

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.17.010
文章编号: 1005-8982 (2022) 17-0061-06

综述

铁死亡在心血管疾病中的研究进展

王新羽¹, 张霖柯¹, 符艾青¹, 朱家璇¹, 朱洪²

(1. 中南大学湘雅医学院, 湖南 长沙 410013; 2. 中南大学湘雅医院
国家老年疾病临床医学研究中心, 湖南 长沙 410008)

摘要: 铁死亡是近十年来提出的新型细胞死亡方式, 是一种铁依赖的、以脂质过氧化物积累为特征的细胞死亡过程。铁死亡在肿瘤、神经退行性疾病领域中已有较多研究, 但其与心血管疾病的关系少有阐述。该文着重综述铁死亡在各种心血管疾病如冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死、心力衰竭、心肌病、心脏瓣膜病中可能发挥的作用, 为未来心血管疾病的治疗提供新思路。

关键词: 铁死亡; 心血管疾病; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心力衰竭; 心脏瓣膜病

中图分类号: R54

文献标识码: A

Research progress of ferroptosis in cardiovascular disease

Xin-yu Wang¹, Lin-ke Zhang¹, Ai-qing Fu¹, Jia-xuan Zhu¹, Hong Zhu²

(1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Ferroptosis is a new type of cell death proposed in the last decade, which is characterized by iron-dependent accumulation of lipid peroxides, leading to cell death. Ferroptosis has been widely studied in tumors and neurodegenerative diseases, but its relationship with cardiovascular diseases is seldom studied. This review focuses on the role of ferroptosis in various cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, myocardial infarction, heart failure, cardiomyopathy and valvulopathy, so as to provide new methods for the treatment of cardiovascular diseases in the future.

Keywords: ferroptosis; cardiovascular diseases; coronary disease; heart failure; heart valve diseases

铁死亡的概念最早在2012年提出^[1], 这是一种区别于细胞凋亡、坏死和自噬的细胞死亡方式。目前, 关于铁死亡与肿瘤、神经退行性疾病和缺血再灌注损伤的研究收获颇丰, 但铁死亡与心血管疾病发病机制相关性的研究尚处于起步阶段。本文综述近年来铁死亡与心血管疾病发病机制的研究进展, 为心血管疾病的诊疗提供新思路。

1 铁死亡的概念及其调控机制

铁死亡最主要的特点是完整的细胞膜脂质过氧化, 从而导致致死量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 沉积, 这一过程是铁依赖性的, 且可被铁螯合剂抑制^[1]。铁死亡细胞的主要变化有: 线粒体外膜的破裂和皱缩、线粒体嵴的减少和消失及线粒体深染, 而细胞核未发生明显的改变^[2]。

铁死亡过程受多种因子调控, 如Erastin、p53等

收稿日期: 2022-05-17

[通信作者] 朱洪, E-mail: doczhu2014@csu.edu.cn; Tel: 15974297586

可正性调控铁死亡,而谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、核因子红细胞系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 等则为负性调控因子^[3]。其中一种主要调控机制为基于谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 消耗的 GPX4 失活,导致 GPX4 不能催化谷胱甘肽还原酶反应代谢脂质氧化物,进而二价铁氧化脂质产生 ROS,导致细胞的铁死亡^[4]。

2 铁死亡与心血管疾病

随着研究的逐渐深入,发现心血管疾病的发生发展过程中存在铁代谢紊乱、脂质过氧化物集聚和 ROS 超载等铁死亡特征,且铁死亡相关调控因子如 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 上调^[5]:提示调控铁死亡可以影响心血管疾病进程。本文着重论述铁死亡在各种常见心血管疾病或相关病理过程,如动脉粥样硬化、动脉瘤、动脉夹层、心肌梗死、心力衰竭、心肌病、心脏瓣膜病及其他心血管疾病中可能发挥的作用及机制。

2.1 铁死亡与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是多种心脑血管疾病的主要原因和病理学基础。而脂质代谢障碍是其病理变化中的关键一环,内皮损伤、氧化应激、炎症等在其病理发展中也起着重要的作用。异常升高的铁蛋白水平促进氧化应激,内皮细胞内铁浓度升高导致还原剂谷胱甘肽的消耗及低密度脂蛋白的形成,进一步促进氧化应激及细胞内脂质过氧化物的积累。此外,铁超载通过 ROS 和环氧合酶通路导致内皮细胞中线粒体损伤,影响巨噬细胞的炎症表型^[6],促进早期动脉粥样硬化形成。研究^[7-8]表明,铁还通过影响体外和体内的脂质过氧化物 (lipid peroxide, LPO) 参与动脉粥样硬化病变的发展。过氧化的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA-OOH) 是 LPO 的主要来源,可能引发内皮 ROS 增加、一氧化氮减少、巨噬细胞慢性炎症和泡沫细胞的形成,并最终导致动脉粥样硬化病变的形成^[9]。铁催化的自由基反应可引起内皮细胞、平滑肌细胞或巨噬细胞中低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的氧化,这可能是动脉粥样硬化性病变形成的危险因素^[10]。

