P53 pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9):668.
- [59] Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function [J]. *Nature*, 2013, 495(7439):107-110.
- [60] Yang YF, Cheng HW, Qiu YL, et al. MicroRNA-34a plays a key role in cardiac repair and regeneration following myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2015, 117(5):450-459.
- [61] Bernardo BC, Gao XM, Winbanks CE, et al. Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43):17615-17620.
- [62] Desai VG, Vijay V, Lee T, et al. MicroRNA-34a-5p as a promising early circulating preclinical biomarker of doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity [J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(9):1477-1490.
- [63] Piegari E, Russo R, Cappetta D, et al. MicroRNA-34a regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):62312-62326.
- [64] Alherz FA, El-Masry TA, Negm WA, et al. Potential cardioprotective effects of amentoflavone in doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154:113643.
- [65] Johnson R, Shabalala S, Louw J, et al. Aspalathin reverts doxorubicin-induced cardiotoxicity through increased autophagy and decreased expression of p53/mTOR/p62 signaling [J]. *Molecules*, 2017, 22(10):1589.
- [66] Zhang WW, Zheng Y, Yan F, et al. Research progress of quercetin in cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1203713.
- [67] Dong QH, Chen L, Lu QW, et al. Quercetin attenuates doxorubicin cardiotoxicity by modulating Bmi-1 expression [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(19):4440-4454.
- [68] Sahu R, Dua TK, Das S, et al. Wheat phenolics suppress doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* inhibition of oxidative stress, MAP kinase activation, NF- κ B pathway, PI3K/Akt/mTOR impairment, and cardiac apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125:503-519.
- [69] Sahu BD, Kumar JM, Kuncha M, et al. Baicalein alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of myocardial oxidative stress and apoptosis in mice [J]. *Life Sci*, 2016, 144:8-18.
- [70] Sun J, Sun GB, Cui XL, et al. Myricitrin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by counteracting oxidative stress and inhibiting mitochondrial apoptosis *via* ERK/P53 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016:6093783.

(收稿日期:2025-01-15 修回日期:2025-03-20)