

铁死亡调控机制及与心力衰竭研究进展

程 旭¹, 陈少青^{2*}

¹内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽

²内蒙古民族大学附属医院心血管内科, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2024年11月9日; 录用日期: 2024年12月2日; 发布日期: 2024年12月11日

摘 要

铁死亡(Ferroptosis)是一种新型程序性死亡模式, 主要由铁依赖的脂质过氧化和铁离子聚集引起。心力衰竭是一种严重危害人类健康的重大疾病, 其发病率和死亡率在全球范围内持续升高。最新研究表明, 铁死亡是心衰的关键环节。铁死亡与心衰之间的相关性已成为当前研究的热点。本文对铁代谢调节的机制及其与心力衰竭的关系进行综述。

关键词

铁死亡, 心力衰竭, 脂质过氧化

Mechanisms of Ferroptosis Regulation and Progress with Heart Failure Research

Xu Cheng¹, Shaoqing Chen^{2*}

¹College of Clinical Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao Inner Mongolia

²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao Inner Mongolia

Received: Nov. 9th, 2024; accepted: Dec. 2nd, 2024; published: Dec. 11th, 2024

Abstract

Ferroptosis is a novel mode of programmed death caused mainly by iron-dependent lipid peroxidation and iron ion aggregation. Heart failure is a major disease that seriously jeopardizes human health, and its morbidity and mortality continue to increase worldwide. Recent studies have shown that ferroptosis is a key component of heart failure. The correlation between ferroptosis and heart failure has become a hot topic of current research. In this paper, we review the mechanisms of iron metabolism regulation and its relationship with heart failure.

*通讯作者。

文章引用: 程旭, 陈少青. 铁死亡调控机制及与心力衰竭研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1473-1478.
DOI: 10.12677/jcpm.2024.34210

Keywords

Ferroptosis, Heart Failure, Lipid Peroxidation

Copyright © 2024 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. 铁稳态与铁死亡概述

1.1. 铁稳态

铁稳态是机体内铁水平的一种动态平衡,它与机体的各种生理功能密切相关。铁是一种机体必需的微量元素,在血红素合成、髓鞘形成、线粒体呼吸链中的电子传递等方面发挥重要作用,而铁的稳定依赖于对铁的吸收、利用和贮存的精细调控。铁调素 *Hepcidin* 作为铁平衡的中心调控分子,能显著减少血液中的铁含量,是铁代谢中最主要的负向调节因素[1]。铁调素是肝脏产生的肽类激素,主要通过与其细胞膜铁转运蛋白结合来调节铁的代谢。在铁过载时,铁调素的表达增加,加速铁转运蛋白的降解,减少铁的吸收和释放;而在铁缺乏时,铁调素表达下降,增加铁的生物利用度。铁调素的表达受多种因素影响,包括铁状态、炎症、红细胞生成和缺氧状态。此外,还涉及多个关键基因和蛋白质的影响,如二价铁离子转运蛋白(DMT1),转铁蛋白受体 1 (TFR1)铁外排蛋白(FPN)等。铁平衡失调可引起缺铁或铁超载,两者都会对心血管系统造成不良影响。铁缺乏会导致贫血,降低氧运输和供应;影响线粒体功能,降低心肌细胞能量和收缩能力;铁过载时氧自由基增加,通过芬顿反应产生大量脂质活性氧化物(ROS),导致心肌细胞氧化损伤;还可导致心肌纤维化增加;影响钙离子通道,改变心脏电生理特性,增加心律失常风险。

1.2. 铁死亡机制及调控

铁死亡是 2012 年发现的一种区别于传统死亡方式的新型细胞程序性死亡[2]。与心肌细胞其他细胞死亡方式如凋亡、坏死、焦亡和自噬等不同。它主要是铁依赖的脂质过氧化积累的一种新型细胞死亡[3]。主要形态特征为细胞体积的缩小、线粒体膜密度的增加和线粒体嵴的减少或消失[4]。铁稳态失衡引起的脂质过氧化沉积是其发生的核心环节。铁死亡涉及一系列复杂的调控机制,主要包括脂质过氧化物聚集、氨基酸抗氧化系统失衡、不依赖谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4)途径调节途径、铁代谢紊乱等。