BAI 等^[11]发现铁死亡抑制剂铁抑素-1 (Ferrostatin-1, Fer-1) 可以缓解载脂蛋白 E

(Apolipoprotein E, ApoE) 高脂肪饮食引起的动脉粥样硬化病变和脂质过氧化。体外研究^[11]表明, Fer-1 可以改善 LDL 引起的铁质疏松症和内皮功能障碍,从而延缓动脉粥样硬化的进展。因此,抑制铁死亡可能是治疗动脉粥样硬化相关疾病的新策略。此外, YANG 等^[12]通过复制人冠状动脉内皮细胞 (human coronary artery endothelial cells, HCAEC) 的动脉粥样硬化模型发现戊酰基二磷酸合酶亚基 2 (prenyl diphosphate synthase subunit 2, PDSS2) 过表达激活 Nrf2 来抑制 HCAECs 的铁死亡,因此 PDSS2 可能在动脉粥样硬化中起到心脏保护的作用。还有体内实验^[13]证实,内皮祖细胞分泌的细胞外囊泡 (extracellular vesicles secreted by endothelial progenitor cells, EPC-EVs) 转移 microRNA-199a-3p 以抑制特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1),从而抑制内皮细胞的铁死亡并延缓动脉粥样硬化的发生。也有实验数据^[14]表明,丹参酮 IIA (Tanshinone IIA, TSA) 通过激活 HCAECs 中的 Nrf2 来抑制铁死亡。

综上所述,铁死亡参与动脉粥样硬化形成的诸多环节,通过不同路径抑制血管内皮细胞的铁死亡可以延缓动脉粥样硬化的发展。

2.2 铁死亡与动脉瘤及动脉夹层

动脉粥样硬化是动脉瘤及动脉夹层形成的病因之一,铁死亡同样可能参与动脉瘤及动脉夹层形成的过程。实验发现与吸烟相关的主动脉瘤及主动脉夹层,可能是由于相关烟草提取物 (cigarette smoke extract, CSE) 引起血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMCs) 铁死亡引起的,且这一过程可被 Fer-1 抑制^[15]。这提示铁死亡可能与主动脉瘤及主动脉夹层患者 VSMCs 的功能障碍相关^[16]。

2.3 铁死亡与心肌梗死

心肌梗死是因冠状动脉狭窄,粥样硬化性斑块破裂形成血栓,冠状动脉完全闭塞,或冠状动脉痉挛引起心肌持续性缺血缺氧导致心肌坏死。及时的血运重建恢复心肌灌注可逆转这种损害。心肌梗死后造成的微血管损伤及心肌的再灌注均可造成心肌内出血 (intramyocardial hemorrhage, IMH)^[17]。临床通过及时恢复梗死区心肌血液灌注以缓解病情、改善预后,而恢复供血时发生的缺血-再灌注损伤也会进一步损害心肌。心肌细胞坏死是心肌梗死中最不可逆的损害。心肌细胞依赖线粒体有氧呼吸产生三磷酸

腺苷作为能量来源。有研究^[18]也表明线粒体功能障碍是心肌细胞死亡的重要原因。动物实验证明 Liproxstatin-1 (LIP-1) 作为铁死亡的特异性抑制剂能够保持线粒体结构的完整性从而减少心肌坏死^[17,19]。

虽然目前心肌梗死后缺血再灌注损伤机制尚不明确,但已有研究^[20]证实铁死亡在心肌梗死后缺血再灌注损伤的再灌注阶段起重要作用。ZHAO 等^[21]研究发现铁死亡通过内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)、ROS 产生、GPX-4 失活和自噬依赖性铁质途径调节缺血再灌注损伤。临床研究^[22]表明,心肌梗死患者经皮再灌注治疗后梗死区铁水平升高。同时有研究^[22-23]证明,IMH 及心肌铁残留是 ST 段抬高心肌梗死后左室重构不良的独立预测因素。

