

· 专家论坛 ·



专家简介: 鲁翔, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 享受国务院特殊津贴专家。长期从事老年心血管病防治及教学科研工作, 在老年心脑血管病的防治和老年健康保健预防方面有较高造诣, 对老年高血压、老年心肌老化、心律失常、脑卒中、慢性高原肺动脉高压等疾病的研究和临床诊治有独到之处。社会兼职: 江苏省医院协会会长、中华医学会老年医学分会全国委员、中华医学会科学普及委员会全国委员、江苏省医学会老年医学分会主任委员、江苏省科普与健康促进委员会副主任委员、南京医学会老年医学分会主任委员。先后承担过国家自然科学基金及江苏省省级科研项目多项, 现为江苏省“333工程”第二层次培养对象。

铁死亡与心血管疾病的关系及其靶向治疗



扫描二维码
查看更多

刘科成¹, 姚靖烨¹, 章海燕², 鲁翔³

【摘要】 铁死亡是一种以细胞内铁过载及脂质代谢异常为特征的程序性细胞死亡方式。关于铁死亡, 除了铁代谢、脂质代谢、氧化-抗氧化失调等经典机制外, 近年来研究发现, 铁蛋白自噬、脂肪自噬、线粒体代谢障碍、核因子E2相关因子2 (Nrf2) 基因调控、内体分拣转运复合体Ⅲ (ESCRT-Ⅲ) 介导的膜修复机制等也参与调控铁死亡; 同时, 铁死亡参与多种心血管疾病的发生。本文综述了铁死亡相关机制研究进展, 分析了其与心肌缺血再灌注损伤、阿霉素的心肌毒性、心力衰竭、动脉粥样硬化和主动脉瓣膜钙化等心血管疾病的关系, 并对其靶向治疗相关研究进行总结分析, 指出铁死亡有望成为心血管疾病的重要干预靶点, 可为心血管疾病的相关药物研究提供参考。

【关键词】 铁死亡; 心血管疾病; 分子靶向治疗

【中图分类号】 R 329.2 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.119

Relationship between Ferroptosis and Cardiovascular Disease and Its Targeted Therapy LIU Kecheng¹, YAO Jingye¹, ZHANG Haiyan², LU Xiang³

1. The Second Clinical Medical School of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

3. Department of Geriatrics, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: ZHANG Haiyan, E-mail: zhanghy198032@sina.com; LU Xiang, E-mail: luxiang_xlu@163.com

【Abstract】 Ferroptosis is a programmed cell death pattern characterized by intracellular iron overload and abnormal lipid metabolism. Regarding ferroptosis, in addition to classic mechanisms such as iron metabolism, lipid metabolism, and oxidative antioxidant imbalance, recent studies have found that ferritin autophagy, fat autophagy, mitochondrial metabolic disorders, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) gene regulation, and the membrane repair mechanism mediated by endosomal sorting complex required for transport Ⅲ (ESCRT-Ⅲ) are also involved in regulating ferroptosis. At the same time, ferroptosis is involved in the development of multiple cardiovascular diseases. In this paper, we reviewed the research progress on the mechanism of ferroptosis, analyzed its relationship with myocardial ischemia-reperfusion injury, myocardial toxicity of adriamycin, heart failure, atherosclerosis, aortic valve calcification and other cardiovascular diseases, and summarized and analyzed relevant studies on its targeted therapy, indicating that ferroptosis is expected to become an important intervention target for cardiovascular diseases. This can provide reference for drug research of cardiovascular diseases.