1.2.1. 脂质过氧化物聚集调节途径

不同代谢通路发生铁死亡的根本原因是脂质过氧化物聚集,含多不饱和脂肪酸磷脂(PUFA-PE)是脂质过氧化底物,又是铁死亡的关键磷脂。PUFA 在乙酰辅酶 A 合成酶长链家族 4 (ACSL4)催化下与辅酶 A 结合形成 PUFA-CoA [5],多不饱和脂肪酸 CoA 能催化多不饱和脂肪酸聚乙烯的脂化。ACSL4 是调控铁死亡的关键因子。溶血磷脂酰化酶 3 (LPCAT3)通过调控磷脂合成与重组,改变细胞膜多不饱和脂肪酸(PUFA-PE)的比例,从而促进了 PUFA-PE 的合成,并被脂氧化酶、细胞色素 p50 还原酶和二价铁等物质所诱导,出现了铁死亡。此外,蛋白激酶 $C\beta$ II 亚型(PKC β II)可通过活化 ACSL4,促进细胞内 ROS 水平升高,从而形成脂质过氧化-PKC β II-ACSL4 正反馈轴[6],为防治铁死亡提供新的思路。

1.2.2. 依赖谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4)调节途径

氨基酸代谢在铁死亡中发挥重要作用。谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4)是引起细胞铁死亡的关键蛋白。

胱氨酸/谷氨酸反向转运体(SystemXc-)按照 1:1 比例将胱氨酸摄入细胞内, 并将谷氨酸排除, 胞内胱氨酸还原为半胱氨酸, 半胱氨酸在谷胱甘肽合成酶催化下与甘氨酸结合, 生成谷胱甘肽(GSH), GSH 与氧化性谷胱甘肽在 GPX4 催化下达到动态平衡。因此抑制 GSH/GPX4 活性可诱导铁死亡的发生。研究发现[7], 抑制小鼠体内 GSH (谷胱甘肽)的表达时, 心肌细胞中的脂质过氧化物水平上升。随后给予 GSH 补充后, 我们观察到心肌纤维化的程度和左室功能障碍得到明显改善。这一发现强有力地证明了 GSH/GPX4 蛋白在细胞抵抗氧化应激中的作用。它不仅帮助清除细胞内产生的过量自由基, 还维持了细胞内氧化平衡。

1.2.3. 不依赖谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4)调节途径

铁死亡蛋白 1 (FSP1)是辅酶 Q(CoQ)氧化还原酶[8], 定位在细胞膜后能够消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原态(NADH)将 CoQ 还原为泛醇(CoQH2), CoQH2 是一种具有捕获自由基能力的亲脂性抗氧化剂, 通过阻止脂质过氧化物沉积抑制铁死亡发生[9]。二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)是线粒体中的一种酶[10], 能通过催化 CoQH2 来抑制细胞内的脂质过氧化, 从而保护细胞的凋亡。鸟苷三磷酸环水解酶(GCH1)调控铁死亡作用机制有两个: 一是 GCH1 可以通过调控铁代谢关键酶的活性及表达, 阻止铁吸收与贮存, 从而阻止铁超载引起的铁死亡。二是 GCH1 是四氢喋呤(BH4)及辅酶 Q10 (CoQ10)的限速酶。CoQ10、BH4 本身具有抗氧化活性, 能抑制过氧化损伤, 而 BH4 和 CoQ10 又能活化核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2), 在铁死亡过程中起到关键作用[11]。