因此,通过铁螯合剂或其他途径阻断铁死亡以减少缺血再灌注损伤,可对心肌梗死的预后产生积极影响,可防止心力衰竭的发生发展。CHAN 等^[24]研究表明,原发性经皮冠状动脉介入治疗在再灌注前给予去铁胺可以迅速改善氧化应激,但不能限制梗死区域大小。PARASKEVAIDIS 等^[25]的研究发现静脉注射去铁胺可保护心肌免受冠状动脉旁路移植手术期间的再灌注损伤和减少脂质过氧化。

GAO 等^[26]发现转铁蛋白和谷氨酰胺可作为铁死亡的诱导剂,抑制细胞表面转铁蛋白受体及细胞内谷氨酰胺分解代谢途径可有效减轻小鼠心肌的缺血再灌注损伤。BABA 等^[27]研究发现,在小鼠心肌细胞缺血再灌注中发生的铁死亡可以被雷帕霉素 (mTOR) 抑制,但其机制尚不清楚,可能与 ROS 减少有关。FANG 等^[28]的实验也发现抑制铁死亡可延缓心肌梗死缺血再灌注模型小鼠的心室重塑,在短期和长期内均可保护心肌细胞,防止心力衰竭发生,这一过程可能与维持线粒体功能有关。

因此,诸多研究均表明心肌梗死后心肌缺血再灌注损伤与铁死亡的过程有一定的相关性,可通过抑制铁死亡减轻心肌的缺血再灌注损伤,缓解心肌梗死的进展。

2.4 铁死亡与心力衰竭

心力衰竭即心脏结构或功能疾病导致的心功能受损,使心排量无法满足机体需要,主要表现为体、肺循环充血及组织灌注量不足。引起心力衰竭的常见病因包括高血压、心肌梗死、心肌病、糖尿病、退行

性心瓣膜病、风湿性心脏病等,依据生理功能可将心力衰竭分为舒张性和收缩性两种。近年来,心力衰竭的病因学、病理生理学、诊断、治疗等多方面已取得很大进展,但心力衰竭和铁死亡关系的研究尚存在诸多未知。

铁死亡与心力衰竭过程中心室重构有关。在主动脉束带 (aortic banding, AB) 诱导心力衰竭的大鼠模型中,大鼠心肌细胞数量减少、有左心室扩大和心脏收缩功能障碍,同时也可观察到脂质过氧化提示物 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxy-trans-2-nonenal, 4-HNE) 表达上调、不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 增加,以及铁死亡关键分子 GPX4 和铁死亡重链蛋白 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 表达下调,心肌细胞内存在线粒体收缩、线粒体膜密度增加等铁死亡相关线粒体特征性结构改变,表明在心力衰竭的过程中可能伴随着铁死亡的发生^[5,30]。

随着研究的不断深入,生物信息学分析也为相关机制的发现提供支持。基于生物信息学分析及大鼠模型实验,CHEN 等^[5]发现,在心力衰竭发生过程中敲低 TLR4 或 NADPH 氧化酶-4 (NADPH oxidase-4, NOX4) 均可导致 GPX4、FTH1 表达升高,细胞内不稳定铁减少,脂质过氧化程度降低,左心室重构有所抑制,心室功能改善;同时验证了 TLR4 是 NOX4 的上游分子,证明了 TLR4-NOX4 通路是心力衰竭过程中铁死亡的相关通路之一。ZHENG 等^[31]构建 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络,即 circSnx12 的下游靶点为 miR-224-5p,而 miR-224-5p 可直接调控 FTH1 转录。FTH1 是铁蛋白的主要组成部分之一,在心力衰竭模型小鼠的心肌细胞中表达降低,导致大量亚铁离子释放进入细胞质,可能通过 Fenton 反应提高活性氧水平,进而攻击心肌细胞线粒体细胞膜,导致其功能障碍甚至细胞死亡。ZHENG 等^[32]基于生物信息学分析,构建与心力衰竭相关的两个 lncRNA 介导的 ceRNA 网络,并预测网络中 GAS5/miR-18b-5p/PLIN2、GAS5/miR-185-5p/LPCAT3 和 GAS5/miR-29b-3p/STAT3 通路可能与铁死亡有关,但 3 个通路 with 铁死亡是否直接相关仍需进一步验证。在慢性心力衰竭的进程中,混合谱系激酶 3 (mixed lineage kinase 3, MLK3) 可以控制 JNK/p53 通路介导的氧化应激导致铁死亡,最终造成心肌纤维化^[33],但其具体机制尚不明确。

