

铁死亡与冠心病的临床研究进展

杨丽丽*, 孙 欣#

内蒙古民族大学第二临床医学院(内蒙古林业总医院), 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2025年7月9日; 录用日期: 2025年8月1日; 发布日期: 2025年8月12日

摘 要

冠心病(CHD)是一种严重的心血管疾病, 发病机制复杂多样, 铁死亡是一种近年来被广泛研究的铁依赖性程序性细胞死亡方式。本综述综合了当前关于CHD铁死亡机制和新兴临床干预策略的研究。铁死亡的特征是铁代谢失调、脂质过氧化和活性氧(ROS)积累, 这些过程与CHD病理生理学密切相关。在缺血和缺氧条件下, 心肌细胞易受铁死亡的影响, 导致心肌细胞功能障碍和心脏功能下降。有研究表明, 铁代谢相关蛋白(包括GPX4、FTH1、TfR1和HO-1)表达的改变、脂质过氧化产物的积累以及抗氧化防御系统(尤其是Nrf2/GPX4通路)的破坏是心脏组织铁死亡进展的核心。在临床上, 特异性铁死亡抑制剂(如Ferrostatin-1)已成为有前景的候选治疗药物。然而, 对CHD铁死亡机制的研究尚处于早期阶段, 关于其与其他细胞死亡途径的关系以及铁死亡靶向干预的临床治疗方案有待进一步研究。未来的研究方向应包括更多深入机制的研究及对心血管疾病中铁死亡途径更有效、更安全的临床干预措施的开发。

关键词

冠心病, 铁死亡, 临床研究进展

Clinical Research Progress on Ferroptosis in Coronary Heart Disease

Lili Yang*, Xin Sun#

Second Clinical Medical College of Inner Mongolia Minzu University (Root Forestry General Hospital), Yakeshi Inner Mongolia

Received: Jul. 9th, 2025; accepted: Aug. 1st, 2025; published: Aug. 12th, 2025

Abstract

Coronary heart disease (CHD) is a serious cardiovascular condition with complex and diverse

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨丽丽, 孙欣. 铁死亡与冠心病的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 674-680.

DOI: 10.12677/acm.2025.1582282

pathogenic mechanisms. Ferroptosis, an iron-dependent form of regulated cell death, has been extensively studied in recent years. This review synthesizes current research on ferroptosis mechanisms in CHD and emerging clinical intervention strategies. Characterized by dysregulated iron metabolism, lipid peroxidation, and reactive oxygen species (ROS) accumulation, ferroptosis processes are closely linked to CHD pathophysiology. Under ischemic and hypoxic conditions, cardiomyocytes become particularly vulnerable to ferroptosis, leading to myocardial dysfunction and cardiac performance deterioration. Studies demonstrate that altered expression of iron metabolism-related proteins (including GPX4, FTH1, TfR1, and HO-1), accumulation of lipid peroxidation products, and impairment of the antioxidant defense system (particularly the Nrf2/GPX4 pathway) constitute the core mechanisms driving ferroptosis progression in cardiac tissue. Clinically, specific ferroptosis inhibitors (e.g., Ferrostatin-1) have emerged as promising therapeutic candidates. However, research on ferroptosis mechanisms in CHD remains in its early stages, with further investigation needed regarding its interplay with other cell death pathways and the development of targeted clinical interventions. Future research directions should include more in-depth mechanistic studies and the development of safer, more effective clinical approaches targeting ferroptosis pathways in cardiovascular diseases.

Keywords

Coronary Heart Disease, Ferroptosis, Clinical Research Progress

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

冠心病(CHD)的发病机制复杂, 已对全球人类健康构成重大威胁[1]。铁死亡是一种由铁介导的脂质过氧化引起的可识别的程序性细胞死亡, 为理解动脉粥样硬化提供了新的思路[2], 在冠心病中的作用逐渐受到关注。铁代谢紊乱、脂质过氧化和过量活性氧(ROS)累积是冠心病病理进展中的关键因素[3] [4]。铁死亡在心血管疾病中的病理生理学意义源于其多方面参与异常铁代谢、脂质过氧化和 ROS 积累, 是冠状动脉疾病(CAD)发展的基础过程。CAD 患者的心肌细胞在缺血和缺氧等不利条件下易受到铁死亡的影响, 从而导致心肌细胞功能障碍及心脏功能受损[5]。铁死亡涉及铁代谢调节蛋白(例如 GPX4、TfR1)的改变、脂质过氧化产物的积累以及抗氧化系统的失调, 增进了对 CHD 生理病理学的理解。铁死亡抑制剂和抗氧化剂是临床研究的关键点, 为发展铁死亡靶向治疗策略奠定了理论基础[6] [7]。