【Key words】 Ferroptosis; Cardiovascular diseases; Molecular targeted therapy

基金项目: 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划项目 (202010312003Y)

作者单位: 1.210000江苏省南京市, 南京医科大学第二临床医学院 2.210000 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院心血管内科 3.210000江苏省南京市, 南京医科大学附属逸夫医院老年医学科

通信作者: 章海燕, E-mail: zhanghy198032@sina.com 鲁翔, E-mail: luxiang_xlu@163.com

铁死亡由DIXON等^[1]于2012年提出,是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,其在形态学、生物化学及基因调控等方面与坏死、凋亡、自噬和焦亡等细胞死亡方式均有所不同。研究发现,铁死亡参与了肿瘤、神经退行性病变和肾损伤等疾病的发生发展^[2]。心血管疾病是中国人死亡的主要原因之一^[3],但其发病机制复杂且目前仍不完全清楚,近年来铁死亡在心血管疾病发生发展过程中的作用逐渐受到关注,且阐明铁死亡与心血管疾病的关系对于探寻新的心血管疾病干预靶点与手段至关重要。本文综述了铁死亡相关机制、与心血管疾病的关系及其靶向治疗研究进展,这对探寻新的干预靶点与手段以保护心肌细胞具有重要作用,可为心血管疾病的防控提供参考。

1 铁死亡相关机制

1.1 铁死亡的经典机制 铁死亡的本质是细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累过多,打破了细胞抗氧化体系维持的氧化还原平衡,从而引起细胞死亡^[1]。一些亲脂性还原剂和铁离子螯合剂可以抑制铁死亡,但细胞坏死、凋亡和自噬的抑制剂却不能抑制铁死亡。铁死亡的经典机制包含铁代谢、脂质代谢、氧化-抗氧化失调3个部分,这3个部分相互作用,最终引发铁死亡。

1.1.1 铁代谢失调 细胞质中存在含有游离铁的铁池,这些铁可由转铁蛋白、非转铁结合蛋白等自细胞外转运而来^[4],也可由血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HMOX1)催化血红素分解而来^[5];上述因子的功能障碍会引起铁过载,最终通过芬顿反应促使脂质过氧化而导致铁死亡^[6]。

1.1.2 脂质代谢失调 脂质代谢是铁死亡的核心过程,而铁代谢中的芬顿反应可促使细胞生物膜内具有多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)的磷脂(phospholipids, PL)发生脂质过氧化,从而导致生物膜快速破裂,进而引发不可逆转的细胞死亡^[7]。其中合成PL-PUFA所需的酰基辅酶A合成酶长链家族(acyl-CoA synthetase long-chain family members, ACSL)是铁死亡过程中的关键酶^[8];且PUFA中双键的位置也与细胞对铁死亡的敏感性相关^[9]。

1.1.3 氧化-抗氧化失调 正常情况下细胞中被氧化的脂质即脂质氢过氧化物可以被细胞中的抗氧化体系还原,从而避免细胞进一步损伤,这些抗氧化体系包含谷胱甘肽(glutathione, GSH)、辅酶Q10、四氢生物蝶呤等^[10],其中发挥主要作用的是溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)-GSH-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)轴,GPX4将GSH作为底物并还原脂质氢过氧化物,而SLC7A11则是胱氨酸/谷氨酸反向转运体的关键亚基,

专家说:

铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,目前对于铁死亡的研究尚处于相对早期的阶段,其具体作用机制、调节因子和信号通路仍不十分明确。这篇综述在关注铁死亡经典的铁代谢、脂质代谢、氧化-抗氧化失调的机制基础上,着重分析了铁蛋白自噬、脂肪自噬、线粒体代谢障碍、核因子E2相关因子2(Nrf2)基因调控和内体分拣转运复合体Ⅲ(ESCRT-Ⅲ)介导的膜修复机制等在铁死亡中的调控作用,以期对铁死亡相关机制研究提供新思路。铁死亡广泛参与了癌症、肾脏病、神经系统疾病和心血管疾病的发展。这篇综述重点关注了心血管领域,分析了其在心肌缺血再灌注损伤、阿霉素的心肌毒性、心力衰竭、动脉粥样硬化和主动脉瓣膜钙化等方面的作用及其机制。各种类型的心血管疾病大多有着复杂的病理过程,凋亡、坏死、自噬等细胞死亡方式均参与其中,铁死亡是否是这些疾病中的主要病理变化?在不同疾病的发生发展过程中,铁死亡通路的具体调节机制及调节因子是否不同?这些均是在把铁死亡作为药物靶点时需要考虑的问题,本综述只是针对现有的研究结果做了初步的总结与分析,期待有更多的基础研究及临床研究能对铁死亡进行深入探索,以期对精准干预心血管疾病提供新思路。

