

铁死亡在心肌缺血再灌注损伤机制中的研究进展

赵嘉璐¹, 刘振兵^{2*}

¹内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 内蒙古 鄂尔多斯

²鄂尔多斯市中心医院心内科, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月7日

摘要

铁死亡是一种依赖于铁离子与活性氧(reactiveoxygen species, ROS)诱导的脂质过氧化物积累, 进而引发的一种特殊的细胞死亡机制, 是一种调节性细胞死亡的形式。近年来研究显示, 其在肿瘤、心脏、肾脏、脑的缺血再灌注损伤及其他多种疾病中发挥重要作用。本文将从铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等机制方面综述铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展。并总结了可能对心肌缺血再灌注损伤有治疗作用的抑制剂及相关靶点, 旨在从铁死亡角度为治疗心肌缺血再灌注损伤提供新的防治策略。

关键词

铁死亡, 心肌缺血再灌注损伤, 铁代谢, 脂质过氧化

Research Progress of the Mechanism of Ferroptosis in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

Jialu Zhao¹, Zhenbing Liu^{2*}

¹Ordos Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

²Department of Cardiology, Ordos Central Hospital, Ordos Inner Mongolia

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Feb. 28th, 2025; published: Mar. 7th, 2025

Abstract

Ferroptosis is a special mechanism of cell death induced by the accumulation of lipid peroxides, which

*通讯作者。

文章引用: 赵嘉璐, 刘振兵. 铁死亡在心肌缺血再灌注损伤机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 384-392.
DOI: 10.12677/acm.2025.153627

depends on iron ions and reactive oxygen species (ROS). It is a form of regulated cell death. In recent years, research has shown that it plays an important role in tumors, cardiac, renal, cerebral ischemia-reperfusion injury, and many other diseases. This paper reviews the research progress of ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury from the aspects of mechanisms such as iron metabolism, lipid metabolism, and amino acid metabolism. It also summarizes the inhibitors and related targets that may have a therapeutic effect on myocardial ischemia-reperfusion injury, aiming to provide new prevention and treatment strategies for myocardial ischemia-reperfusion injury from the perspective of ferroptosis.

Keywords

Ferroptosis, Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Iron Metabolism, Lipid Peroxidation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌梗死是目前世界范围内发病率和死亡率均高的疾病, 虽然通过经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等成熟的再灌注治疗手段显著降低了 STEMI 患者心血管不良事件的发生率, 但是血液的再灌注可能进一步加重心肌损伤, 出现再灌注心律失常、心肌顿抑、心力衰竭等一系列并发症, 称为心肌缺血再灌注损伤(MIRI) [1]。研究表明, 造成 MIRI 的机制复杂, 包括: 钙超载、炎症反应、氧化应激、线粒体通透体膜孔的开放、铁死亡等。其中, 铁死亡这种新形式的调节性细胞死亡不同于以往的凋亡模式, 其表现为明显的细胞铁超载和非血红素铁的积累, 并伴有脂质过氧化氢的大量积累、氧化还原的不平衡等, 从而诱导一系列导致细胞死亡的反应激活[2]。铁死亡途径涉及多种复杂的机制, 目前研究尚未完全阐明, 总的来说, 主要涉及铁代谢异常、氨基酸代谢异常和脂质代谢异常三大类。

铁死亡是一种铁依赖性、超氧化物驱动的非凋亡形式的调节性细胞死亡, 其并不是一个孤立的病理过程, 而是与各种其他病理生理过程, 包括自噬、炎症和氧化应激等过程交错相关。目前很多研究认为铁死亡的本质是细胞氧化还原的失衡, 诱导一系列 ROS 产生反应的激活, 如芬顿效应和脂质过氧化反应等。ROS 的积累最终会产生毒性反应, 破坏细胞膜的完整性, 导致细胞死亡[3]。氨基酸、铁和脂质的代谢, 包括相关途径, 被认为是铁死亡的特异性标志。