2. 冠心病和铁死亡的概述

2.1. 冠心病的病理生理学

CHD 是一种由冠状动脉粥样硬化诱发的心血管疾病, 其病理生理级联反应包括: 动脉粥样硬化、血栓形成和心肌缺血。冠状动脉粥样硬化始于血管内膜的内皮损伤, 脂质沉积、血管平滑肌细胞增殖和细胞外基质合成, 导致动脉壁增厚和管腔狭窄[8]、冠状动脉血流受限、诱发心肌缺血, 最终损害心脏功能。

血栓形成是急性 CHD 表现的另一个关键方面, 当动脉粥样硬化斑块破裂或内皮受损时, 血小板迅速聚集, 激活凝血级联反应形成血栓, 可导致心肌梗死, 加速心肌细胞的广泛死亡, 使心脏功能明显恶化, 严重时危及生命。

心肌缺血是 CHD 病理生理学的主要机制, 心肌缺血可引发能量代谢受损、ROS 增多及细胞内钙过载, 共同导致心肌细胞损伤和死亡, 影响心脏舒缩功能, 并促进心肌重塑和心力衰竭的进展[9]。

2.2. 铁死亡的定义

铁死亡由 Brent.Stockwell 实验室于 2012 年首次提出, 是一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的调节细胞死亡模式, 可以定义为铁催化的质膜破裂[10], 其特征是细胞内铁积累和脂质过氧化[11], 最终导致细胞膜破坏和细胞死亡[12]。铁死亡的机制主要涉及铁代谢失调、脂质过氧化、谷胱甘肽(GSH)消耗和 GPX4 活性降低[13]。铁稳态破坏是铁死亡起始的主要触发因素, 细胞内铁水平升高促进 ROS 的生成, 引发脂质过氧化, 铁离子和脂质过氧化产物之间的相互作用增加了对细胞膜的氧化损伤, GSH 耗尽, 加速铁死亡。GPX4 是一种 GSH 依赖性抗氧化酶, 可减少脂质过氧化产物和保护细胞膜免受氧化损伤, 当 GPX4 活性降低时, 脂质过氧化增加, 进而可触发铁死亡[14]在形态学上, 铁死亡导致线粒体变小、膜密度增加、嵴减少和核结构变化。在细胞成分中, 铁死亡表现为脂质过氧化增加和 ROS 升高[15]。

2.3. 铁代谢与冠心病之间的关系

目前铁死亡与心血管疾病之间的复杂性主要集中在心脏缺血再灌注、动脉粥样硬化和心力衰竭[16], 心肌梗死期间缺血和缺氧会损害心肌细胞, 导致铁代谢失衡, 最终导致铁死亡[17]。铁是人体生理学中必不可少的微量元素, 参与血红蛋白合成、氧气运输和各种酶促反应等关键过程。然而, 铁过量和缺乏都会对心血管健康产生不利影响[18], 因此, 靶向铁死亡成为治疗心血管疾病的热点。

铁水平升高可能通过芬顿反应产生大量的 ROS, 触发氧化应激和脂质过氧化, 加剧冠脉粥样硬化的发生与进展。铁过载可能会增加血小板聚集与血栓形成[19], 增加急性冠状动脉事件的风险。

缺铁同样会对心血管功能产生负面影响。缺铁性贫血是一种常见疾病, 会降低血红蛋白的携氧能力, 导致组织缺氧。慢性铁功能不全可能对包括心脏、脑血管系统和肾脏在内的重要器官造成不可逆的损害。此外, 缺铁性贫血可能会破坏脂质代谢和血管内皮功能, 进一步增加 CHD 风险。铁氧化还原活性虽然是许多生理过程不可或缺的一部分, 但可以催化 ROS 形成和脂质过氧化, 将铁失调与 CHD 发展直接联系起来, 因此保持铁水平的平衡对冠心病预防至关重要[20]。

在临床实践中, 铁状态评估通常包括测量血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度和相关参数, 从而能够根据个体患者的情况制定个性化的补铁或螯合治疗方案, 最终改善患者的心脏功能和生活质量。