可辅助转运胱氨酸以用于合成GSH^[11]。当铁死亡诱导剂如Erastin抑制SLC7A11-GSH-GPX4轴时,脂质氢过氧化物不断积累并触发铁死亡^[1]。

1.2 铁死亡的最新相关机制 人们对铁死亡相关机制的认识还在不断深入,在铁死亡经典机制的基础上,多项研究发现,铁蛋白自噬、脂肪自噬、线粒体代谢障碍、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)基因调控和内体分拣转运复合体Ⅲ(endosomal sorting complex required for transport Ⅲ, ESCRT-Ⅲ)介导的膜修复机制也参与了铁死亡的调控过程^[5, 12-29],这为治疗与预防铁死亡相关疾病提供了新见解。

1.2.1 自噬 细胞可以通过自噬降解一些分子与细胞器来维持内环境稳态,但自噬失调会引起细胞死亡,进而导致多种疾病的发生。研究发现,铁蛋白自噬、脂肪自噬等一些自噬过程可以引起铁死亡^[12-16]。

生理情况下,细胞中过量的铁可以由细胞中的铁蛋白储存。铁蛋白是由铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)和铁蛋白轻链两个亚单位构成的球壳状蛋白,具有强大的铁缓冲能力。铁蛋白自噬可降解铁蛋白,释放其中游离铁以调控细胞内铁含量,而Erastin等可以过度激活铁蛋白自噬,导致大量铁被释放,从

而引起铁死亡^[12]。研究显示,核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)是介导铁蛋白自噬的关键因子,而敲除NCOA4基因将会阻断铁蛋白的降解,并抑制Erastin诱导的铁死亡^[13]。研究发现,一种与质膜突起有关的膜糖蛋白——Prominin-2可以介导铁蛋白通过外泌体而释放到细胞外,降低细胞内铁蛋白含量,进而使细胞对铁死亡产生抗性^[14]。

细胞内的脂质通常储存在脂滴中,脂滴可以将游离的脂肪酸转移至其核心,从而使PUFA免受氧化。研究发现,在人肝细胞和透明细胞癌细胞中,脂肪自噬可以降解脂滴,释放PUFA,从而促进铁死亡^[15]。还有研究显示,在耐药的头颈部肿瘤细胞中,铁死亡诱导剂Erastin等也可以通过促进脂肪自噬而使癌细胞发生铁死亡^[16]。

1.2.2 线粒体代谢障碍 线粒体是细胞的能量工厂,也是细胞中ROS的主要来源,其代谢障碍在铁死亡中有重要作用。在半胱氨酸缺失诱发的铁死亡过程中,线粒体中三羧酸循环及氧化呼吸链等的代谢可加速GSH的耗竭,导致脂质氢过氧化物大量累积,从而引起铁死亡;而通过线粒体自噬去除线粒体将使肿瘤细胞对铁死亡的敏感性下降^[17]。线粒体也是铁代谢的主要场所,线粒体中的部分铁储存于线粒体铁蛋白中,和细胞质中铁蛋白一样,线粒体铁蛋白可以通过储存铁来帮助细胞抵抗铁死亡^[18];而另一部分铁则可以用来合成血红素和铁硫簇,其代谢紊乱会造成线粒体中铁的聚集,进而增加细胞对铁死亡的敏感性^[5, 19]。在脂质代谢方面,低能量情况下线粒体中的AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)可以通过抑制乙酰辅酶A羧化酶活性来减少ATP的消耗,从而抑制PUFA的产生,进而阻断铁死亡^[20]。