2. 铁死亡与心肌缺血再灌注损伤相关的机制

2.1. 铁代谢对心肌缺血再灌注中铁死亡的调控

铁是一种几乎参与所有生物过程的微量元素, 它的摄取和释放是细胞铁代谢调节的关键步骤, 并且铁元素可参与氧的运输和储存、线粒体呼吸和氧化还原反应。游离铁离子可作为芬顿反应和脂氧合酶(LOX)的底物诱导脂质氧化反应, 并参与多种脂质抗氧化剂(包括 CoQ10 和 GPX4)的失活, 破坏氧化还原平衡并引起细胞死亡。转铁蛋白(Tf)、铁蛋白、铁调素和铁转运蛋白(FPN)等多种蛋白质在维持全身铁稳态中发挥着重要作用。在细胞质中, 亚铁被细胞质铁蛋白氧化成三价铁状态, 并且所得的铁蛋白结合的铁可以被降解以用于酶促反应或储存以供以后使用[4]。在缺铁条件下, 不能合成过量的载脂蛋白, 否则它们将与铁结合, 从而允许必需蛋白质使用有限的铁。铁饱和的铁蛋白被核受体辅激活因子 4 (NCOA4) 介导的自噬降解, 此过程会导致溶酶体铁蛋白的降解, 随后释放其铁含量, 并通过溶酶体 NRAMP2 将其

输出到胞液[5]。心脏特异性缺失 Fth 1 (编码铁蛋白重链)导致心脏铁失调和氧化应激增加, 导致对铁过载诱导的组织损伤的易感性增加[6]。相反, 小鼠心脏中 Ncoa4 的缺失改善了心脏功能并减弱了由压力超负荷诱导的铁蛋白吞噬介导的铁蛋白降解。

众所周知, 体内铁代谢紊乱的发生与铁调素的异常有关。铁调素-FPN 轴是细胞外铁稳态的主要调节因子。铁调素介导的铁转运蛋白 1 (FPN1)内化和降解对于维持心脏铁稳态至关重要[7]。膜蛋白 FPN1 从细胞中输出铁, 由 Fe^{2+} 产生 Fe^{3+} 。铁调素是一种主要由肝细胞分泌的 25 个氨基酸的蛋白质, 可调节 FPN。铁调素刺激 FPN 内化和分解, 减少心肌细胞铁流出并促进铁死亡。心肌细胞存在多种铁输出机制, 但 FPN1 是哺乳动物中发现的唯一与铁释放相关的蛋白, 且可被 hepcidin 降解[8], 在系统性铁稳态中起着关键作用。Lakhal-Littleton 等人利用心肌细胞特异性 Fpn 缺失的小鼠进行研究得出以下结论: 第一、心肌细胞 FPN 是对细胞内铁稳态的维持至关重要, 第二、铁在心脏内沉积的部位决定了它影响心脏功能的严重程度[7]。在脂多糖(LPS)诱导的内毒素血症大鼠模型中, 敲低 FPN 促进铁积累和氧化反应, 并与铁下垂和新发心房颤动有关[9]。

Hepcidin 通过抑制巨噬细胞介导的心脏损伤后心肌修复和再生而破坏心肌组织[10]。研究显示, 铁超载和慢性炎症会促进 hepcidin 水平升高, 而 hepcidin 会阻碍铁的释放, 导致铁被困在细胞中, 从而导致细胞内铁限制。与此相反的是, hepcidin 在缺铁或缺氧状态下会减少, 导致更多的铁被释放到循环中[11]。除此之外, 还有研究显示缺铁可以影响高达 75% 的心力衰竭患者[12], 无论是原发性还是继发性铁超载, 都可以通过氧化损伤引起心脏病。心肌细胞中过量的铁已被证明通过细胞膜中磷脂过氧化物的积累直接诱导铁死亡[13]。在小鼠模型中进行的 30 分钟 I/R 损伤闭塞实验中, 左前降支冠状动脉(LAD)没有血液灌注。这导致 FT 在心肌瘢痕区域的积累和 I/R 中心脏细胞溶质铁水平的增加, 这是由于在长期缺血后高水平的铁被动员到冠状动脉血流中[14]。

铁代谢作为铁死亡的重要基础, 贯穿于心肌细胞的整个代谢调节过程。铁离子不仅参与氧的运输、线粒体呼吸和氧化还原反应, 还在芬顿反应和脂质氧化反应中扮演关键角色。转铁蛋白、铁蛋白、铁调素和铁转运蛋白等多种蛋白质共同维持着全身铁稳态。一旦铁代谢失衡, 如铁调素-FPN 轴异常, 会导致心肌细胞内铁积累或缺乏, 进而破坏氧化还原平衡, 直接诱导铁死亡或增加心肌对损伤的易感性。这种铁代谢的紊乱, 进而会加剧后续氨基酸代谢和脂质代谢的进一步紊乱。