3. 铁死亡和脂质过氧化

3.1. 脂质氧化的定义

脂质过氧化是指磷脂、膜受体、酶相关多不饱和脂肪酸(PUFA)和核酸等大分子的侧链与 ROS 发生过氧化反应的[21], 涉及多不饱和脂肪酸磷脂(PUFA-PE)的氧化生成。PUFA-PE 是指含有 PUFA 的细胞或细胞器膜磷脂, 易受到氧化损伤。这个过程与氧化和抗氧化系统之间的不平衡密切相关[22]。

3.2. 脂质过氧化与铁死亡的关系

脂质过氧化表现为自由基产生和反应的连续过程, 这是一种严重损害细胞膜完整性的链式反应, 最终导致细胞器和(或)细胞膜破裂。PUFA-PE 的产生取决于酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4)和溶血磷脂酰基转移酶 3 (LPCAT3)之间的协调作用, 它们共同激活 PUFA (例如二十二碳六烯酸、花生四烯酸)并将其掺入膜脂质中[23], 只有掺入脂质的过氧化 PUFA 才能激活铁死亡[13]。铁死亡在冠心病中的作用, 与其核心驱动因素 - 脂质过氧化密切相关。

3.3. 脂质过氧化在冠心病中的作用

ACSL4 是脂质氧化的关键上游调节因子, 因其在铁死亡中的作用而受到广泛关注。ACSL4 的基因缺失或药理学抑制显著使长链磷脂 PUFA 组成向磷脂中的短链单不饱和脂肪酸酰基(MUFA)转变。ACSL4 缺陷细胞逃避铁死亡, 在 GPX4 敲除后继续增殖数月, 抑制 ACSL4 表达代表了铁死亡研究的一个重要方向[23]。尽管啮齿类动物模型在冠心病疾病机制中被广泛研究, 但其简化的人工诱导条件(如基因敲除或化学诱导)与人类疾病的自然进展存在本质区别。此外, 人类免疫系统、药物代谢酶及组织微环境的独特性, 进一步限制了动物数据向临床的转化。因此需结合人类组织样本或计算模型进行交叉验证, 以减少物种偏差带来的影响。

4. 铁死亡与炎症反应

铁死亡的发现可能解释了铁积累的生物学效应。过量的铁抑制泡沫细胞中的 SIRT1-自噬 γ 轴并降低 GPX4 表达, 共同诱导泡沫细胞铁死亡。铁死亡泡沫细胞释放大炎症介质, 包括 IL-1 β 和 IL-18, 它们属于 IL-1 细胞因子家族, 并经历 caspase-1 介导的激活[24]。炎症反应与脂质过氧化在冠心病的发生、发展中形成二者相互促进的恶性循环, 早期研究表明, IL-1 β 和 IL-18 不仅促进动脉粥样硬化进展, 还会导致晚期斑块不稳定和心肌梗死[25]。

ROS 过量产生诱导的氧化应激是内皮细胞死亡的主要机制, ROS 激活导致内皮细胞死亡的多种途径。调节巨噬细胞铁死亡和巨噬细胞衍生的泡沫细胞已成为冠状动脉粥样硬化性心脏病的新治疗靶点。铁对巨噬细胞铁死亡至关重要, 铁转运蛋白-膜铁转运蛋白(FPN)轴代表调节巨噬细胞铁水平的主要途径。铁调节剂降解巨噬细胞表面的 FPN (唯一的铁输出蛋白), 增加细胞内铁含量。抑制铁调素表达使巨噬细胞能够排泄过量的铁和胆固醇, 从而减少泡沫细胞形成和动脉粥样硬化进展。

5. 与铁代谢和铁死亡相关的标志物

铁相关蛋白水平是评估铁死亡活性的重要生物标志物。铁代谢异常是铁死亡的重要触发因素, 铁相关蛋白包括转铁蛋白受体蛋白 1 (TfR1)、铁蛋白(FTH 和 FTL)和铁输出蛋白在铁稳态中起重要作用。GPX4 是铁死亡的核心抑制因子, 通过还原脂质过氧化物来保护细胞免受铁死亡的侵害、GPX4 的表达降低或功能丧失是铁死亡的典型标志[26]。长链脂酰辅酶合成酶 4 (ACSL4)催化多不饱和脂肪酸的酯化, 促进脂质氧化的发生, 与铁死亡的敏感性密切相关[27]。SLC7A11 是胱氨酸、谷氨酸逆向转运系统的组成部分, 负责将胱氨酸转运至细胞内以合成谷胱甘肽, SLC7A11 的抑制会导致谷胱甘肽耗竭, 进而诱发铁死亡[28]。

