

清达颗粒改善阿帕替尼诱导的心脏损伤与氧化应激

陈锐燊¹, 方 翌^{2,3}, 卢嘉盈⁴, 沈阿灵^{1,2}, 姚涵文⁵, 魏丽慧^{2,3*}

(1. 福建中医药大学中西医结合学院 中西医结合研究院, 福建 福州 350122;

2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室, 福建 福州 350122;

3. 福建中医药大学科技创新与转化中心, 福建 福州 350122;

4. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122;

5. 福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州 350003)

摘要: 目的 探讨清达颗粒对阿帕替尼诱导心脏损伤和氧化应激的改善作用。方法 36 只健康雄性 BALB/c 裸鼠适应性喂养 1 周后, 采用随机数字表法分为空白组、药物对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组, 每组 6 只。采用阿帕替尼诱导构建心脏损伤模型。① 空白组: 按 0.1 mL/(10 g·d) 给予生理盐水灌胃; ② 药物对照组: 按 2.29 g/(kg·d) 给予清达颗粒药液灌胃; ③ 模型组: 按 100 mg/(kg·d) 给予阿帕替尼药液灌胃; ④ 低剂量组: 分别按 100 mg/(kg·d) 和 0.572 5 g/(kg·d) 给予阿帕替尼药液和清达颗粒药液灌胃; ⑤ 中剂量组: 分别按 100 mg/(kg·d) 和 1.145 g/(kg·d) 给予阿帕替尼药液和清达颗粒药液灌胃; ⑥ 高剂量组: 分别按 100 mg/(kg·d) 和 2.29 g/(kg·d) 给予阿帕替尼药液和清达颗粒药液灌胃, 均连续干预 28 d。采用超高频低频小动物光声多模成像系统检测裸鼠心脏功能指标: 射血分数(EF)、短轴收缩率(FS)和心输出量(CO); HE 染色观察心脏组织病理形态学; ELISA 检测心脏组织活性氧(ROS)含量和血清肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTn I)、脑钠前肽(pro-BNP)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽(GSH)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)含量。结果 HE 染色结果显示: 模型组心肌纤维组织排列紊乱, 肌纤维断裂, 间隙增宽; 与模型组比较, 低、中、高剂量组心肌纤维组织排列整齐, 细胞间排列紧密。与空白组比较, 模型组 EF、FS 和 CO 均明显降低($P<0.05$); 血清 CK-MB、cTn I 和 pro-BNP 含量均明显升高($P<0.05$); 心脏组织 ROS 含量明显升高($P<0.05$), 血清 SOD、CAT、GSH-Px 含量以及 GSH/GSSG 均明显降低($P<0.05$)。与模型组比较, 低、中、高剂量组 EF、FS 均明显升高($P<0.05$), 血清 CK-MB、cTn I 和 pro-BNP 含量均明显降低($P<0.05$), 心脏组织 ROS 含量明显降低($P<0.05$), 血清 SOD、CAT、GSH-Px 含量以及 GSH/GSSG 均明显升高($P<0.05$); 中、高剂量组 CO 均明显升高($P<0.05$)。与低剂量组比较, 中、高剂量组心脏组织 ROS 含量均明显降低($P<0.05$), 血清 GSH/GSSG 均明显升高($P<0.05$); 高剂量组 CO 明显升高($P<0.05$), 血清 CK-MB、cTn I 含量均明显降低($P<0.05$), 血清 SOD、GSH-Px 含量均明显升高($P<0.05$)。与中剂量组比较, 高剂量组 CO 明显升高($P<0.05$), 血清 cTn I 含量明显降低($P<0.05$); 与中剂量组比较, 高剂量组心脏组织 ROS 含量明显降低($P<0.05$), 血清 GSH/GSSG 明显升高($P<0.05$)。结论 清达颗粒能够改善阿帕替尼引起的裸鼠心功能减退和心脏损伤, 其保护作用可能与改善氧化应激状态密切相关。