2.2. 氨基酸代谢对于心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的调控

System Xc^- /GSH/GPX4 轴是主要的铁死亡抑制机制, 系统 Xc^- 介导胱氨酸摄取和谷氨酸释放以促进 GSH 合成, 而 GSH 充当 GPX4 (谷胱甘肽过氧化物酶 4)的协同分子以协助清除脂质过氧化物以保护细胞。该轴包含 2 个铁死亡关键调节因子, 包括 GSH 和 GPX4。

xCT 是胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白, 负责将细胞外胱氨酸摄取到细胞中并输出谷氨酸。xCT 溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)的轻链是 xCT 底物特异性的关键组成部分[15]。胱氨酸被还原为半胱氨酸并用于谷胱甘肽的生物合成, 谷胱甘肽作为限速底物。

GSH 是一种三肽, 包括谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸, 作为抗氧化剂, 是谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)的底物, 然后转化为氧化型谷胱甘肽(GSSG)。GPX4 是一种重要的细胞内调节因子以及抗氧化酶, 在铁死亡过程中主要通过抑制脂氧合酶和环氧合酶的活性来抑制脂质过氧化物的形成[16]。系统 Xc^- 介导胱氨酸摄取和谷氨酸释放以促进 GSH 合成, 而 GSH 作为 GPX4 的协同分子参与对过氧化氢的分解以帮助清除脂质过氧化物, 从而保护细胞。

GPX4 依赖于 GSH, 催化还原型 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽(GSSG), 并将细胞毒性的脂质过氧化物(LPO)降低为无毒的脂质醇(L-OH)。有研究显示, 全身 GPX4 敲除会导致胚胎死亡。GPX4 表达缺失或

GPX4 失活会导致 L-OOH 积累, 与过量的二价铁相互作用, 并产生对核酸和蛋白质有害的脂质过氧化物, 这是铁死亡的标志[17] [18]。GPX4 抑制 ROS 的产生, 从而保护细胞免受脂质过氧化物的侵害, 以及抑制铁死亡过程。Zhang 等人进行了蛋白质组学和功能分析, 发现了 GPX4 的一种新的上游调控机制。即 SLC7A11 介导的胱氨酸摄取通过激活哺乳动物雷帕霉素靶点复合物 1 (mTORC1) 促进 GPX4 合成[19]。

GPX4 介导铁死亡调节 MIRI。研究表明, 再灌注大鼠心脏中的铁和丙二醛(MDA)水平随着再灌注时间的增加而逐渐增加, 同时 GPX4 水平降低[20]。以谷胱甘肽非依赖性方式敲低 GPX4 导致线粒体形态破坏和线粒体 ROS 产生增加[21]。反过来, ROS 的大量产生和铁死亡是导致 MIRI 的重要机制[22]。在缺血心肌再灌注的过程中, 血流的快速恢复可触发 ROS 产生的爆发(这可能是加重铁细胞增多症的一个重要因素)和 ROS 相关损伤超过初始缺血性损伤。另一项研究发现, 利司他汀-1 通过增加 GPX4 水平抑制铁死亡, 从而降低 ROS 水平, 从而缓解 MIRI [23]。因此, 在 MIRI 中增加 GPX4 表达可以抑制铁死亡, 减轻 MIRI 中的心功能损伤。还有研究显示 GPX4 的过表达可以通过抑制脂质过氧化作用抑制动脉粥样硬化的进展。

然而, 再灌注过程中, GPX4 水平会降低, 导致脂质过氧化物积累, 触发铁死亡。这一变化与铁代谢紊乱相互关联, 铁超载可能加剧氨基酸代谢的异常, 进一步削弱细胞的抗氧化能力。

2.3. 脂质代谢对心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的调控

脂质代谢同样在铁死亡中起着关键作用。众所周知, 甘油、脂肪酸等可以作为原料在细胞内质网上合成磷脂(PL), 而后磷脂被运送至各生物膜与膜融合, 从而达到更新生物膜的作用。适当的铁有助于促进磷脂的形成, 但当铁超载时, 细胞膜上的磷脂会发生脂质过氧化, 导致磷脂双层结构和功能被破坏, 最终导致细胞发生铁死亡。