6. 临床干预策略的研究进展

6.1. 铁螯合剂和铁改性剂

铁螯合剂和修饰剂通过调节铁转运蛋白和储存蛋白的表达和活性来有效抑制细胞铁死亡, 铁螯合剂被广泛用于降低细胞内 Fe³⁺水平并防止其转化为 Fe²⁺ [29]。常用铁螯合剂有去铁胺、去铁酮和地拉罗司。这些化合物通过紧密结合铁离子减少氧化应激催化, 最终抑制脂质过氧化过程。虽然铁螯合剂已证明可有效治疗地中海贫血患者输血相关的铁过载, 但它们的心血管应用仍主要是实验性的。

6.2. 抗氧化疗法

在关键的氧化应激反应途径中, Nrf2/HO-1 信号转导至关重要, 其中 Nrf2 是关键的内源性抗氧化因子。某些药物通过上调 Nrf2 表达来增强抗氧化作用。其他抗氧化途径, 包括 GTP 环水解酶 1 (GCH-1)-四氢生物蝶呤(BH4)途径和铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1)-泛醌(CoQ)-NADPH 途径, 也在铁死亡调节中起着至关

重要的作用。含有人参皂甙和人参皂苷等活性成分的传统中药制剂对 CHD 有显著的保护作用。这些皂苷成分通过多个靶点和途径发挥作用, 包括抗氧化应激、抗炎和抗凋亡机制。研究还表明, 皂苷组分可以调节铁死亡相关蛋白表达, 从而减轻心肌细胞铁死亡[30]。

6.3. 冠心病的铁死亡靶向治疗策略

6.3.1. 抑制冠状动脉粥样硬化斑块中的铁死亡

冠状动脉粥样硬化斑块的发病机制涉及铁积累和脂质过氧化。PTGS2 是人冠状动脉粥样硬化中的枢纽基因, 表达增加与斑块不稳定和病变严重程度直接相关。这一冠状动脉特异性发现表明, 铁死亡不仅与一般心血管病理有关, 而且在冠状动脉斑块的发展中起着核心作用[31]。

急性冠状动脉综合征患者的冠状动脉斑块中的铁含量升高铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 选择性地减少了冠状动脉病变中巨噬细胞的死亡, 并降低了冠状动脉粥样硬化实验模型中的斑块脆弱性[32]。靶向铁死亡抑制不失为预防冠心病斑块进展和破裂的一种有前景的方法。

6.3.2. 冠状动脉事件后缺血性心肌铁死亡的保护

冠状动脉闭塞后, 心肌缺血再灌注损伤涉及广泛的铁死亡心肌细胞。吴等人分析了冠状动脉闭塞后心肌中与铁死亡相关的基因表达模式, 揭示了影响梗死后重塑的免疫铁死亡轴[33]。杨等人使用纳米颗粒的冠状动脉靶向方法, 可特异性检测冠状动脉事件后缺血心肌中的铁死亡区域。这种方法能够可视化由闭塞的冠状动脉供应的受伤心肌区域, 其灵敏度明显高于传统技术。相同的靶向机制允许将铁死亡抑制剂选择性递送到受影响的冠状动脉区域, 与实验性冠状动脉闭塞模型中的全身治疗相比, 显示出卓越的心脏保护作用[34]。

7. 局限性和未来的研究重点

虽然铁死亡靶向疗法具有美好的前景, 但目前将其用于临床实践仍有困难。一是对铁死亡途径的不完全理解, 尤其是其机制复杂性和所涉及的众多相互作用分子。二是大多数研究目前仍处于早期阶段, 缺乏用于监测铁死亡的可靠生物标志物。三为潜在的不良反应, 例如铁死亡抑制剂或激活剂的脱靶毒性, 需要全面评估。抑制酰基辅酶 ACSL4、GPX4 和 Nrf2 等关键铁死亡调节因子可能会导致意想不到的后果, 包括破坏细胞稳态, 从而对治疗安全性构成潜在风险。最后, 因个体反应的可变性以及个性化治疗策略的必要性问题, 将这些疗法转化为临床实践仍然具有巨大挑战性。