1.2.4. 铁代谢紊乱

铁是人体必需微量元素, 参与物质的合成和转运。铁代谢与铁死亡密切相关。三价铁离子可与转铁蛋白(TF)结合并经转铁蛋白受体 1 (TFR1)转运至胞内, 并被氧化还原后贮存于铁池(LIPs)或铁蛋白中。LIP 中的铁以二价铁为主, 其性质不稳定, 且具有较高的反应性。铁通过芬顿反应产生羟自由基, 直接与细胞膜、脂膜中的不饱和脂肪酸反应, 产生大量脂质 ROS 发生铁死亡[3]。RAS 合成致死物 3 (RAS3) [12] 的存在对铁代谢过程产生了重要影响。它通过增加转铁蛋白 1 (TFR1)的表达, 促进了机体内铁的摄入。核受体共激活因子(NCOA4)通过与相关蛋白相互作用, 调控自噬相关信号通路, 影响铁蛋白自噬起始、识别、包裹及降解等过程, 维持铁稳态。铁转运蛋白(FPN)的下调也与铁输出量减少有关, 这些因素共同调节了铁死亡的发生和发展。因此, RAS3 和 NCOA4/FPN 信号通路在调节铁代谢和铁死亡中起着至关重要的作用。

2. 铁死亡对心力衰竭的作用机制

心力衰竭是由于心脏超负荷和心肌损伤引起心肌僵硬无力致心排血量不足, 以乏力、呼吸困难、外周水肿为主要体征的一组临床综合征[13]。心力衰竭是所有心血管疾病的终末阶段, 因其较高的致死率及致死率, 近年来受到人口老龄化等影响, 患病率也在逐年上升[14]。因此, 阐明心衰中铁死亡的发生机制是防治心衰的关键。铁死亡是心衰发生发展的重要因素, 研究其发生发展的分子机理至关重要。

2.1. 铁死亡中铁代谢异常与心力衰竭的关系

铁代谢对维持生理功能发挥重要作用, 比如铁是合成血红蛋白的原材料, 当铁缺乏时, 低水平的血红蛋白导致血液携氧能力下降, 心脏供氧不足引起心肌缺血, 长期的心肌缺血会影响心脏正常收缩和舒张功能。为了应对身体缺氧状态, 心肌细胞代偿性增生、肥大, 属于一种病理性重构, 导致心功能下降。最终发展为心力衰竭。心衰状态下, 铁摄入不足或再利用障碍, 会引起缺铁性贫血, 进而影响心脏的电生理活动, 易诱发心律失常。另外, 铁缺乏会引起线粒体的形态发生改变, 如线粒体肿胀、嵴结构紊乱

等。嵴结构紊乱会影响呼吸链的活性。使电子传递和氧化磷酸化过程受阻,三磷酸腺苷(ATP)不足,有氧代谢减少,为了维持心脏功能。心肌细胞需要大量 ATP,故无氧糖酵增多乳酸堆积,引发酸中毒进一步损害心肌。铁缺乏导致线粒体自噬增加,线粒体的质量和数量下降,影响心脏能量代谢。铁硫簇[15]是线粒体中部分酶的辅助因子,铁缺乏使铁硫簇合成减少,相关酶活性下降,进一步加重对线粒体功能影响。已有研究证实,铁超载与心衰的发病密切相关。如遗传性血色素沉着症,病人多伴有心肌损害或心力衰竭。铁超载可诱导心肌细胞活性氧(ROS)生成增多,造成氧化应激及细胞损伤。铁调控蛋白(IRP)是调控铁代谢的关键因子。心衰状态下,IRP 表达及活性发生变化,如 IRP1、IRP2 等基因的高表达,会增加铁的摄取与贮存,加剧铁超载及心肌损害。