脂质过氧化是氧化剂如自由基或非自由基物质攻击含有碳-碳双键的脂质的过程, 特别是涉及从碳中夺取氢的多不饱和脂肪酸(PUFA), 其中氧插入导致脂质过氧自由基和氢过氧化物。脂质是维持细胞结构和控制细胞功能的细胞膜的重要组成部分, 它们是 ROS 攻击的主要目标[24] [25]。PUFA 是酯氧合酶(LOX)的底物, 其双烯丙基氢原子的结构极易导致脂质过氧化, 所以是铁死亡的启动的关键。LOX 结合分子氧并将 PUFA 氧化为其氢过氧化氢中间体, 从而导致脂质过氧化物和 ROS 的过量产生[26]。最近的一项研究发现, 含有两个 PUFA 尾的磷脂是铁死亡的特别有效的驱动因素, 这表明脂质交联可能是铁死亡时膜损伤的一个方面[27]。PUFAs 是氧化脂质损伤的位点, 并且是执行铁死亡所必需的。PUFA 的丰度决定了可用脂质过氧化位点的程度, 从而决定了铁死亡的易感性[28]。ROS 可与脂质膜的 PUFAs 反应, 诱导脂质过氧化形成 L-ROS。高浓度的 L-ROS 可引发细胞中的氧化应激, 引起氧化损伤, 这也是脂质代谢与铁死亡相关联的机制之一。以上机制与铁死亡典型特征为线粒体变小, 双层膜的密度增加, 细胞脂质活性氧增多的特点相吻合。除了通过芬顿反应的铁触发的 ROS 产生之外, 线粒体或 NADPH 氧化酶(NOX)介导的 ROS 产生也在启动涉及铁代谢的脂质过氧化中发挥细胞类型依赖性作用。

鉴于心脏的能量需求非常高, 并且特别容易受到氧化损伤, 心肌细胞被认为需要专门的、增强的抗氧化系统来避免铁死亡。心脏组织有一些潜在的内源性 ROS 来源, 包括线粒体电子传递链、NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化还原酶、一氧化氮合酶和细胞色素 P450 [29], 此外还有一些外源性因素和化学物质也会引起氧化损伤。源自含 PUFA 的膜磷脂氧化的脂质过氧化物的积累表明, 抗氧化系统并不是可以有效平衡所有的 ROS; 因此, 脂质过氧化是心脏氧化应激最明显的表现之一。在慢性心力衰竭患者中, 高血清丙二醛水平被发现是死亡的独立预测因素, 也是一年随访研究的综合临床终点[30]。这些结果与之前的研究一致[31], 并支持脂质过氧化在心脏病的发展和严重程度中发挥作用的假设。并且, 脂质过氧化通过其对破坏细胞膜的影响而成为铁死亡的驱动因素[32]。脂质过氧化物的清除可防止脂质过氧化诱导的心

肌细胞膜结构损伤, 并抑制铁死亡。综上, 脂质代谢异常与铁代谢、氨基酸代谢异常相互影响, 形成恶性循环, 共同促进心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的发生发展。深入理解这三个机制之间的紧密联系, 有助于为防治心肌缺血再灌注损伤提供更全面、更有效的策略。

3. 铁死亡的激动剂与抑制剂

3.1. 铁死亡的激动剂

3.1.1. Erastin

2003 年第一个被鉴定的铁死亡激活剂被命名为 erastin。首先, erastin 是最早发现的特异性铁死亡诱导剂, erastin 可以通过抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc⁻), 降低细胞对胱氨酸的摄取。胱氨酸摄取减少会导致谷胱甘肽(GSH)合成减少, 进而影响谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的功能[33]。由于 GPX4 是脂质过氧化反应的关键抑制酶, 其功能受影响后, 会导致细胞内脂质过氧化物不能被有效清除, 最终引发铁死亡。erastin 还有另一个靶点, 电压依赖性阴离子通道(VDACs), 它会使线粒体去极化, 诱导线粒体功能障碍, 引起 ROS 的生成增多, 也能促进细胞铁死亡[34]。除此之外, 还发现 erastin 对铁死亡的激活增加了溶酶体相关膜蛋白 2a 的水平, 从而促进了伴侣介导的自噬, 这反过来又促进了 GPX4 的降解, 从而导致铁死亡。

3.1.2. RSL3

RSL3 的主要作用机制是直接作用于谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)并抑制其活性[35]。GPX4 是一种关键的抗氧化酶, 能利用 GSH 将细胞内的脂质过氧化物还原为无毒的脂醇, 维持细胞膜脂质的稳定性。RSL3 抑制 GPX4 后, 脂质过氧化物大量累积, 细胞膜受到破坏, 从而触发铁死亡过程, 除此之外, RSL3 可抑制阻断半胱氨酸/谷氨酸氨基酸转运系统, 同时会影响 GSH 的合成, 进而导致 GPX4 的活性因缺乏底物而进一步下降[36]。由于 GPX4 活性下降以及 GSH 合成受阻, 细胞内的抗氧化能力显著降低, 脂质过氧化物不断积累, 同时细胞内的铁离子也会参与到脂质过氧化的过程中, 进一步加剧氧化损伤, 最终导致细胞发生铁死亡。