1.2.3 Nrf2基因调控 Nrf2能够与抗氧化反应元件结合,调控一系列抗氧化损伤基因的表达,在细胞抗氧化方面起重要作用。Nrf2调控的许多基因均可以阻止脂质过氧化物的发生,其可以通过增加GSH的合成并上调GPX4的表达来促进SLC7A11-GSH-GPX4轴发挥抗氧化作用^[21]。Nrf2还可以通过调控醛酮还原酶和NADPH氧化酶的活性来增加NADPH的合成,进而促进还原性GSH的生成^[22-23]。同时, Nrf2也在铁与血红素的代谢中起关键作用,其可上调铁蛋白和HMOX1的表达^[5, 24]。其中HMOX1在铁死亡中具有双重作用:在阿霉素诱导的心肌细胞铁死亡中, HMOX1可促进铁死亡^[5];而在肾近端小管细胞中,敲除HMOX1基因会使细胞对铁死亡诱导剂Erastin更敏感,因而HMOX1也可抑制铁死亡^[25]。因此Nrf2对铁死亡的作用还有待进一步研究。

1.2.4 ESCRT-III介导的膜修复机制 铁死亡中脂质过氧化可导致生物膜破裂,继而导致细胞死亡,研究发

现,ESCRT-III在生物膜修复过程中具有重要作用,其可以延缓细胞死亡^[26]。铁死亡时,细胞膜损伤可使细胞质中的钙离子水平上升,从而触发ESCRT-III膜修复机制,而ESCRT-III可以介导受损的细胞膜脱落并被捕获到细胞内或细胞外的囊泡中,从而抑制细胞膜受损导致的炎症因子释放及相关免疫反应激活,进而保护细胞^[27]。铁死亡诱导剂可以使细胞膜中ESCRT-III的带电荷的多泡体蛋白(charged multivesicular body protein, CHMP)5和CHMP6等组分增加,而敲除CHMP5、CHMP6基因将会使细胞对铁死亡更敏感^[28]。近来研究还发现,铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)除了参与辅酶Q10的抗氧化过程外,还通过参与激活ESCRT-III介导的膜修复机制来抑制铁死亡^[29]。

2 铁死亡与心血管疾病的关系

2.1 心肌缺血再灌注损伤 急性心肌梗死和心脏移植术后缺血心肌的血液灌注和氧供恢复反而会造成本肌进一步损伤,诱发心律失常、再灌注性心肌顿抑和微血管功能障碍,形成心肌缺血再灌注损伤。FANG等^[5]研究显示,心肌缺血再灌注损伤模型小鼠心肌非血红素铁含量上升,铁死亡的标志物前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, Ptg2) mRNA表达上调,而铁死亡抑制剂Ferrostatin-1和右丙亚胺均可以缓解心室的重塑及损伤,表明心肌缺血再灌注损伤模型小鼠心肌细胞发生了铁死亡。TANG等^[30]研究发现,小鼠发生心肌缺血时,与铁死亡有关的ACSL4、GPX4、铁和丙二醛水平均没有明显变化,但心肌再灌注后,ACSL4、铁和丙二醛水平上升,而GPX4水平下降,表明铁死亡主要发生在再灌注时期。且再灌注时,心肌细胞中转铁蛋白受体1(transferrin receptor protein 1, TfR1)被活化且铁蛋白自噬增多,导致细胞中铁沉积^[31]。以上研究均表明,心肌细胞铁死亡是心肌缺血再灌注损伤的重要过程,但其具体机制还有待进一步研究。

2.2 阿霉素的心肌毒性 以阿霉素为代表的蒽环类药物在恶性肿瘤的治疗中被广泛应用,但其可以以剂量依赖的方式引起心肌毒性,进而威胁患者生命^[32]。FANG等^[5]研究发现,只有铁死亡抑制剂能明显减少由阿霉素的心肌毒性导致的小鼠死亡,但其他程序性细胞死亡抑制剂的效果不明显;其进一步研究发现,阿霉素可引起细胞核中Nrf2的积累,促进HMOX1表达,引起血红素降解和心脏中游离铁释放,进而引起铁死亡。TADOKORO等^[33]研究发现,阿霉素可以直接与铁蛋白中的三价铁离子结合而形成复合物,该复合物以氧浓度依赖的方式被还原为阿霉素二价铁离子复合物并产生羟基自由基,进而导致脂质过氧化,引起铁死亡。研究表明,线粒体在阿霉素诱导的心肌细胞铁死亡中有重要作用:阿霉素会聚集于心肌细胞的线粒体,导致线粒