2.2. 铁死亡中氧化应激与心力衰竭的关系

缺血再灌注损伤是导致心力衰竭的常见病因之一。缺血期时细胞内氧气和营养物质不足造成能量代谢紊乱。能量不足又使细胞内的离子泵受影响,离子失去平衡。同时缺血状态下,代谢产物无法及时清除造成乳酸堆积,酸性环境会影响酶的活性加重氧化应激的发生。另外研究发现 NCOA4 在缺血再灌注处理的心肌中表达量上调[16]。再灌注期时,细胞内的电子转移链重新发挥作用,但仍有大量的氧自由基生成,这是因为电子转移失衡所致。再灌注过程中,炎性细胞被活化,释放炎性因子如 TNF- α 、IL-1 等,进而引起组织损伤。抗氧化系统在维持铁死亡的平衡中也发挥重要作用。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)是一种重要的抗氧化酶,当 GPX4 的活性受到抑制时,细胞内的脂质过氧化反应加剧,导致铁死亡的发生。心力衰竭时,铁死亡与氧化应激发挥协同作用,是导致心脏损伤的重要因素。细胞中游离铁可作为芬顿(Fenton)的催化剂[17],诱导心肌细胞活性氧(ROS)的生成,造成氧化应激及铁死亡。而氧化应激又会加剧铁死亡,形成恶性循环。研究发现,铁离子螯合剂去铁胺(Deferamine)和铁蛋白的高表达均能促进铁离子的结合[18],从而改善心肌的氧化应激及损伤。此外,还可增加抗氧化剂,提高机体的抗氧化能力。如维生素 C、维生素 E 等提高心肌细胞抗氧化能力,改善心衰患者的心脏功能。

2.3. 铁死亡中脂质代谢紊乱与心力衰竭

脂质代谢紊乱是心力衰竭的重要危险因素之一。正常状态下,心肌能量来源主要是游离脂肪酸。心衰时,由于心肌缺血、缺氧,导致心肌纤维变性、坏死,心肌中的收缩蛋白被大量破坏,进而影响了脂肪酸的代谢,使心肌的能量缺乏,加剧了心衰的发生。脂代谢异常会引起细胞中多不饱和脂肪酸(PUFAs)的积累,极易被氧化成如丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯醛(4-HNE)等脂质过氧化物[19]。研究表明,过氧化脂质可通过损伤细胞膜的结构与功能,引起细胞凋亡。脂肪酸代谢在铁死亡中也起着重要的作用。长链脂肪酸辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3)等酶在铁死亡过程中被上调,促进 PUFA 的摄入和氧化,加重脂质过氧化反应。Li [20]等研究发现,提前向腹腔内注射 Fer-1 后,大鼠的心肌损伤程度明显改善。且心肌细胞中的 ROS 和 ACSL4 蛋白水平也明显降低。由此得出铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可直接作用于脂质氧化过程[21],维持 GPX4 活性,影响铁代谢等多种机制发挥对铁死亡抑制作用。这意味着转运蛋白的下调会通过脂质代谢紊乱和不稳定铁储备的增加而诱发心肌细胞死亡。进一步研究发现[22],阻断 TLR4 及 NADPH 氧化酶 4 的内源性表达,以及使用葛根素、法舒地尔等药物,亦可通过调控铁死亡通路改善心衰。这为心衰的治疗提供了新的方向。

3. 小结与展望

铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式,在心力衰竭的发生发展中发挥重要作用。一方面,心肌细胞内铁代谢失衡,活性氧积累,诱导铁死亡发生。另一方面,通过调节铁死亡通路,可改善心肌功能。近

年来,铁死亡调控机制及心力衰竭的研究取得了一定进展,并有研究发现了潜在的治疗策略。然而,目前铁死亡与心力衰竭分子机制尚未完全明确,大多处于动物实验阶段,对相关药物的疗效及安全性仍处于前临床阶段。总之,铁死亡在心力衰竭中的研究具有广阔的前景,有望为心力衰竭的防治带来新的突破。