3.1.3. FIN56

FIN56 具有独特的作用机制, 一方面可促进 GPX4 降解, 另一方面能结合酶角鲨烯合酶, 导致内源性抗氧化辅酶 Q10(CoQ10)耗竭, 增强细胞对铁死亡的敏感性, 目前在肿瘤研究领域备受关注[37][38]。

3.2. 铁死亡的抑制剂

总的来说, 铁死亡主要通过三种主要方法来抑制: 铁螯合、防止脂质过氧化和抗氧化相关抑制剂。

3.2.1. 铁螯合剂

铁是 ROS 积累和铁死亡的关键致病因素, 因此调节体内 Fe²⁺水平可能会抑制铁死亡并有助于疾病治疗。铁螯合剂可与血浆或组织中的铁离子结合, 并通过尿素或胆汁促进其消除, 从而降低体内的铁含量。铁螯合剂类: 包括 deferoxamine (DFO)、deferiprone (DFP)、deferasirox (DFX)等。去铁胺(DFO)主要通过螯合细胞内游离 Fe³⁺、下调 ROS 以及上调细胞内 GPX4、铁蛋白重链(FTH1)和胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白(System Xc⁻)水平来抑制铁死亡[39]。已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于皮下注射, 以减轻体外铁死亡模型中弹性蛋白诱导的铁死亡[40], 在脊髓损伤、缺血性中风等疾病中均表现出一定的神经保护作用。目前已知的研发药有去铁酮(DFP)和地拉罗司(DFX), 并且已进入临床试验阶段。DFP 在甘油诱导的急性肾损伤小鼠模型中具有肾保护作用; DFX 可用于治疗心脏铁过载、溃疡性结肠炎、 β -地中海贫血等疾病, 但这类药物存在一些局限性, 如 DFO 半衰期短, DFP 和 DFX 可能有粒细胞缺乏、肾衰竭等副作用。

用[41]。铁死亡抑制剂的研发,为铁过载相关疾病,如心肌缺血再灌注损伤、脑出血患者等带来福音。同时,铁螯合剂可以通过调节细胞内铁离子的水平,减少药物对肾脏细胞的铁死亡诱导作用,从而降低药物性肾损伤的发生风险。

3.2.2. 脂质代谢调节剂

除铁螯合剂外,还发现了许多特异性的铁死亡抑制剂,如铁抑制素-1 (ferrostatin-1, Fer-1)、利司他丁-1 (livestatin-1)和维生素 E 等。这些物质通过利用亲脂性自由基捕获抗氧化剂来阻断脂质过氧化的链式反应,从而抑制铁死亡。Ferrostatin-1 (Fer-1)是最早合成的铁死亡抑制剂,可稳定自由基、降低 ROS,在结构活性关系研究中发现, Fer-1 中的 N-环己基作为亲脂性锚定基团,对维持其活性起着重要作用,胺基和亲脂性锚定基团共同协作保证了 Fer-1 的抑制效果[42],在心肌损伤、急性肺损伤等多种疾病中发挥重要作用。Liproxstatin-1 (Lip-1)与 Fer-1 功能相似,在治疗不同神经系统疾病和癌症方面具有重要意义;维生素 E 可通过还原 LOX-15 中的 Fe^{3+} 抑制脂质过氧化物产生,但作用相对较弱[43]。铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1)是铁死亡的主要调节分子之一, FSP1 通过 FSP1-辅酶 Q10 (CoQ10)-NAD(P)H 轴和维生素 K 氧化还原循环发挥作用,同时 FSP1 还可以和 GPX4 在抑制铁死亡过程中发挥协同作用。当 GPX4 的活性受到抑制或者其底物谷胱甘肽(GSH)耗竭时, FSP1 可以作为一种“后备”机制来抑制铁死亡[44]。

同样,核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)在铁死亡的过程中发挥着关键作用。首先, Nrf2 由基因 NFE2L2 编码,含有高度保守的碱性亮氨酸拉链(bZIP)结构。Nrf2 可调控多个铁代谢相关基因,促使铁蛋白表达上调,使其隔离游离铁,阻止铁参与 Fenton 反应,减少自由基产生,从而降低铁死亡风险[45]。在脂质代谢过程中, Nrf2 可调节 SLC7A11 的表达, SLC7A11 是 System Xc⁻的关键亚基,负责将胱氨酸转运到细胞中,促进 GSH 的生成[46]。此外, GPX4 作为对抗脂质过氧化的关键酶,也受 Nrf2 的转录调控,通过这些调节作用, Nrf2 可增强细胞抗氧化能力,抑制脂质过氧化,从而抑制铁死亡。

