

铁死亡在中医药治疗心力衰竭中的机制研究进展

周浩然¹, 杨洁², 庄欣^{2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250000;

2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] 心力衰竭是多种病因导致的心脏疾病最终阶段,具有较高的患病率、死亡率、伤残率,成为医疗领域的一大难题。心肌细胞是构成心脏的最基本单位,其特点具有不可逆性,发生心力衰竭时会导致心肌细胞出现各种各样的损伤或坏死。心肌细胞损伤也是导致患者心脏功能障碍、影响其预后与生存质量的关键原因。因此,减轻心肌细胞损伤程度,延缓其细胞死亡进程有利于降低心力衰竭患者的心功能损伤水平,改善其预后效果,进而降低病死、病残率和住院次数。铁死亡是近年来被广泛关注的新型细胞死亡形式,已有研究证实心肌细胞存在铁死亡现象。作为一种可调节的细胞死亡形式,干预铁死亡可以实现对心肌细胞损伤程度与死亡进程的调节。研究表明抑制铁死亡可以起到对心肌细胞保护性作用,进而治疗心力衰竭。中医药已被广泛应用于心力衰竭的临床诊疗中,具有多途径、多切入点的优势,治疗效果显著、安全且不良反应低、医疗费用少,还降低西药的临床不良作用,并取得了较好的临床效果。以中医药调节铁死亡作为切入点可能是未来治疗心力衰竭的新方向。该文简要阐述铁死亡机制,研究铁死亡在心力衰竭中的作用,探讨中医药干预心力衰竭中的铁死亡研究现状,为进一步提升中医治疗心力衰竭的疗效提供参考。

[关键词] 铁死亡; 中医药; 心力衰竭; 机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0240-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202202029

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1604.024.html>

[网络出版日期] 2022-08-17 11:06:51

Mechanism of Ferroptosis in Chinese Medicine Treatment of Heart Failure: A Review

ZHOU Haoran¹, YANG Jie², ZHUANG Xin^{2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250000, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, China)

[Abstract] Heart failure is the final stage of heart disease caused by a variety of etiologies and has a high morbidity, mortality, and disability rate, making it a major challenge in the field of medicine. Cardiomyocytes, the most basic unit of the heart, are irreversible in nature and can be damaged or necrotic in various ways in the presence of heart failure. Myocardial cell injury is also an important cause of cardiac dysfunction and affects the prognosis and quality of life of patients. Therefore, reducing the level of myocardial cell damage and delaying the process of cell death can help patients with heart failure lessen the extent of cardiac damage and improve their prognosis, thereby lowering the incidence of death and disability and times of hospitalization. Ferroptosis is a new form of cell death that has been widely concerned in recent years, with studies confirming its occurrence in cardiac myocytes. As a modifiable form of cell death, interfering with ferroptosis can modulate the extent of injury and death in cardiac myocytes. Studies have shown that the inhibition of iron death has a protective effect on cardiomyocytes, thereby alleviating heart failure. Chinese medicine has been widely used in the clinical

[收稿日期] 2022-05-05

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81804061);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0099)

[第一作者] 周浩然,在读硕士,从事中西医结合治疗心血管疾病研究,E-mail:1107699293@qq.com

[通信作者] *庄欣,博士,硕士生导师,从事中西医结合治疗心血管疾病研究,E-mail:zhuangxin1972@126.com

treatment of heart failure, and has the advantages of multiple approaches and entry points, with significant therapeutic effects, low side effects, and low medical costs. It also reduces the clinical side effects of western medicine, with good clinical results. The use of Chinese medicine to modulate ferroptosis may be a new direction for the future treatment of heart failure. This paper briefly elaborated on the mechanism of ferroptosis, investigated the role of ferroptosis in heart failure, and discussed the current status of research on ferroptosis in Chinese medicine interventions in heart failure, to provide references for further improving the efficacy of Chinese medicine in the treatment of heart failure.

[**Keywords**] ferroptosis; Chinese medicine; heart failure; mechanism; research progress

心力衰竭(HF)是多种病因引起心肌细胞损伤或坏死,造成心脏结构和功能的异常,进而不能满足全身代谢的需求,临床上以呼吸困难、机体活动受限、液体滞留为特征的一类疾病。据最新流行病学调查,在我国25岁及以上人群中,HF标准化患病率是1.1%,发病率每年约10万人中就有275人患病,估算现有心衰患者达1 205万,每年新发心衰患者297万^[1]。随着年龄的增长和身体状况的改变,心衰患者的住院率和发病率逐年增长,住院次数和时间的持续攀升,高额的医疗费用,给其家属带来了沉重的经济负担;面对这种情况急需寻找有效的措施解决这一问题。因此,HF是我国医疗卫生领域目前和未来重点关注的对象。最近几年研究发现,铁死亡是与传统细胞死亡不同的一种新型细胞死亡形式,其死亡主要原因是细胞内脂质过氧化物过多导致的,在医学领域内受到广泛的关注^[2]。从2012年DIXON等^[3]科学家命名为“铁死亡”,大量的海内外学者对这一领域进行系统的探究。实验发现,铁死亡对心肌细胞会造成损害,然而心肌细胞的特点具有不可逆性,如果发生坏死,就会演变成瘢痕组织,进而影响心脏的功能,最终导致HF的发生^[4]。中医药具有多途径、多切入点的优势,治疗效果显著、安全且不良反应低、医疗费用少,还降低西药的临床副作用,并且中医药干预铁死亡为治疗HF提供新的临床思路和方法。