未来的研究应更全面地了解不同细胞类型、组织和病理条件下的铁死亡机制; 确定 CAD 和相关疾病中铁死亡的特定触发因素和分子途径; 进行稳健的临床试验来评估铁死亡靶向疗法的有效性和安全性, 探索循环外泌体中的 ACSL4 或 GPX4 作为 CHD 斑块不稳定性无创生物标志物的可行性, 以监测治疗反应并评估临床环境中的药物疗效; 研究特定基因多态性(如 HFE 基因)是否影响 CHD 患者对铁死亡抑制剂的反应, 为实现精准医疗提供依据; 优先考虑使用铁死亡抑制剂与抗氧化剂或抗炎剂联合方法, 以提高铁死亡靶向药物的治疗潜力。

8. 总结

CHD 作为一种复杂的心血管疾病, 发病机制多样。近年来, 铁死亡作为 CHD 中一种新的细胞死亡方式的作用逐渐得到认可。铁死亡与 CHD 的发展密切相关, 其机制涵盖多个方面, 包括铁代谢异常、脂质过氧化和 ROS 积累。在临床干预策略方面, 通过减少脂质过氧化和铁累积来抑制铁死亡的药物可影响 CHD 的发生发展, 然而, CHD 中铁死亡的确切机制尚未完全阐明, 多数关于铁死亡和 CHD 的研究都是在细胞或动物实验中进行的, 对人类受试者的研究很少, 需要进一步深入探究其具体机制并开发更有效、

更安全的临床干预策略, 并探明更多未产生的不利影响, 以更好地改善患者最终预后。

参考文献

- [1] Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarzooq, Z.I., *et al.* (2023) Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **147**, e93-e621.
- [2] Zhang, M., Li, J. and Hu, W. (2024) The Complex Interplay between Ferroptosis and Atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **178**, Article ID: 117183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117183>
- [3] Dixon, S.J. and Olzmann, J.A. (2024) The Cell Biology of Ferroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 424-442. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00703-5>
- [4] Liu, Y., Yu, Z., Lu, Y., Liu, Y., Chen, L. and Li, J. (2025) Progress in the Study of the Mechanism of Ferroptosis in Coronary Heart Disease and Clinical Intervention Strategies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article ID: 1545231. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1545231>
- [5] Zhang, Z., Tang, J., Song, J., Xie, M., Liu, Y., Dong, Z., *et al.* (2022) Elabela Alleviates Ferroptosis, Myocardial Remodeling, Fibrosis and Heart Dysfunction in Hypertensive Mice by Modulating the IL-6/STAT3/GPX4 Signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, **181**, 130-142. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.020>
- [6] 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>
- [7] Li, N., Jiang, W., Wang, W., Xiong, R., Wu, X. and Geng, Q. (2021) Ferroptosis and Its Emerging Roles in Cardiovascular Diseases. *Pharmacological Research*, **166**, Article ID: 105466. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105466>
- [8] Lawton, J.S., Tamis-Holland, J.E., Bangalore, S., *et al.* (2022) 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **145**, e18-e114.
- [9] Heusch, G. (2020) Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection in Perspective. *Nature Reviews Cardiology*, **17**, 773-789. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y>
- [10] Maremonti, F., Tonnus, W., Gavali, S., Bornstein, S., Shah, A., Giacca, M., *et al.* (2024) Ferroptosis-Based Advanced Therapies as Treatment Approaches for Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Cell Death & Differentiation*, **31**, 1104-1112. <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01350-1>
- [11] Shen, Y., Wang, X., Shen, X., Wang, Y., Wang, S., Zhang, Y., *et al.* (2022) Geniposide Possesses the Protective Effect on Myocardial Injury by Inhibiting Oxidative Stress and Ferroptosis via Activation of the Grsf1/GPx4 Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 879870. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.879870>
- [12] Wang, Y. and Tang, M. (2019) PM_{2.5} Induces Ferroptosis in Human Endothelial Cells through Iron Overload and Redox Imbalance. *Environmental Pollution*, **254**, Article ID: 112937. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.07.105>
- [13] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [14] Li, N., Wang, W., Zhou, H., Wu, Q., Duan, M., Liu, C., *et al.* (2020) Ferritinophagy-Mediated Ferroptosis Is Involved in Sepsis-Induced Cardiac Injury. *Free Radical Biology and Medicine*, **160**, 303-318. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.009>
- [15] Li, Y., Wang, B., Yang, J., Liu, R., Xie, J. and Wang, J. (2022) Iron Overload Causes Ferroptosis but Not Apoptosis in MO3.13 Oligodendrocytes. *Neurochemical Research*, **48**, 830-838. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03807-6>
- [16] Zhang, Y., Xin, L., Xiang, M., Shang, C., Wang, Y., Wang, Y., *et al.* (2022) The Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Its Role in Cardiovascular Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article ID: 112423. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112423>
- [17] Han, X., Zhang, J., Liu, J., Wang, H., Du, F., Zeng, X., *et al.* (2022) Targeting Ferroptosis: A Novel Insight against Myocardial Infarction and Ischemia-Reperfusion Injuries. *Apoptosis*, **28**, 108-123. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01785-2>
- [18] Gozzelino, R. and Arosio, P. (2016) Iron Homeostasis in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 130. <https://doi.org/10.3390/ijms17010130>
- [19] Vinchi, F., Porto, G., Simmelbauer, A., Altamura, S., Passos, S.T., Garbowski, M., *et al.* (2019) Atherosclerosis Is Aggravated by Iron Overload and Ameliorated by Dietary and Pharmacological Iron Restriction. *European Heart Journal*, **41**, 2681-2695. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz112>
- [20] Zeng, Q. and Jiang, T. (2024) Molecular Mechanisms of Ferroptosis in Cardiovascular Disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **479**, 3181-3193. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-04940-2>