关键词: 心脏损伤; 心脏毒性; 阿帕替尼; 清达颗粒; 氧化应激; 裸鼠

心血管疾病与恶性肿瘤是威胁人类健康的两大主要疾病^[1], 随着诊疗技术的进步, 二者之间的关联日益受到重视。在肿瘤治疗领域中, 新型抗肿瘤药物的研发与临床应用呈现快速增长态势, 尽管新型抗肿瘤药物显著延长了肿瘤患者生存期, 但其所引起的心血管毒性日益受到关注, 已成为肿瘤幸存者远期死亡的主要原因之一^[2]。阿帕替尼是一种临床常用于治疗胃癌和食管癌的口服靶向药物, 随着其应用的不断拓展, 高血压、蛋白尿、手足综合征、腹泻、QT 间期延长、左室射血分数和短轴收缩率降低、心力衰竭等不良反应也逐步显现出来^[3-4]。其中, 心脏损伤是最严重且治疗受限的不良反应。作为靶向血管内皮生长因子受体(VEGFR)的一种

酪氨酸激酶抑制剂, 现有证据提示, 氧化应激是其心脏毒性的关键损伤机制之一: 阿帕替尼通过抑制 VEGFR 信号通路, 诱导心肌细胞活性氧(ROS)过度生成, 进而触发线粒体功能障碍、细胞凋亡及炎症反应, 最终导致心脏结构与功能异常。

中医药以其多靶点、减毒增效的优势, 为防治药物性心脏损伤提供了新思路^[5-6]。清达颗粒是基于中医理论的经验方, 课题组前期研究证实其具有明确的降压及改善高血压所致心脏损伤的作用^[7-9], 并提示其保护效应与调节氧化还原平衡、减轻炎症反应密切相关。然而, 清达颗粒是否能通过抑制氧化应激, 进而改善阿帕替尼诱导的心脏功能障碍, 目前尚不清楚。基于此, 本研究以氧化应激为核心切入点, 系统探讨清达颗粒对阿帕替尼诱导裸鼠心脏损伤模型的改善作用及其潜在机制, 旨在拓展清达颗粒的潜在临床应用, 并为防治靶向药物

收稿日期: 2025-12-30; 接受日期: 2026-02-04

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2026J001836)

通信作者: 魏丽慧, E-mail: 282117657@qq.com

DOI: 10.13260/j.cnki.fjtc.2026.05005

相关心血管并发症提供实验依据。

1 实验材料

1.1 实验动物 健康雄性 BALB/c 裸鼠 36 只, 体重 (20 ± 2) g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(沪)2022-0004。饲养于福建中医药大学实验动物中心 SPF 级实验室, 给予充足饮食饮水, 12 h 光照/黑暗循环交替, 温度 (23 ± 1) °C, 湿度控制在 50%。本研究方案经福建中医药大学动物伦理委员会批准(审批号: FJTCM IACUC 2024219)。

1.2 实验药物 清达颗粒组成: 天麻、钩藤、黄芩、莲子心, 由江阴天江药业有限公司制成颗粒剂(5 g/包, 批号: 2311309), 存放于阴凉处 $(10 \sim 30$ °C), 取 0.916 g 清达颗粒溶于 2 mL 高压水, 配制浓度为 0.458 g/mL 的清达颗粒母液, 现配现用。

1.3 实验试剂 苏木素染色液(货号: G1140-500)、伊红染色液(货号: G1100-500)均购自北京索莱宝科技有限公司; 裸鼠肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB, 货号: MM-43703M2)、心肌肌钙蛋白 I (cTn I, 货号: MM-0791M2)、脑钠前肽(pro-BNP, 货号: MM-45051M2)、ROS(货号: MM-43700M2)、超氧化物歧化酶(SOD, 货号: MM-0389M2)、过氧化氢酶(CAT, 货号: MM-44125M2)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px, 货号: MM-0758M2)、谷胱甘肽(GSH, 货号: MM-43694M2)、氧化型谷胱甘肽(GSSG, 货号: MM-0662M2) ELISA 试剂盒均购自江苏酶免实业有限公司。

1.4 实验仪器 智能切片扫描仪(杭州医派智能科技有限公司, 型号: MDS-MLF30X); 酶标仪(美国 Thermo 公司, 型号: Multiskan FC); 超高频低频小动物光声多模成像系统(加拿大 VisualSonics 公司)。