一些已知药物的作用途径也可能与抑制铁死亡的相关过程有关。LIU 等^[30]在诱导心力衰竭的细胞和模型小鼠中应用葛根素后发现,铁超载和脂质过氧化物积累均减少,认为葛根素的抗心力衰竭作用可能通过抗铁死亡作用实现。他汀类药物亦可通过抑制铁死亡发挥心肌保护作用^[34]。针对糖尿病小鼠射血分数保留的心力衰竭模型,KITAKATA 等^[35]发现伊麦格雷明可恢复心脏代谢应激小鼠受损的未折叠蛋白反应及 GPX4 的表达,抑制铁死亡和射血分数保留的心力衰竭发生。

由此可见,细胞及动物实验证明了铁死亡通过减少细胞数量及心肌细胞纤维化等方式参与了心力衰竭的发生、发展,针对铁死亡的调控可能为心力衰竭的干预和治疗提供潜在可能。

2.5 铁死亡与心肌病

心肌病是由多种病因引起的心肌病变导致心肌出现的心肌机械和/或心肌电活动障碍的一组异质性疾病,可分为遗传性心肌病、获得性心肌病和混合性心肌病。但以下所论述的心肌病并不包括由冠心病、心脏瓣膜病等其他心血管疾病所继发的心肌病理改变。

铁超载可导致早期的限制型心肌病和晚期扩张型心肌病^[36]。铁蛋白 H (Ferritin H, Fth) 缺乏小鼠的心肌细胞铁死亡调节因子 Slc7a11 降低,高铁饮食时可出现铁代谢紊乱,导致肥厚型心肌病^[37]。ZHANG 等^[38]则发现铁死亡抑制剂 xCT 可保护心肌细胞,xCT 基因敲除的小鼠可发生铁死亡导致的心肌肥大从而引起肥厚型心肌病。铁死亡抑制剂 Fer-1 可减轻上述两个过程导致的心肌细胞肥大。此外,铁死亡可能参与了药物导致心肌病的过程。化疗药物多柔比星 (Doxorubicin, DOX) 可诱发心肌病,该过程与铁死亡相关。TADOKORO 等^[39]在 DOX 诱导的心肌病小鼠及 DOX 体外培养的心肌细胞中均发现了 GPX4 的下调,并表明线粒体中 DOX-Fe²⁺ 复合物诱导的脂质过氧化导致了线粒体依赖的铁死亡,提出 DOX 心脏毒性的主要原因是导致了线粒体依赖的铁死亡。E3 泛素连接酶 MITOL/MARCH5 对线粒体的正常功能维持起重要作用,研究表明^[40]MITOL/MARCH5 可通过调节 GSH 的稳态,降低心肌细胞对 DOX 的易感性,抑制 DOX 相关的心肌病发生。通过投射电子显微镜,LIU 等^[41]证实了 DOX 相关性心肌病中铁死亡的发生,并

发现酰基辅酶 A 硫酯酶 1 (Acot1) 是该过程中抑制铁死亡发生的关键基因。FANG 等^[28]还通过 DNA 测序发现心肌细胞铁代谢的调控与 Nrf2/Hmx1 通路相关,并证明线粒体靶向抗氧化剂 MitoTEMPO 可显著抑制 DOX 相关心肌病的发生。ZHANG 等^[42]则发现地塞米松通过调节高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 发挥 DOX 诱导心肌病大鼠铁死亡的保护作用。另外,DOX 处理可导致甲基转移酶 METTL14 表达下调,通过 METTL14/KCNQ10T1/miR-7-5p 轴调控 DOX 相关心肌病中的铁死亡^[40]。

以上实验都从不同的方面表明,心肌细胞铁死亡参与了限制型心肌病、扩张型心肌病、药物性心肌病等病理过程。通过合理抑制心肌细胞的铁死亡可以有效延缓心肌病的进程,侧面证明了铁死亡与心肌病的因果关系。

2.6 铁死亡与心脏瓣膜病

心脏瓣膜是位于心房-心室、心室-大动脉之间的薄片状结构,表面为内皮细胞,内层为致密的结缔组织。尽管心脏瓣膜相关疾病进程中仍缺乏铁死亡的直接完整证据,但小叶内出血和铁代谢紊乱、活性氧的产生及铁死亡相关通路的证据皆提示了钙化相关的瓣膜退行性病变中可能有铁死亡的存在。

