

## Fisetin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting the insulin-like growth factor II receptor apoptotic pathway through estrogen receptor- $\alpha$ - $\beta$ activation

Fisetin 透過雌激素受體- $\alpha$ / $\beta$  抑制胰島素生長因子 II 受體凋亡途徑減輕阿黴素誘導心臟毒性

Kuan-Ho Lin, Samiraj Ramesh (花蓮慈濟醫院心血管暨粒線體相關疾病研究中心), Sakshi Agarwal (花蓮慈濟醫院心血管暨粒線體相關疾病研究中心), Wei-Wen Kuo, Chia-Hua Kuo, Michael Yu-Chih Chen (陳郁志, 花蓮慈濟醫院心臟內科), Yueh-Min Lin, Tsung-Jung Ho (何宗融副院長, 花蓮慈濟醫院中醫部), Pei-Chen Huang\*, Chih-Yang Huang\* (黃志揚副院長, 花蓮慈濟醫院心血管暨粒線體相關疾病研究中心)

【背景】：阿黴素是一種抗腫瘤藥。它透過干擾細胞內的核酸功能，抑制細胞複製及分裂，以阻止腫瘤細胞的生長。阿黴素用於治療多種癌症，包括血癌、乳癌和卵巢癌。不幸的是，其治療效果因其心臟毒性副作用的出現而受到阻礙。Fisetin 是一種在多種水果和蔬菜中發現的黃酮類植物雌激素，作為一種抗氧化劑和抗衰老化合物，Fisetin 在延長人的壽命方面顯示出巨大的希望。它幫助我們的身體對抗氧化壓力並清除外部來源的毒素。Fisetin 可以預防和減輕細胞和組織損傷，並保護我們的細胞免受有害分子的侵害。此外 Fisetin 已被確定具有潛在的心臟保護特性，可抵抗阿黴素引起的心臟毒性。儘管如此，造成這些影響的確切機制尚未完全闡明。

【結果】：實驗結果顯示，Fisetin 對 H9c2 成肌細胞和卵巢切除 (OVX) 大鼠模型中阿黴素誘導的心臟毒性的保護作用和機制。首先 MTT 測定結果表明，Fisetin 治療以劑量依賴性方式有效挽救阿黴素誘導的細胞死亡。此外，蛋白質印跡和 TUNEL-DAPI 染色顯示，Fisetin 透過抑制雌激素受體活化的類胰島素生長因子 II 受體(IGF-IIR) 介導的細胞凋亡途徑，顯著減輕阿黴素誘導的體外和體內心臟毒性。同時，超音波心動圖、生化檢測和 H&E 染色結果證明 Fisetin 透過改善心臟功能障礙、心肌損傷、氧化壓力和組織病理學損傷來減輕阿黴素誘導的心臟毒性。這些發現表明 Fisetin 在減輕阿黴素誘導的心臟毒性方面具有顯著的治療潛力。

【未來影響與應用】：

目前的研究結果有助於了解 Fisetin 在減輕阿黴素誘導的心臟毒性一種新機制，透過該機制，黃酮類植物雌激素 Fisetin 可以減輕阿黴素引起的心肌損傷和氧化壓力，同時增強心臟功能。值得注意的是，這項研究首次證明 Fisetin 透過活化 ER- $\alpha$ / $\beta$  和 CHIP/SIRT1 介導的 HSF1 訊號傳導抑制 IGF-IIR 凋亡途徑，從而在體外和體內降低 DOX 誘導的心臟毒性。這些結果表明，Fisetin 有望作為癌症治療的心臟保護藥物，特別是對於接受阿黴素蒽環類藥物的停經後婦女，滿足腫瘤學的重要需求。