2 实验方法

2.1 分组与干预 适应性喂养 1 周后, 采用随机数字表法分为空白组、药物对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组, 每组 6 只。①空白组: 按 0.1 mL/(10 g·d) 给予生理盐水灌胃; ②药物对照组: 按 2.29 g/(kg·d) 给予清达颗粒药液灌胃; ③模型组: 按 100 mg/(kg·d) 给予阿帕替尼药液灌胃; ④低剂量组: 分别按 100 mg/(kg·d) 和 0.572 5 g/(kg·d) 给予阿帕替尼药液和清达颗粒药液灌胃; ⑤中剂量组: 分别按 100 mg/(kg·d) 和 1.145 g/(kg·d) 给予阿帕替尼药液和清达颗粒药液灌胃; ⑥高剂量组: 分别按 100 mg/(kg·d) 和 2.29 g/(kg·d) 给予阿帕替尼药液和清达颗粒药液灌胃, 均连续干预 28 d。

2.2 取材 结束后应用异氟烷麻醉, 以眼球取血法取血, 静置 30 min, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清分装后置于 -80 °C 保存, 用于后续 ELISA 检测。75% 乙醇消毒腹部皮肤后, 沿腹正中中线剪开腹腔, 用生理盐水经心脏灌注冲洗, 充分排尽血液后, 仔

细分离并取出心脏组织, 一部分浸入 4% 多聚甲醛固定液中固定 48 h, 用于后续 HE 染色; 另一部分置于 -80 °C 保存, 用于后续 ELISA 检测。

2.3 观察指标

2.3.1 心脏功能指标检测 采用超高频低频小动物光声多模成像系统检测 6 组心脏功能指标。裸鼠在 500 mL/min 异氟烷吸入麻醉后取仰卧位, 将四肢固定于 37 °C 恒温加热板上, 左胸前脱毛后, 在前胸部及腹部涂抹耦合剂, 采用频率为 46 MHz 的超声探头取左室长轴切面获取 M 型曲线, 计算射血分数(EF)、短轴收缩率(FS)和心输出量(CO)。

2.3.2 HE 染色观察心脏组织病理形态学 取出 4% 多聚甲醛固定后的心脏组织, 经 70%、80%、90%、95%、100% I、100% II 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明和石蜡浸蜡, 包埋后以 4 μ m 厚度切片。将切片置于 60 °C 烤片 2 h 后脱蜡、梯度乙醇水化。苏木素染色 30 s, 冲洗后流水反蓝 5 min; 伊红染色 30 s, 洗掉多余染液。风干后使用中性树脂封片, 置于光学显微镜下观察。

2.3.3 ELISA 检测心脏损伤及氧化应激指标 将裸鼠心脏组织匀浆, 离心后取上清液用于检测。设置标准孔、空白孔、样品孔, 加样后 37 °C 孵育 30 min, 洗涤 5 次, 加入酶标试剂后 37 °C 孵育 30 min, 洗涤 5 次, 加入显色剂 37 °C 避光孵育 10 min, 加入终止液后上机检测 450 nm 波长各孔吸光度, 计算心脏组织 ROS 含量和血清 CK-MB、cTn I、pro-BNP、SOD、CAT、GSH-Px、GSH、GSSG 含量。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析, GraphPad Prism 9.5 软件进行数据图绘制。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 若方差齐, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 若方差不齐则采用 Games-Howell 检验。不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 6 组心脏功能指标比较 与空白组比较, 模型组 EF、FS 和 CO 均明显降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 低、中、高剂量组 EF、FS 均明显升高 ($P < 0.05$); 中、高剂量组 CO 均明显升高 ($P < 0.05$)。与低、中剂量组比较, 高剂量组 CO 明显升高 ($P < 0.05$)。见图 1 和表 1。

3.2 6 组心脏组织病理形态学比较 空白组和药物对照组心脏组织染色均匀, 心肌细胞形态正常, 细胞间排列紧密, 心肌纤维排列整齐; 与空白组比较, 模型组心肌纤维组织排列紊乱, 肌纤维断裂, 间隙增宽; 与模型组比较, 低、中、高剂量组心肌纤维组织排列整齐, 细胞间排列紧密。见图 2。

3.3 6 组血清 CK-MB、cTn I 和 pro-BNP 含量比较 与空白组比较, 模型组血清 CK-MB、cTn I 和

pro-BNP 含量均明显升高 ($P<0.05$);与模型组比较,低、中、高剂量组血清 CK-MB、cTn I 和 pro-BNP 含量均明显降低 ($P<0.05$);与低剂量组比较,高剂