在主动脉瓣退行性病变中观察到了小叶内出血 (intraleaflet haemorrhage, ILH), 且 ILH 被认为是导致主动脉瓣退行性狭窄中瓣膜钙化的独立危险因素^[43]。ILH 和组织间的铁沉积可以导致瓣膜组织的炎症反应和细胞的成骨分化,对瓣膜钙沉积起到促进作用^[44]。研究证明来自血红素的铁可以通过 Fenton 和 Haber-Weiss 反应催化 ROS 的生成,从而诱导 DNA、蛋白质和脂类的氧化损伤^[44]。ROS 的产生和积累在瓣膜钙化和狭窄进程中起到关键作用^[45]。

新近研究发现心脏瓣膜钙化的过程中,铁死亡过程可能由 Nrf2/HO-1 轴调控。Nrf2 参与了多个氧化反应的调节。正常情况下 Nrf2 与 Keap1 分子结合,通过泛素化途径降解。氧化还原状态下 Nrf2 稳定性升高,进入细胞核,进而调控相关基因的转录^[46]。在主动脉瓣钙化过程中,不稳定状态的血红素通过 Nrf2 诱导瓣膜间质细胞中 HO-1 的转录,分解不稳定的血红素,降低瓣膜细胞的氧化应激水平,从而对瓣膜组织起到保护作用^[47]。尽管该通路具体机制仍需进一步深入研究,但该结果提示了可能有效

干预瓣膜钙化进程的潜在靶点。此外,在二尖瓣及其他瓣膜疾病,如瓣膜炎症、心内膜炎、黏液样退行性二尖瓣病变中也观察到了小叶内出血的情况^[48]。但小叶内出血与心脏瓣膜不同病理变化之间的关系仍有待进一步研究。

2.7 铁死亡与其他心血管疾病

糖尿病心肌病、肺动脉高压等心血管病的发生也在一定程度上与铁死亡有关。高糖水平在糖尿病心肌病的发病过程中起着关键作用,长期高血糖可以诱导心肌细胞 ROS 蓄积,凋亡水平的升高和炎症细胞的趋化,是糖尿病心肌病的主要病理机制^[49]。发生在肺血管内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAEC)的铁死亡已在野百合碱(Monocrotaline, MCT)诱导的肺动脉高压大鼠模型中得到证实,铁死亡的 PAEC 通过 HMGB1/TLR4 通路介导肺动脉重塑,并激活炎症小体 NLRP3 刺激炎症因子表达,参与 MCT 诱导的肺动脉高压的进展^[50]。

3 小结和展望

铁死亡是一种特殊的细胞程序性死亡方式,在多种疾病的发生发展中发挥重要的作用。心血管疾病的发展过程存在着铁代谢紊乱、脂质过氧化物集聚、ROS 积累等铁死亡特征,调控铁死亡可以影响心血管疾病进程,干预铁死亡过程可能是心血管疾病治疗的新策略。然而铁死亡对心血管疾病发展的影响程度仍不明确,具体机制仍不清楚,且在不同的心血管疾病中铁死亡的作用及机制可能存在差异,这些都需要更深入的研究。

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.
- [2] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [3] 梅胜兰, 夏中元, 孟庆涛, 等. 细胞铁死亡发生机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(21): 4207-4211.
- [4] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [5] CHEN X Q, XU S D, ZHAO C X, et al. Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(1): 37-43.
- [6] CHEN Z Z, YAN Y Y, QI C, et al. The role of ferroptosis in cardiovascular disease and its therapeutic significance[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 733229.
- [7] DABBAGH A J, MANNION T, LYNCH S M, et al. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status *in vivo*[J]. *Biochem J*, 1994, 300(Pt 3): 799-803.
- [8] SWAIN J, GUTTERIDGE J M. Prooxidant iron and copper, with ferroxidase and xanthine oxidase activities in human atherosclerotic material[J]. *FEBS Lett*, 1995, 368(3): 513-515.
- [9] YU Y, YAN Y, NIU F L, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193.
- [10] SHAH S V, ALAM M G. Role of iron in atherosclerosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(3 Suppl 1): S80-S83.
- [11] 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.
- [12] YANG K, SONG H J, YIN D L. PDSS2 inhibits the ferroptosis of vascular endothelial cells in atherosclerosis by activating Nrf2[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(6): 767-776.
- [13] LI L, WANG H N, ZHANG J, et al. Effect of endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles on endothelial cell ferroptosis and atherosclerotic vascular endothelial injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 235.
- [14] HE L N, LIU Y Y, WANG K, et al. Tanshinone IIA protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the NRF2 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 575: 1-7.
- [15] SAMPILVANJIL A, KARASAWA T, YAMADA N, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3): H508-H518.
- [16] CHAKRABORTY A, LI Y, ZHANG C, et al. Programmed cell death in aortic aneurysm and dissection: a potential therapeutic target[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 163: 67-80.
- [17] BETGEM R P, de WAARD G A, NIJVELDT R, et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3): 156-167.
- [18] RAVINGEROVÁ T, KINDERNAY L, BARTEKOVÁ M, et al. The molecular mechanisms of iron metabolism and its role in cardiac dysfunction and cardioprotection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7889.
- [19] FENG Y S, MADUNGWE N B, IMAM ALIAGAN A D, et al. Liprostatin-1 protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and restoring GPX4 levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(3): 606-611.
- [20] 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 Arch Pharmacol*, 2021, 394(2): 401-410.
- [21] ZHAO W K, ZHOU Y, XU T T, et al. Ferroptosis: opportunities and challenges in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9929687.