体中铁沉积并产生大量ROS^[34]；心肌细胞的脂质过氧化主要发生在线粒体上，而阿霉素不仅会升高线粒体中脂质过氧化产物4-羟基壬烯醛表达水平，而且会降低GPX4尤其是线粒体中GPX4的表达水平，进而引发铁死亡^[35]；靶向线粒体的抗氧化剂比非特异性抗氧化剂能更好地缓解阿霉素诱导的脂质过氧化，从而抑制铁死亡^[5, 33]。综上，阿霉素诱导的心肌细胞铁死亡在心肌毒性的发生发展过程中起到了极其重要的作用。

2.3 心力衰竭 心力衰竭是高血压、心脏瓣膜病等众多心血管疾病的终末期临床表现，以心肌肥大和纤维化为主要特征，而心肌细胞铁死亡参与了某些情形下心力衰竭的发病过程。研究发现，在主动脉束带引起的心力衰竭模型小鼠中，心肌细胞中脂质氢氧化物和不稳定铁池增加，GPX4和铁蛋白的表达下调，表明心肌细胞发生了铁死亡^[36]。FANG等^[37]用高铁饮食诱导心肌细胞铁蛋白基因敲除小鼠发生心力衰竭，结果显示，小鼠心肌细胞中铁死亡标志物Ptgs2 mRNA水平明显上升且SLC7A11-GSH-GPX4轴受损。ZHANG等^[38]研究发现，敲除胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白会加重血管紧张素Ⅱ介导的心肌纤维化、心肌肥大和心肌功能障碍。上述研究均表明，在心力衰竭发生过程中存在心肌细胞铁死亡现象，而铁死亡与其他细胞死亡在心力衰竭中的相互作用与相关分子机制还有待进一步研究。

2.4 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是心血管系统常见的疾病，其发病机制还未被完全阐明，其主要病理变化为血管内皮细胞损伤、脂质沉积与过氧化、血管平滑肌细胞增殖和巨噬细胞转化^[39]，而铁死亡参与了上述病理变化过程。在内皮细胞损伤过程中，BAI等^[40]研究发现，氧化低密度脂蛋白可以诱导动脉粥样硬化模型小鼠主动脉内皮细胞中铁的沉积和脂质过氧化，导致内皮细胞发生铁死亡。在脂质沉积与过氧化过程中，VINCHI等^[41]研究发现，动脉中膜和斑块中的铁沉积可导致动脉粥样硬化模型小鼠斑块中脂滴数量增加，过量的铁也可通过芬顿反应加速脂质过氧化^[40]。在血管平滑肌细胞增殖方面，铁沉积可以使血管平滑肌细胞转化为类似巨噬细胞的表型，并且促使血管平滑肌细胞迁移^[41]。在巨噬细胞转化方面，MALHOTRA等^[42]通过抑制铁调素活性降低了巨噬细胞中的铁含量，使促炎表型巨噬细胞减少，缓解了小鼠动脉粥样硬化症状；而YU等^[43]研究发现，高尿酸血症可以降低动脉粥样硬化模型小鼠巨噬细胞中Nrf2、SLC7A11、GPX4水平，促进巨噬细胞来源的泡沫细胞形成，增加细胞中铁与脂质的沉积，导致巨噬细胞发生铁死亡。由此看来，铁死亡在动脉粥样硬化的发生发展过程中具有重要作用，铁死亡有望成为动脉粥样硬化预防与治疗的新靶点。