4. 总结与展望

综上所述,铁死亡作为一种新型的程序性坏死方式,近年来被发现与心肌缺血再灌注损伤密切相关。从机制上来讲,铁死亡涉及铁离子代谢紊乱、脂质过氧化过度累积以及氨基酸代谢紊乱、抗氧化防御系统失衡等方面。在心肌缺血再灌注的过程中,缺血期细胞内环境改变可使铁离子释放增加、转运异常,再灌注阶段又会因氧自由基爆发等进一步加剧脂质过氧化,同时抗氧化物质如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)等活性或表达受影响,导致细胞难以有效对抗脂质过氧化的损害,进而促使心肌细胞发生铁死亡。

同时,随着铁死亡与心肌缺血再灌注损伤机制研究的进展,一些铁死亡抑制剂被发现并研究,为未来治疗策略提供了新的思路,旨在从根源上开发更加高效、特异性强且安全性高的铁死亡靶向治疗药物或策略。例如,铁死亡抑制剂的应用,可螯合铁离子,减少脂质过氧化,从而降低心肌细胞的死亡率,限制梗死面积;同时,还可改善微血管内皮细胞功能,减轻微血管堵塞,恢复心脏正常血流灌注,保护心脏功能,对于心肌梗死及心肌缺血再灌注损伤患者的治疗及预后具有重要意义。除此之外,对于扩心病、肥厚型心肌病的患者,铁螯合剂可以有效降低细胞内铁离子浓度,或增强细胞抗氧化能力,有望延缓 DCM 进展,改善心脏收缩和舒张功能,逆转心肌肥厚,提高患者的生活质量和生存率。随着年龄的增长,心脏内铁积累增加,氧化应激水平升高,铁死亡易感性增强。通过干预铁死亡,如补充抗氧化剂、调节铁代谢相关蛋白表达,可减轻心脏衰老相关的结构和功能改变,保持心脏的正常生理功能。总之,铁死亡与心肌缺血再灌注损伤领域有着广阔的研究前景,有望为心血管疾病的防治带来新的突破。

参考文献

- [1] Wang, J., Liu, Y., Liu, Y., Huang, H., Roy, S., Song, Z., et al. (2023) Recent Advances in Nanomedicines for Imaging and Therapy of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of Controlled Release*, **353**, 563-590.