量组血清 CK-MB、cTn I 含量均明显降低 ($P<0.05$);与中剂量组比较,高剂量组血清 cTn I 含量明显降低 ($P<0.05$)。见表 2。

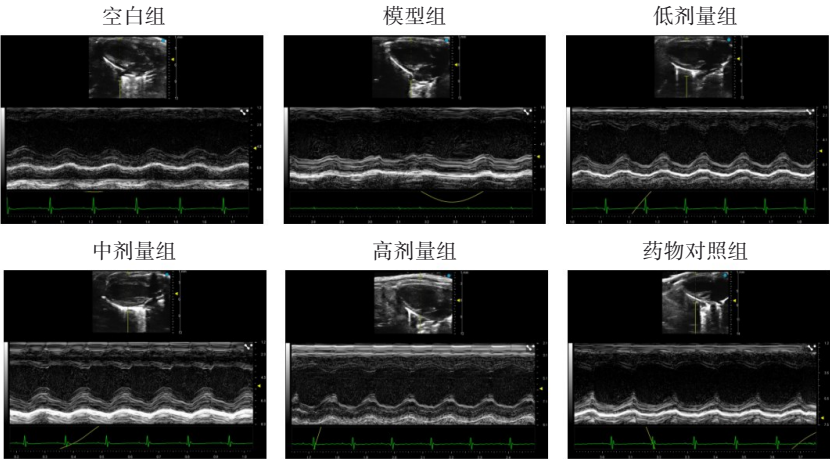


图 1 6 组心脏光声多模成像图

表 1 6 组心脏功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	EF/%	FS/%	CO/(mL/min)
空白组	6	62.11±3.86	32.66±2.70	12.70±1.81
模型组	6	47.52±12.29 ¹⁾	23.20±6.79 ¹⁾	6.65±1.70 ¹⁾
低剂量组	6	66.96±9.29 ²⁾	36.20±7.18 ²⁾	9.95±4.74
中剂量组	6	75.17±8.13 ²⁾	43.20±7.50 ²⁾	11.31±4.34 ²⁾
高剂量组	6	72.96±9.19 ²⁾	41.97±8.41 ²⁾	16.22±3.16 ²⁾³⁾⁴⁾
药物对照组	6	70.16±6.44	39.03±5.18	13.80±2.50

注:与空白组比较,1) $P<0.05$;与模型组比较,2) $P<0.05$;与低剂量组比较,3) $P<0.05$;与中剂量组比较,4) $P<0.05$ 。

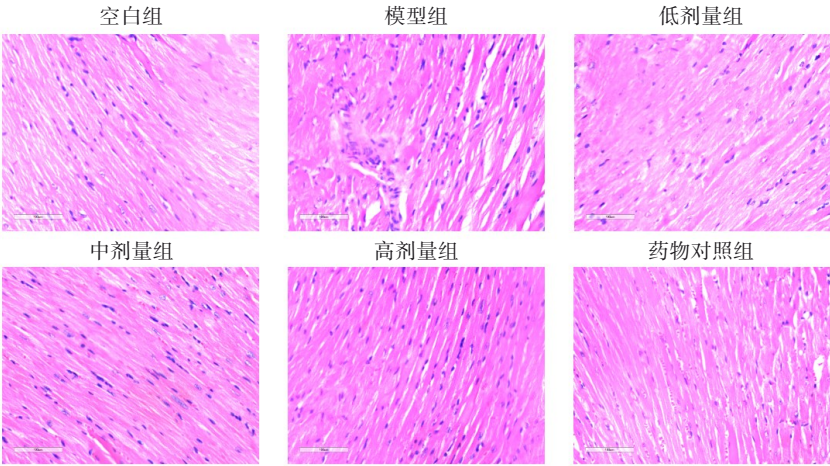


图 2 6 组心脏组织 HE 染色图 ($\times 400$)

表 2 6 组血清 CK-MB、cTn-I 和 pro-BNP 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CK-MB	cTn I	pro-BNP
空白组	6	38.88±2.53	188.96±4.61	11.20±0.64
模型组	6	48.25±3.11 ¹⁾	357.70±7.95 ¹⁾	14.35±1.05 ¹⁾
低剂量组	6	40.04±2.07 ²⁾	273.02±20.45 ²⁾	11.57±0.75 ²⁾
中剂量组	6	37.55±2.41 ²⁾	257.95±13.26 ²⁾	11.11±0.64 ²⁾
高剂量组	6	38.14±1.66 ²⁾³⁾	193.54±18.23 ²⁾³⁾⁴⁾	10.94±0.48 ²⁾
药物对照组	6	37.36±1.04	190.16±5.86	10.84±0.4