2.5 主动脉瓣膜钙化 主动脉瓣膜钙化是最常见的心

脏瓣膜疾病，其病理机制一直不明确，也缺乏有效的药物干预手段。既往研究发现，内皮细胞损伤可导致红细胞进入主动脉瓣间质，引起铁沉积并促进主动脉瓣间质细胞向成骨细胞表型分化，最终导致主动脉瓣膜钙化^[44]。XU等^[45]研究表明，主动脉瓣膜钙化患者的瓣膜出血区细胞发生了铁死亡，且主动脉瓣膜钙化与SLC7A11表达降低相关，其在体外实验中进一步发现，降低瓣膜间质细胞中SLC7A11表达水平可促使瓣膜间质细胞向成骨细胞表型分化。综上，铁死亡参与了主动脉瓣膜钙化的过程，抑制铁死亡可能是缓解主动脉瓣膜钙化新的治疗策略，但其具体机制还不明确。

3 以铁死亡为靶点防治心血管疾病

针对铁死亡的干预有望成为缓解心肌缺血再灌注损伤的可能方向。研究显示，在铁代谢通路中，花青素-3-葡萄糖苷可以下调TfR1、NCOA4水平以减少铁的输出和铁蛋白自噬，并上调FTH1的表达以促进铁蛋白对铁的储存，从而减少细胞内铁含量，进而减少再灌注时心肌细胞的铁死亡^[46]。在脂质代谢通路中，黄芩苷可以通过抑制ACSL4的表达来抑制铁死亡^[31]。在抗氧化调节中，泛素特异肽酶22去泛素化可以升高SLC7A11表达水平，促进GSH的合成，进而抑制铁死亡^[47]。

对于阿霉素的心肌毒性，目前临床上正在使用的右丙亚胺就是以铁死亡为靶点的药物。右丙亚胺是一种铁离子螯合剂，其可以降低心肌细胞内尤其是线粒体内铁离子水平^[34]；右丙亚胺对心肌的保护作用也可能与高迁移率族蛋白1（high mobility group box 1 protein, HMGB1）的调控有关，HMGB1可促进阿霉素诱导的心肌细胞铁死亡，而右丙亚胺可以抑制HMGB1表达并逆转心肌细胞中GPX4和FTH1的下降^[35]。近来研究表明，红景天苷可以激活AMPK，从而调节异常脂质代谢并维持线粒体功能，降低阿霉素引起的心肌细胞铁死亡^[48]。

目前在其他心血管疾病中针对铁死亡靶点的防治研究并不丰富。对于心力衰竭，研究显示葛根素可以缓解主动脉束带引起的心力衰竭模型小鼠心肌细胞的铁死亡^[36]；FANG等^[37]和ZHANG等^[38]研究结果均显示，Ferrostatin-1可以抑制心力衰竭模型小鼠心功能的下降。关于动脉粥样硬化，BAI等^[40]研究发现，Ferrostatin-1和右丙亚胺可减轻动脉粥样硬化模型小鼠主动脉内皮细胞中的铁沉积和脂质过氧化，上调SLC7A11、GPX4水平，进而抑制铁死亡。而对于主动脉瓣膜钙化，目前的研究尚无靶向铁死亡的有效干预方法。

综上，铁死亡是防治心肌缺血再灌注损伤、阿霉素的心肌毒性、心力衰竭和动脉粥样硬化等心血管疾病的重要潜在靶点，而目前靶向铁死亡的防治方法还大多停留在基础研究阶段，其在心血管疾病防治中的作用还有

待进一步研究证实。

4 小结及展望

目前,距铁死亡被发现和定义已有十余年,铁死亡分子机制与调控方面的研究已取得重大进展。细胞的铁代谢、脂质代谢、氧化-抗氧化代谢失调与铁死亡有关,在此基础上,铁蛋白自噬、脂肪自噬、线粒体代谢障碍、Nrf2基因调控和ESCRT-III介导的膜修复机制等也参与了铁死亡的调控过程。铁死亡也被发现与心血管疾病的发生发展密切相关,提示其有望成为心血管疾病的重要干预靶点。但目前关于心血管疾病中铁死亡的机制及靶向治疗研究大多集中在缺血再灌注损伤、葱环类药物的心肌毒性、心力衰竭和动脉粥样硬化等方面,铁死亡在瓣膜钙化等其他心血管疾病中的作用及其干预靶点还需更多研究证实。此外,作为一个潜在的干预靶点,对铁死亡进行干预还需要进一步的临床证据,其确切机制也需要更多研究进一步证实。