- <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.11.057>
- [2] Zhang, C., Yan, Y. and Luo, Q. (2024) The Molecular Mechanisms and Potential Drug Targets of Ferroptosis in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Life Sciences*, **340**, Article ID: 122439. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122439>
 - [3] Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., *et al.* (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
 - [4] Sukhbaatar, N. and Weichhart, T. (2018) Iron Regulation: Macrophages in Control. *Pharmaceuticals*, **11**, Article 137. <https://doi.org/10.3390/ph11040137>
 - [5] Du, C., Zhou, L., Qian, J., He, M., Zhang, Z., Feng, C., *et al.* (2021) Ultrasmall Zwitterionic Polypeptide-Coordinated Nanohybrids for Highly Efficient Cancer Photothermal Ferrotherapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 44002-44012. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c11381>
 - [6] Fang, X., Cai, Z., Wang, H., Han, D., Cheng, Q., Zhang, P., *et al.* (2020) Loss of Cardiac Ferritin H Facilitates Cardiomyopathy via Slc7a11-Mediated Ferroptosis. *Circulation Research*, **127**, 486-501. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316509>
 - [7] Lakhali-Littleton, S., Wolna, M., Carr, C.A., Miller, J.J.J., Christian, H.C., Ball, V., *et al.* (2015) Cardiac Ferroportin Regulates Cellular Iron Homeostasis and Is Important for Cardiac Function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 3164-3169. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422373112>
 - [8] Di Paola, A., Tortora, C., Argenziano, M., Marrapodi, M.M. and Rossi, F. (2022) Emerging Roles of the Iron Chelators in Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7977. <https://doi.org/10.3390/ijms23147977>
 - [9] Fang, J., Kong, B., Shuai, W., Xiao, Z., Dai, C., Qin, T., *et al.* (2021) Ferroportin-Mediated Ferroptosis Involved in New-Onset Atrial Fibrillation with Lps-Induced Endotoxemia. *European Journal of Pharmacology*, **913**, Article ID: 174622. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174622>
 - [10] Zlatanova, I., Pinto, C., Bonnin, P., Mathieu, J.R.R., Bakker, W., Vilar, J., *et al.* (2019) Iron Regulator Hcpidin Impairs Macrophage-Dependent Cardiac Repair after Injury. *Circulation*, **139**, 1530-1547. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034545>
 - [11] Ghafourian, K., Shapiro, J.S., Goodman, L. and Ardehali, H. (2020) Iron and Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*, **5**, 300-313. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.08.009>
 - [12] Jankowska, E.A., Kasztura, M., Sokolski, M., Bronisz, M., Nawrocka, S., Ole Kowska-Florek, W., *et al.* (2014) Iron Deficiency Defined as Depleted Iron Stores Accompanied by Unmet Cellular Iron Requirements Identifies Patients at the Highest Risk of Death after an Episode of Acute Heart Failure. *European Heart Journal*, **35**, 2468-2476. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu235>
 - [13] Yamamoto, K., Kuragano, T., Kimura, T., Nanami, M., Hasuiki, Y. and Nakanishi, T. (2018) Interplay of Adipocyte and Hepatocyte: Leptin Upregulates Hcpidin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **495**, 1548-1554. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.103>
 - [14] Fang, X., Wang, H., Han, D., Xie, E., Yang, X., Wei, J., *et al.* (2019) Ferroptosis as a Target for Protection against Cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 2672-2680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821022116>
 - [15] Jiang, L., Hickman, J.H., Wang, S. and Gu, W. (2015) Dynamic Roles of P53-Mediated Metabolic Activities in Ros-Induced Stress Responses. *Cell Cycle*, **14**, 2881-2885. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1068479>
 - [16] Su, H., Cantrell, A.C., Chen, J., Gu, W. and Zeng, H. (2023) SIRT3 Deficiency Enhances Ferroptosis and Promotes Cardiac Fibrosis via P53 Acetylation. *Cells*, **12**, Article 1428. <https://doi.org/10.3390/cells12101428>
 - [17] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
 - [18] Shi, Y., Han, L., Zhang, X., Xie, L., Pan, P. and Chen, F. (2022) Selenium Alleviates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Oxidative Stress, Mitochondrial Fusion and Ferroptosis. *Neurochemical Research*, **47**, 2992-3002. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03643-8>
 - [19] Zhang, Y., Swanda, R.V., Nie, L., Liu, X., Wang, C., Lee, H., *et al.* (2021) Mtorc1 Couples Cyst(e)ine Availability with GPX4 Protein Synthesis and Ferroptosis Regulation. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1589. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21841-w>
 - [20] Tang, L., Luo, X., Tu, H., Chen, H., Xiong, X., Li, N., *et al.* (2020) Ferroptosis Occurs in Phase of Reperfusion but Not Ischemia in Rat Heart Following Ischemia or Ischemia/Reperfusion. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **394**, 401-410. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01932-z>
 - [21] Jelinek, A., Heyder, L., Daude, M., Plessner, M., Krippner, S., Grosse, R., *et al.* (2018) Mitochondrial Rescue Prevents Glutathione Peroxidase-Dependent Ferroptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **117**, 45-57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019>