注:与空白组比较,1) $P<0.05$;与模型组比较,2) $P<0.05$;与低剂量组比较,3) $P<0.05$;与中剂量组比较,4) $P<0.05$ 。

3.4 6组心脏组织和血清氧化应激指标比较 与空白组比较,模型组心脏组织 ROS 含量明显升高($P<0.05$),血清 SOD、CAT、GSH-Px 含量以及 GSH/GSSG 均明显降低($P<0.05$)。与模型组比较,低、中、高剂量组心脏组织 ROS 含量明显降低($P<0.05$),血清 SOD、CAT、GSH-Px 含量以及 GSH/GSSG 均明显升高($P<0.05$)。与低剂量组比较,中、高剂量组

心脏组织 ROS 含量均明显降低($P<0.05$),血清 GSH/GSSG 均明显升高($P<0.05$);高剂量组血清 SOD、GSH-Px 含量均明显升高($P<0.05$)。与中剂量组比较,高剂量组心脏组织 ROS 含量明显降低($P<0.05$),血清 GSH/GSSG 明显升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 6组心脏组织和血清氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	心脏组织		血清		
		ROS/(IU/L)	SOD/(ng/L)	CAT/(ng/L)	GSH-Px/(ng/L)	GSH/GSSG
空白组	6	491.71±15.34	63.82±2.25	47.83±1.58	39.34±1.90	0.40±0.02
模型组	6	642.56±17.02 ¹⁾	48.76±2.10 ¹⁾	37.36±1.73 ¹⁾	31.83±1.60 ¹⁾	0.22±0.01 ¹⁾
低剂量组	6	588.44±22.20 ²⁾	55.38±0.88 ²⁾	41.30±2.31 ²⁾	35.11±2.07 ²⁾	0.27±0.01 ²⁾
中剂量组	6	561.53±19.30 ²⁾³⁾	55.89±2.53 ²⁾	41.99±1.71 ²⁾	36.41±1.86 ²⁾	0.29±0.01 ²⁾³⁾
高剂量组	6	534.21±23.25 ²⁾³⁾⁴⁾	57.98±2.52 ²⁾³⁾	43.30±1.56 ²⁾	37.75±0.99 ²⁾³⁾	0.33±0.02 ²⁾³⁾⁴⁾
药物对照组	6	490.68±26.86	65.66±1.24	46.60±2.53	40.00±1.76	0.42±0.02

注:与空白组比较,1) $P<0.05$;与模型组比较,2) $P<0.05$;与低剂量组比较,3) $P<0.05$;与中剂量组比较,4) $P<0.05$ 。

4 讨 论

EF、FS 和 CO 是评估心功能的关键指标^[10]。本研究构建了阿帕替尼诱导的裸鼠心脏损伤模型,观察清达颗粒对阿帕替尼导致的心功能与结构损伤的影响,结果发现阿帕替尼灌胃可导致裸鼠心脏 EF、FS 和 CO 显著下降,并伴有心肌纤维排列紊乱、细胞间隙增加等病理改变。同时,阿帕替尼使大鼠血清 CK-MB、cTn I 和 pro-BNP 等心肌酶水平显著升高,这与酪氨酸激酶抑制剂已知的心脏毒性作用相符^[11-12]。经清达颗粒干预后,心肌酶水平、心功能指标和病理变化均得到有效恢复,表明清达颗粒能改善阿帕替尼对心脏结构与功能的损伤,且高剂量清达颗粒对 cTn I 与 CK-MB 的改善作用更显著。

氧化应激是导致心脏损伤的关键机制之一,当 ROS 的生成速率超过 SOD、CAT、GSH 等抗氧化系统的清除能力时,过量的 ROS 可通过攻击心肌细胞膜脂质,诱发脂质过氧化、引起线粒体功能障碍、诱导心肌细胞凋亡,并激活炎症反应,最终导致心肌细胞死亡、心脏纤维化和心功能下降^[13-17]。研究表明,酪氨酸激酶抑制剂造成的心脏损伤与此机制相关:酪氨酸激酶抑制剂可激活 IRE1α-XBP1s 信号轴诱发内质网应激并伴随 ROS 增加^[18],同时引起细胞内 GSH 耗竭、GSH-Px 水平下降^[19],导致氧化应激的发生。本研究也观察到阿帕替尼干预后,小鼠血清 ROS 水平显著升高,而 SOD、CAT、GSH-Px 活性及 GSH/GSSG 比值显著降低,表明了阿帕替尼可导致心肌细胞的氧化应激。经清达颗粒干预后,ROS 降低且抗氧化指标提升,提示清达颗粒可通过改善氧化应激来保护心脏,且较高剂量清达颗粒对部分指标的改善作用更显著。此外,空