- [21] Qin, Y., Qiao, Y., Wang, D., Tang, C. and Yan, G. (2021) Ferritinophagy and Ferroptosis in Cardiovascular Disease: Mechanisms and Potential Applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **141**, Article ID: 111872. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111872>
- [22] Wang, Y., Zhao, Y., Ye, T., Yang, L., Shen, Y. and Li, H. (2021) Ferroptosis Signaling and Regulators in Atherosclerosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 809457. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.809457>
- [23] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., *et al.* (2016) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
- [24] Chen, X., Yu, C., Kang, R. and Tang, D. (2020) Iron Metabolism in Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 590226. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590226>
- [25] Aday, A.W. and Ridker, P.M. (2019) Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00016>
- [26] Lu, S., Liu, Z., Qi, M., Wang, Y., Chang, L., Bai, X., *et al.* (2024) Ferroptosis and Its Role in Osteoarthritis: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **12**, Article ID: 1510390. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1510390>
- [27] Tan, L., Liu, J., Ma, C., Huang, S., He, F., Long, Y., *et al.* (2025) Iron-Dependent Cell Death: Exploring Ferroptosis as a Unique Target in Triple-Negative Breast Cancer Management. *Cancer Management and Research*, **17**, 625-637. <https://doi.org/10.2147/cmar.s503932>
- [28] Guo, H., Zhang, A.B., Qiu, L., Mao, J.H., Zheng, L. and Zhao, Z.M. (2023) Influence of Ferroptosis Indicators on the Stability of Atherosclerotic Plaque. *Cellular and Molecular Biology*, **69**, 203-209. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.13.31>
- [29] Galaris, D., Barbouti, A. and Pantopoulos, K. (2019) Iron Homeostasis and Oxidative Stress: An Intimate Relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1866**, Article ID: 118535. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118535>
- [30] Wang, R., Wang, M., Zhou, J., Wu, D., Ye, J., Sun, G., *et al.* (2021) Saponins in Chinese Herbal Medicine Exerts Protection in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Possible Mechanism and Target Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 570867. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.570867>
- [31] Zhou, Y., Zhou, H., Hua, L., Hou, C., Jia, Q., Chen, J., *et al.* (2021) Verification of Ferroptosis and Pyroptosis and Identification of PTGS2 as the Hub Gene in Human Coronary Artery Atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **171**, 55-68. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.009>
- [32] Bai, T., Li, M., Liu, Y., Qiao, Z. and Wang, Z. (2020) Inhibition of Ferroptosis Alleviates Atherosclerosis through Attenuating Lipid Peroxidation and Endothelial Dysfunction in Mouse Aortic Endothelial Cell. *Free Radical Biology and Medicine*, **160**, 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.026>
- [33] Wu, X., Li, J., Chai, S., Li, C., Lu, S., Bao, S., *et al.* (2024) Integrated Analysis and Validation of Ferroptosis-Related Genes and Immune Infiltration in Acute Myocardial Infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, **24**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03622-z>
- [34] Yang, W., Wang, Y., Fu, C., Li, C., Feng, F., Li, H., *et al.* (2024) Quantitative Visualization of Myocardial Ischemia-Reperfusion-Induced Cardiac Lesions via Ferroptosis Magnetic Particle Imaging. *Theranostics*, **14**, 1081-1097. <https://doi.org/10.7150/thno.89190>