作者贡献:刘科成进行文章的构思与撰写;姚靖焯进行文献资料搜集;刘科成、姚靖焯进行论文修订;章海燕、鲁翔负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [2] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22 (4): 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [3] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (4): 203-212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- [4] FENG H Z, SCHORPP K, JIN J, et al. Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker [J]. *Cell Rep*, 2020, 30 (10): 3411-3423.e7. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.049.
- [5] FANG X X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (7): 2672-2680. DOI: 10.1073/pnas.1821022116.
- [6] ZOU Y L, LI H X, GRAHAM E T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16 (3): 302-309. DOI: 10.1038/s41589-020-0472-6.
- [7] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113 (34): E4966-4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [8] QUAN J, BODE A M, LUO X J. ACSL family: the regulatory mechanisms and therapeutic implications in cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 909: 174397. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174397.
- [9] DIERGE E, DEBOCK E, GUILBAUD C, et al. Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (8): 1701-1715.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.016.
- [10] KUANG F M, LIU J, TANG D L, et al. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 586578. DOI: 10.3389/fcell.2020.586578.
- [11] ZHANG Y L, SWANDA R V, NIE L T, et al. mTORC1 couples cyst (e) ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 1589. DOI: 10.1038/s41467-021-21841-w.
- [12] HOU W, XIE Y C, SONG X X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (8): 1425-1428. DOI: 10.1080/15548627.2016.1187366.
- [13] GRZYK M, ASPERTI M, DENARDO A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy promotes ferroptosis induced by erastin, but not by RSL3 in HeLa cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868 (2): 118913. DOI: 10.1016/j.bbamer.2020.118913.
- [14] BROWN C W, CHHOY P, MUKHOPADHYAY D, et al. Targeting prominin2 transcription to overcome ferroptosis resistance in cancer [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13 (8): e13792. DOI: 10.15252/emmm.202013792.
- [15] BAI Y S, MENG L J, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508 (4): 997-1003. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.039.
- [16] YOU J H, LEE J, ROH J L. PGRMC1-dependent lipophagy promotes ferroptosis in paclitaxel-tolerant persister cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 350. DOI: 10.1186/s13046-021-02168-2.
- [17] GAO M H, YI J M, ZHU J J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2019, 73 (2): 354-363.e3. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.042.
- [18] WANG P N, CUI Y M, REN Q Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (5): 447. DOI: 10.1038/s41419-021-03725-5.
- [19] TERZI E M, SVIDERSKIY V O, ALVAREZ S W, et al. Iron-sulfur cluster deficiency can be sensed by IRP2 and regulates iron homeostasis and sensitivity to ferroptosis independent of IRP1 and FBXL5 [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (22): eabg4302. DOI: 10.1126/sciadv.abg4302.
- [20] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y L, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22 (2): 225-234. DOI: 10.1038/s41556-020-0461-8.
- [21] YUAN Y, ZHAI Y Y, CHEN J J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (7): 923. DOI: 10.3390/biom11070923.
- [22] ZHU W, CUI G Q, LI T, et al. Docosahexaenoic acid protects traumatic brain injury by regulating NOX2 generation via Nrf2 signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45 (8): 1839-1850. DOI: 10.1007/s11064-020-03078-z.