白组与药物对照组各指标比较,差异均无统计学意义,表明该剂量清达颗粒无明显心脏毒副作用。

综上所述,清达颗粒能够改善阿帕替尼引起的裸鼠心功能减退和心脏损伤,其保护作用可能与改善氧化应激状态密切相关。辅酶 Q10、右雷佐生等西药用于防治化疗所致的心脏毒性时,存在疗效有限或额外毒性的风险^[20],而清达颗粒在本研究中展现出明确的抗氧化效果与良好的安全性。因此,清达颗粒或可作为阿帕替尼治疗中有潜力的辅助用药,通过减轻心脏毒性来提高患者的治疗耐受性与生活质量,为其治疗化疗相关心脏功能障碍的临床应用提供理论依据。

参考文献

[1] GBD 2023 Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of cancer, 1990–2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 [J]. Lancet, 2025, 406(10512): 1565–1586.

[2] 中国研究型医院学会高血压专业委员会,《肿瘤高血压管理专家建议》专家组. 肿瘤高血压管理专家建议[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(9): 805–815.

[3] SHAO F, ZHANG H, YANG X, et al. Adverse events and management of apatinib in patients with advanced or metastatic cancers: a review [J]. Neoplasma, 2020, 67(4): 715–723.

[4] 魏华波, 张君国, 谭兵, 等. 阿帕替尼致呼吸困难、四肢麻木和心律失常[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(3): 150–152.

[5] 张淼, 谭楠楠, 姜泽丰, 等. 中药防治阿霉素心脏毒性的机制研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(3): 322–324.

[6] 郭松霖, 乔元勋, 于淼, 等. 中医药防治化疗药物心脏毒性研究进展[J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1668–1673.

[7] 包丽亚, 王怀, 周雪玲, 等. 清达颗粒对自发性高血压大鼠心脏超声指标及病理学形态的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 54–59.

[8] 王怀, 包丽亚, 周雪玲, 等. 高血压心脏病局部炎症反应与清达颗粒干预实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019,

- 17(2):183–186.
- [9] WU X Y, SHEN A L, BAO L Y, et al. Qingda granules attenuate hypertensive cardiac remodeling and inflammation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110367.
- [10] 杜斌. 超声心动图对不同高血压分级心脏病患者心功能损害的评估价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2024, 8(22):100–102.
- [11] XU Z F, PAN Z Z, JIN Y, et al. Inhibition of PRKAA/AMPK (Ser485/491) phosphorylation by crizotinib induces cardiotoxicity via perturbing autophagosome-lysosome fusion [J]. *Autophagy*, 2024, 20(2):416–436.
- [12] GILL L, CHADWICK A, MEESON A P, et al. Evaluating the use of rodents as *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo* experimental models for the assessment of tyrosine kinase inhibitor-induced cardiotoxicity: a systematic review [J]. *Arch Toxicol*, 2025, 99(12):4801–4828.
- [13] D'ORIA R, SCHIPANI R, LEONARDINI A, et al. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:5732956.
- [14] DUBOIS-DERUY E, PEUGNET V, TURKIEH A, et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9):864.
- [15] ZALBA G, MORENO M U. Oxidative stress in cardiovascular disease and comorbidities [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(8):1519.
- [16] VALAITIENĖ J, LAUČYTĖ-CIBULSKIENĖ A. Oxidative stress and its biomarkers in cardiovascular diseases [J]. *Artery Res*, 2024, 30(1):18.
- [17] 唐建萍, 毕泰瑜, 魏士雄. 心力衰竭中氧化应激的病理机制及治疗进展[J]. *广州医科大学学报*, 2025, 53(1):54–60.
- [18] WANG H, WANG Y M, LI J Y, et al. Three tyrosine kinase inhibitors cause cardiotoxicity by inducing endoplasmic reticulum stress and inflammation in cardiomyocytes [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):147.
- [19] GŁOWACKI S, SYNOWIEC E, SZWED M, et al. Relationship between oxidative stress and imatinib resistance in model chronic myeloid leukemia cells [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4):610.
- [20] KESHAVERZI M, NARAKI K, RAZAVI B M, et al. Ameliorative and protective effects of coenzyme Q10 against natural and chemical toxicity: a narrative review [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2025, 398(8):9817–9850.