- [22] Fang, X., Wang, H., Han, D., Xie, E., Yang, X., Wei, J., *et al.* (2019) Ferroptosis as a Target for Protection against Cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 2672-2680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821022116>
- [23] Wu, X., Li, Y., Zhang, S. and Zhou, X. (2021) Ferroptosis as a Novel Therapeutic Target for Cardiovascular Disease. *Theranostics*, **11**, 3052-3059. <https://doi.org/10.7150/thno.54113>
- [24] Bochkov, V.N., Oskolkova, O.V., Birukov, K.G., Levonen, A., Binder, C.J. and Stöckl, J. (2010) Generation and Biological Activities of Oxidized Phospholipids. *Antioxidants & Redox Signaling*, **12**, 1009-1059. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2597>
- [25] Yin, H., Xu, L. and Porter, N.A. (2011) Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chemical Reviews*, **111**, 5944-5972. <https://doi.org/10.1021/cr200084z>
- [26] Kuhn, H., Banthiya, S. and van Leyen, K. (2015) Mammalian Lipoxygenases and Their Biological Relevance. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1851**, 308-330. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.10.002>
- [27] Kraft, V.A.N., Bezjian, C.T., Pfeiffer, S., Ringelstetter, L., Müller, C., Zandkarimi, F., *et al.* (2019) GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling. *ACS Central Science*, **6**, 41-53. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b01063>
- [28] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [29] D'Oria, R., Schipani, R., Leonardini, A., Natalicchio, A., Perrini, S., Cignarelli, A., *et al.* (2020) The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, 1-29. <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
- [30] Romuk, E., Wojciechowska, C., Jacheć, W., Zemła-Woszek, A., Momot, A., Buczkowska, M., *et al.* (2019) Malondialdehyde and Uric Acid as Predictors of Adverse Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2019/9246138>
- [31] Walter, M.F., Jacob, R.F., Jeffers, B., Ghadanfar, M.M., Preston, G.M., Buch, J., *et al.* (2004) Serum Levels of Thiobarbituric Acid Reactive Substances Predict Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **44**, 1996-2002. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.029>
- [32] Gianazza, E., Brioschi, M., Martinez Fernandez, A., Casalnuovo, F., Altomare, A., Aldini, G., *et al.* (2021) Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, **34**, 49-98. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7955>
- [33] Zhang, Y., Tan, H., Daniels, J.D., Zandkarimi, F., Liu, H., Brown, L.M., *et al.* (2019) Imidazole Ketone Erastin Induces Ferroptosis and Slows Tumor Growth in a Mouse Lymphoma Model. *Cell Chemical Biology*, **26**, 623-633.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.01.008>
- [34] Yagoda, N., von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A.J., Yang, W.S., Fridman, D.J., *et al.* (2007) RAS-RAF-MEK-Dependent Oxidative Cell Death Involving Voltage-Dependent Anion Channels. *Nature*, **447**, 865-869. <https://doi.org/10.1038/nature05859>
- [35] Sui, X., Zhang, R., Liu, S., Duan, T., Zhai, L., Zhang, M., *et al.* (2018) RSL3 Drives Ferroptosis through GPX4 Inactivation and ROS Production in Colorectal Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1371. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01371>
- [36] Cui, Y., Zhang, Z., Zhou, X., Zhao, Z., Zhao, R., Xu, X., *et al.* (2021) Microglia and Macrophage Exhibit Attenuated Inflammatory Response and Ferroptosis Resistance after RSL3 Stimulation via Increasing Nrf2 Expression. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02231-x>
- [37] Sun, Y., Berleth, N., Wu, W., Schlütermann, D., Deitersen, J., Stuhldreier, F., *et al.* (2021) Fin56-induced Ferroptosis Is Supported by Autophagy-Mediated GPX4 Degradation and Functions Synergistically with mTOR Inhibition to Kill Bladder Cancer Cells. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1028. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04306-2>
- [38] Zhang, L., Luo, Y.L., Xiang, Y., Bai, X.Y., Qiang, R.R., Zhang, X., *et al.* (2024) Ferroptosis Inhibitors: Past, Present and Future. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1407335. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1407335>
- [39] Yao, X., Zhang, Y., Fan, B., Pang, Y., Shen, W., Wang, X., *et al.* (2020) Neuroprotective Effect of Deferoxamine on Erastin-induced Ferroptosis in Primary Cortical Neurons. *Neural Regeneration Research*, **15**, 1539-1545. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.274344>
- [40] Abdul Ghani, M.A., Ugusman, A., Latip, J. and Zainalabidin, S. (2023) Role of Terpenophenolics in Modulating Inflammation and Apoptosis in Cardiovascular Diseases: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5339. <https://doi.org/10.3390/ijms24065339>
- [41] Kattamis, A. (2019) Renal Function Abnormalities and Deferasirox. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **3**, 2-3. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30350-x](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30350-x)
- [42] Zilka, O., Shah, R., Li, B., Friedmann Angeli, J.P., Griesser, M., Conrad, M., *et al.* (2017) On the Mechanism of Cytoprotection

- by Ferrostatin-1 and Liproxstatin-1 and the Role of Lipid Peroxidation in Ferroptotic Cell Death. *ACS Central Science*, **3**, 232-243. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00028>
- [43] Cai, Y., Li, X., Tan, X., Wang, P., Zhao, X., Zhang, H., *et al.* (2022) Vitamin D Suppresses Ferroptosis and Protects against Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy by Activating the Nrf2/HO-1 Pathway. *Translational Pediatrics*, **11**, 1633-1644. <https://doi.org/10.21037/tp-22-397>
- [44] Li, W., Liang, L., Liu, S., Yi, H. and Zhou, Y. (2023) FSP1: A Key Regulator of Ferroptosis. *Trends in Molecular Medicine*, **29**, 753-764. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.05.013>
- [45] Dodson, M., Castro-Portuguez, R. and Zhang, D.D. (2019) NRF2 Plays a Critical Role in Mitigating Lipid Peroxidation and Ferroptosis. *Redox Biology*, **23**, Article ID: 101107. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101107>
- [46] Fu, C., Wu, Y., Liu, S., Luo, C., Lu, Y., Liu, M., *et al.* (2022) Rehmannioside a Improves Cognitive Impairment and Alleviates Ferroptosis via Activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 Signaling Pathway after Ischemia. *Journal of Ethnopharmacology*, **289**, Article ID: 115021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115021>