- [22] BULLUCK H, ROSMINI S, ABDEL-GADIR A, et al. Residual myocardial iron following intramyocardial hemorrhage during the convalescent phase of reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction and adverse left ventricular remodeling[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(10): e004940.
- [23] GANAME J, MESSALLI G, DYMARKOWSKI S, et al. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(12): 1440-1449.
- [24] CHAN W, TAYLOR A J, ELLIMS A H, et al. Effect of iron chelation on myocardial infarct size and oxidative stress in ST-elevation-myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(2): 270-278.
- [25] PARASKEVAIDIS I A, ILIODROMITIS E K, VLAHAKOS D, et al. Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(3): 263-270.
- [26] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [27] BABA Y, HIGA J K, SHIMADA B K, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(3): H659-H668.
- [28] 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.
- [29] PATEL P, KARCH J. Regulation of cell death in the cardiovascular system[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 353: 153-209.
- [30] 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.
- [31] ZHENG H Y, SHI L, TONG C C, et al. circSnx12 is involved in ferroptosis during heart failure by targeting miR-224-5p[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 656093.
- [32] ZHENG Y, ZHANG Y J, ZHANG X, et al. Novel lncRNA-miRNA-mRNA competing endogenous RNA triple networks associated programmed cell death in heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 747449.
- [33] WANG J Y, DENG B, LIU Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 574.
- [34] NING D, YANG X Q, WANG T, et al. Atorvastatin treatment ameliorates cardiac function and remodeling induced by isoproterenol attack through mitigation of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 574: 39-47.
- [35] KITAKATA H, ENDO J, HASHIMOTO S, et al. Imeglimin prevents heart failure with preserved ejection fraction by recovering the impaired unfolded protein response in mice subjected to cardiometabolic stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 572: 185-190.
- [36] MURPHY C J, OUDIT G Y. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(11): 888-900.
- [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.
- [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.
- [39] TADOKORO T, IKEDA M, IDE T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *JCI insight*, 2020, 5(9): e132747.
- [40] KITAKATA H, ENDO J, MATSUSHIMA H, et al. MITOL/March5 determines the susceptibility of cardiomyocytes to doxorubicin-induced ferroptosis by regulating GSH homeostasis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 161: 116-129.
- [41] LIU Y C, ZENG L P, YANG Y, et al. Acyl-CoA thioesterase 1 prevents cardiomyocytes from doxorubicin-induced ferroptosis via shaping the lipid composition[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 756.
- [42] 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.
- [43] AKAHORI H, TSUJINO T, NAITO Y, et al. Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(7): 888-896.
- [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.
- [45] KELL D B. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases[J]. *BMC Med Genomics*, 2009, 2: 2.
- [46] LIBERMAN M, BASSI E, MARTINATTI M K, et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 463-470.
- [47] MA Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426.
- [48] BALOGH E, CHOWDHURY A, ABABNEH H, et al. Heme-mediated activation of the Nrf2/HO-1 axis attenuates calcification of valve interstitial cells[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 427.
- [49] 马振旺, 姜德友, 胡丙成, 等. 白藜芦醇通过HSF1介导的铁死亡改善糖尿病心肌细胞损伤的机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(6): 406-411.
- [50] XIE S S, DENG Y, GUO S L, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3056.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 王新羽, 张霖柯, 符艾青, 等. 铁死亡在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(17): 61-66.

Cite this article as: WANG X Y, ZHANG L K, FU A Q, et al. Research progress of ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(17): 61-66.