Qingda Granule Alleviates Apatinib-Induced Cardiac Injury and Oxidative Stress

CHEN Ruishen¹, FANG Yi^{2,3}, LU Jiaying⁴, SHEN Aling^{1,2}, YAO Hanwen⁵, WEI Lihui^{2,3*}

¹ Academy of Integrative Medicine, College of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

² Fujian Key Laboratory of Integrative Medicine on Geriatrics, Fuzhou, Fujian 350122, China;

³ Science and Technology Innovation Center, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

⁴ College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

⁵ The Second Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350003, China

ABSTRACT Objective: To investigate the improvement effect of Qingda Granule on apatinib-induced cardiac injury and oxidative stress. **Methods:** After one week of adaptive feeding, a total of thirty-six healthy male BALB/c nude mice were randomly divided into the blank group, the drug control group, the model group, the low-dose group, the medium-dose group, and the high-dose group, with 6 mice in each group. A cardiac injury model was induced using apatinib. The blank group was administered normal saline by gavage at a dose of 0.1 mL/(10 g·d); the drug control group was administered Qingda Granule solution by gavage at a dose of 2.29 g/(kg·d); the model group was administered apatinib solution by gavage at a dose of 100 mg/(kg·d); the low-dose group was administered apatinib and Qingda Granule solution by gavage at doses of 100 mg/(kg·d) and 0.572 5 g/(kg·d), respectively; the medium-dose group was administered apatinib and Qingda Granule solution by gavage at doses of 100 mg/(kg·d) and 1.145 g/(kg·d), respectively; the high-dose group was administered apatinib and Qingda Granule solution by gavage at doses of 100 mg/(kg·d) and 2.29 g/(kg·d), respectively. All groups were treated continuously for 28 days. The cardiac function indicators of nude mice, including ejection fraction (EF), fractional shortening (FS), and cardiac output (CO), were measured by using an ultra-high frequency and low-frequency small animal photoacoustic multi-modality imaging system. The cardiac histopathological morphology was observed by HE staining. The level of reactive oxygen species (ROS) in cardiac tissue, and the serum levels of creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione (GSH), and oxidized glutathione (GSSG) were determined by ELISA. **Results:** HE staining showed that in the model group, myocardial fibers were disorganized, accompanied by fiber breakage and widened intercellular spaces; compared with the model group, the low-, medium-, and high-dose groups showed a more orderly arrangement of myocardial fibers and closely packed cells. Compared with the blank group, the EF, FS, and CO in the model group decreased significantly ($P < 0.05$); the serum levels of CK-MB, cTnI, and pro-BNP increased significantly ($P < 0.05$); the ROS content in cardiac tissue increased significantly ($P < 0.05$), while the serum activities of SOD, CAT, and GSH-Px, as well as the GSH/GSSG ratio, decreased significantly ($P < 0.05$). Compared to the blank group, the model group showed significant reductions in EF, FS, and CO ($P < 0.05$), significant increases in serum CK-MB, cTnI, and pro-BNP levels ($P < 0.05$), significant increases in cardiac tissue ROS content ($P < 0.05$), along with significant decreases in serum SOD, CAT, GSH-Px levels and the GSH/GSSG ratio ($P < 0.05$). Compared to the model group, the low-, medium-, and high-dose groups showed significant increases in EF, FS, and CO ($P < 0.05$), significant decreases in serum CK-MB, cTnI, and pro-BNP levels ($P < 0.05$), significant decreases in cardiac tissue ROS content ($P < 0.05$), and significant increases in serum SOD, CAT, GSH-Px levels as well as the GSH/GSSG ratio ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qingda Granule alleviates apatinib-induced cardiac dysfunction and injury in mice, and its protective effect may be closely associated with the improvement of oxidative stress.

KEY WORDS cardiac injury; cardiotoxicity; apatinib; Qingda Granule; oxidative stress