参考文献

- [1] 张梦雪,王小钦.铁稳态失调相关的炎症性贫血发病机制及诊断进展[J].诊断学理论与实践,2018,17(5):601-605.
- [2] 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>
- [3] 郭婕,王玉龙,麦凤怡,等.铁自噬介导铁死亡机制和检测方法的研究进展[J].中国病理生理杂志,2024,40(2):365-374.
- [4] 周晗,贺海波,张继红.心力衰竭与铁死亡的机制研究及中医药治疗进展[J].中国中医药现代远程教育,2024,22(9):79-81.
- [5] Golej, D.L., Askari, B., Kramer, F., Barnhart, S., Vivekanandan-Giri, A., Pennathur, S., *et al.* (2011) Long-Chain Acyl-CoA Synthetase 4 Modulates Prostaglandin E2 Release from Human Arterial Smooth Muscle Cells. *Journal of Lipid Research*, **52**, 782-793. <https://doi.org/10.1194/jlr.m013292>
- [6] Zhang, H., Hu, B., Li, Z., Du, T., Shan, J., Ye, Z., *et al.* (2022) PKC β II Phosphorylates ACSL4 to Amplify Lipid Peroxidation to Induce Ferroptosis. *Nature Cell Biology*, **24**, 88-98. <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00818-3>
- [7] Ren, J., Privratsky, J.R., Yang, X., *et al.* (2023) Metallothionein Alleviates Glutathione Depletion-Induced Oxidative Cardiomyopathy in Murine Hearts: Retraction. *Critical Care Medicine*, **51**, e92.
- [8] 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>
- [9] 袁静,王海燕,邢永华,等.基于铁死亡调控的癌症治疗研究进展[J].实用肿瘤杂志,2023,38(1):73-79.
- [10] Mao, C., Liu, X., Zhang, Y., Lei, G., Yan, Y., Lee, H., *et al.* (2021) DHODH-Mediated Ferroptosis Defence Is a Targetable Vulnerability in Cancer. *Nature*, **593**, 586-590. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03539-7>
- [11] Yang, X., Huang, T., Chen, Y., Chen, F., Liu, Y., Wang, Y., *et al.* (2023) Deoxynivalenol Induces Testicular Ferroptosis by Regulating the Nrf2/System Xc⁻/GPX4 Axis. *Food and Chemical Toxicology*, **175**, Article ID: 113730. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113730>
- [12] Yu, H., Yang, C., Jian, L., Guo, S., Chen, R., Li, K., *et al.* (2019) Sulfasalazine-Induced Ferroptosis in Breast Cancer Cells Is Reduced by the Inhibitory Effect of Estrogen Receptor on the Transferrin Receptor. *Oncology Reports*, **42**, 826-838. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7189>
- [13] Savarese, G., Becher, P.M., Lund, L.H., Seferovic, P., Rosano, G.M.C. and Coats, A.J.S. (2022) Global Burden of Heart Failure: A Comprehensive and Updated Review of Epidemiology. *Cardiovascular Research*, **118**, 3272-3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- [14] Wang, H., Chai, K., Du, M., Wang, S., Cai, J., Li, Y., *et al.* (2021) Prevalence and Incidence of Heart Failure among Urban Patients in China: A National Population-Based Analysis. *Circulation: Heart Failure*, **14**, e008406. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.121.008406>
- [15] 周函.亚硝基铁硫簇合物在抗肿瘤血管治疗中的研究[D]:[硕士学位论文].上海:上海师范大学,2021.
- [16] Fan, Z., Cai, L., Wang, S., Wang, J. and Chen, B. (2021) Baicalin Prevents Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Inhibiting ACSL4 Mediated Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 628988. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628988>
- [17] 刘清波.白藜芦醇与成纤维细胞生长因子1协同改善阿霉素诱导急性心脏毒性的保护作用及其机制研究[D]:[硕士学位论文].济南:山东大学,2023.
- [18] Chen, Y., Li, X., Wang, S., Miao, R. and Zhong, J. (2023) Targeting Iron Metabolism and Ferroptosis as Novel Therapeutic Approaches in Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, **15**, Article No. 591. <https://doi.org/10.3390/nu15030591>
- [19] 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>
- [20] Li, W., Feng, G., Gauthier, J.M., Lokshina, I., Higashikubo, R., Evans, S., *et al.* (2019) Ferroptotic Cell Death and

- TLR4/Trif Signaling Initiate Neutrophil Recruitment after Heart Transplantation. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2293-2304. <https://doi.org/10.1172/jci126428>
- [21] Yang, X., Kawasaki, N.K., Min, J., Matsui, T. and Wang, F. (2022) Ferroptosis in Heart Failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **173**, 141-153. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.10.004>
- [22] 吴楠, 杨涛, 胡玉原, 等. 铁稳态、铁死亡与心血管疾病[J]. 临床与病理杂志, 2024, 44(2): 295-306.