- [23] PENNING T M, JONNALAGADDA S, TRIPPIER P C, et al. Aldo-keto reductases and cancer drug resistance [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73 (3): 1150-1171. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000122.
- [24] LIU N, LIANG Y, WEI T T, et al. The role of ferroptosis mediated by NRF2/ERK-regulated ferritinophagy in CdTe QDs-induced inflammation in macrophage [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 436: 129043. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.129043.
- [25] ADEDOYIN O, BODDU R, TRAYLOR A, et al. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314 (5): F702-714. DOI: 10.1152/ajprenal.00044.2017.
- [26] LIU J, KANG R, TANG D L. ESCRT-III-mediated membrane repair in cell death and tumor resistance [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28 (1/2): 1-4. DOI: 10.1038/s41417-020-0200-0.
- [27] PEDRERA L, ESPIRITU R A, ROS U, et al. Ferroptotic pores induce Ca²⁺ fluxes and ESCRT-III activation to modulate cell death kinetics [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28 (5): 1644-1657. DOI: 10.1038/s41418-020-00691-x.
- [28] DAI E Y, MENG L J, KANG R, et al. ESCRT-III-dependent membrane repair blocks ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522 (2): 415-421. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.110.
- [29] DAI E Y, ZHANG W L, CONG D, et al. AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523 (4): 966-971. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.01.066.
- [30] TANG L J, LUO X J, TU H, et al. Ferroptosis occurs in phase of reperfusion but not ischemia in rat heart following ischemia or ischemia/reperfusion [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394 (2): 401-410. DOI: 10.1007/s00210-020-01932-z.
- [31] FAN Z Y, CAI L L, WANG S N, et al. Baicalin prevents myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ACSL4 mediated ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 628988. DOI: 10.3389/fphar.2021.628988.
- [32] SINGAL P K, ILISKOVIC N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (13): 900-905. DOI: 10.1056/NEJM199809243391307.
- [33] TADOKORO T, IKEDA M, IDE T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *JCI Insight*, 2023, 8 (6): e169756. DOI: 10.1172/jci.insight.169756.
- [34] ICHIKAWA Y, GHANEFAR M, BAYEVA M, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (2): 617-630. DOI: 10.1172/JCI72931.
- [35] ZHANG H Y, WANG Z, LIU Z X, et al. Protective effects of dexazoxane on rat ferroptosis in doxorubicin-induced cardiomyopathy through regulating HMGB1 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 685434. DOI: 10.3389/fcvm.2021.685434.
- [36] LIU B, ZHAO C X, LI H K, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497 (1): 233-240. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.061.
- [37] FANG X X, CAI Z X, WANG H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis [J]. *Circ Res*, 2020, 127 (4): 486-501. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316509.
- [38] ZHANG X Y, ZHENG C T, GAO Z Q, et al. SLC7A11/xCT prevents cardiac hypertrophy by inhibiting ferroptosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36 (3): 437-447. DOI: 10.1007/s10557-021-07220-z.
- [39] BOUDOULAS K D, TRIPOSCIADIS F, GELERIS P, et al. Coronary atherosclerosis: pathophysiologic basis for diagnosis and management [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58 (6): 676-692. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.04.003.
- [40] BAI T, LI M X, LIU Y F, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 92-102. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.026.
- [41] VINCHI F, PORTO G, SIMMELBAUER A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (28): 2681-2695. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz112.
- [42] MALHOTRA R, WUNDERER F, BARNES H J, et al. Hcpidin deficiency protects against atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (2): 178-187. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312215.
- [43] YU W, LIU W D, XIE D, et al. High level of uric acid promotes atherosclerosis by targeting NRF2-mediated autophagy dysfunction and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9304383. DOI: 10.1155/2022/9304383.
- [44] MORVAN M, ARANGALAGE D, FRANCK G, et al. Relationship of iron deposition to calcium deposition in human aortic valve leaflets [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (9): 1043-1054. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.042.
- [45] XU R, HUANG Y, ZHU D, et al. Iron promotes Slc7a11-deficient valvular interstitial cell osteogenic differentiation: a possible mechanism by which ferroptosis participates in intraleaflet hemorrhage-induced calcification [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 184: 158-169. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.013.
- [46] SHAN X, LV Z Y, YIN M J, et al. The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8880141. DOI: 10.1155/2021/8880141.
- [47] MA S X, SUN L Y, WU W H, et al. USP22 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the SIRT1-p53/SLC7A11-dependent inhibition of ferroptosis-induced cardiomyocyte death [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 551318. DOI: 10.3389/fphys.2020.551318.
- [48] CHEN H, ZHU J, LE Y F, et al. Salidroside inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating a ferroptosis-dependent pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153964. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.153964.

(收稿日期: 2023-01-19; 修回日期: 2023-03-29)

(本文编辑: 崔丽红)