1 铁死亡的机制

铁死亡作为一种铁依赖的、非凋亡的、脂质活性氧(ROS)增多为特征的一种新型细胞死亡形式,与传统细胞死亡的区别表现在3个方面:①形态学上,线粒体缩小、嵴减少,膜的密度提高且外膜容易破裂;②生化上,铁超载、谷胱甘肽(GSH)合成减少或消耗过多,谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性降低,谷氨酸-胱氨酸逆转运体(System Xc⁻)受到抑制,打破氧化还原反应的平衡,引起脂质过氧化物累积;③遗传上,多种效应分子共同参与铁死亡并受

多个代谢途径调控^[5-6]。发生铁死亡的机制有铁超载、脂质过氧化、GSH/GPX4/ROS通路异常、抑癌基因p53(p53)、还原型辅酶Ⅱ/铁死亡抑制蛋白1/辅酶Q10(NADPH/FSP1/CoQ10)通路和氧化应激等。这些机制都会导致脂质ROS积累,破坏机体的氧化还原平衡,引起细胞铁死亡。

1.1 铁超载 铁是人体微量元素的重要组成部分,铁离子在心肌细胞中占有重要地位,参与机体活动需要酶的生成,在生命活动中必不可少^[7]。在生理情况下,机体心肌细胞内2个三价铁离子(Fe^{3+})与1个转铁蛋白(Tf)相互结合,位于细胞膜表面的转铁蛋白受体1(TFR1)通过内吞作用将三价铁离子运输到细胞内,此时的 Fe^{3+} 容易被金属还原酶3(STEAP3)还原为二价铁离子,该通路容易被各种与铁有关的蛋白及激素调控^[8-9]。然后 Fe^{2+} 被二价金属转运体1(DMT1)运输至细胞质的动态铁池中^[10]。动态铁池不仅能够储存 Fe^{2+} ,而且还储存需要的铁蛋白,膜铁转运蛋白(FPN1)是细胞内铁转出细胞的唯一通道,当 Fe^{2+} 过多时,FPN1开始发挥调节作用,且一部分储存在铁蛋白的重链1(FtH1)和轻链1(FtL1)。实验发现爱拉斯汀(Erastin)和GSH过氧化物酶4抑制剂(RSL3)可以诱导铁死亡的发生,其机制是提升转铁蛋白受体1表达,加强对 Fe^{2+} 转运,并降低FtH1和FtL1的调控,进一步增加 Fe^{2+} 释放,导致细胞内聚集大量 Fe^{2+} ^[11]。 Fe^{2+} 通过Fenton反应和Haber-Weiss反应生成许多羟自由基和大量的ROS容易对细胞产生有害性,导致细胞铁死亡^[12]。

1.2 脂质过氧化 脂质过氧化是铁死亡的特点之一,是细胞内ROS积累过多打破氧化还原平衡,进而攻击生物膜的过程。生物膜的膜磷脂是由被酯化的多不饱和脂肪酸(PUFAs)构成,容易被氧化。最近研究报道,脂质过氧化物可以破坏脂质双分子层的稳定性,进而引起细胞膜的解体^[13]。在发生芬顿反应时会生成羟基,PUFAs中的氢被羟基氧化,生成脂质原子团^[14]。然后脂质原子团和氧分子相

互结合生成一种叫做脂质过氧化原子团,从而和距离较近的PUFAs发生脂质过氧化,夺取它的氢原子生成2种新的产物叫做氢过氧化物和新的脂质原子团,进而导致连锁反应的发生,生成许多脂质过氧化物,破坏胞膜,从而引起细胞发生铁死亡^[15]。脂质过氧化物被分解生成的4-羟基壬烯醛(4-HNE)和丙二醛(MDA)是验证发生铁死亡与脂质过氧化的关键生物学标记物,并且可以和核酸及蛋白产生反应,进一步损伤细胞。另外,Fe²⁺可以作为脂氧合酶(LOX)的辅助因子催化PUFAs的脂质过氧化,生成脂质过氧化物^[16]。在铁死亡中发现15-脂氧合酶(15-LOX)可以在PUFA上酶解生成大量的过氧化氢,而15-LOX是由花生四烯酸(AA)或肾上腺酸构成,大多分布于质膜上的磷脂酰乙醇胺,其可以在羟基自由基的存在下自发产生过氧化作用。PUFAs要与质膜的磷脂结合需要溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)及辅酶A(CoA)的参与,进行脂质过氧化引起的铁死亡。有关文献报道,LPCAT3和ACSL4两者参与PUFAs在细胞膜上脂质过氧化,同时也成为铁死亡的标志物^[17]。

1.3 胱氨酸被胱氨酸谷氨酸转运受体(System Xc⁻)/GSH/GPX4/ROS通路异常 GSH和GPX4在铁死亡的过程中扮演关键的角色。GSH是铁死亡中不可缺少的抗氧化剂,由甘氨酸、谷氨酸和半胱氨酸构成,主要以还原型GSH和氧化型谷胱甘肽(GSSG)两种形式在细胞内大量存在,GSH提供电子被GPX4用来降解脂质过氧化物^[18-19]。谷胱甘肽过氧化物酶(GPXs)的作用是分解过氧化物。GPX4作为GPXs中的一员,和GSH共同降解脂质过氧化物,减少对细胞的破坏^[20]。在生理情况下,位于细胞外的System Xc⁻运输到细胞内,同时把谷氨酸转运至细胞外,胱氨酸转化成半胱氨酸^[21]。在谷氨酸半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合成酶的催化作用下,细胞内的半胱氨酸和谷氨酸、甘氨酸发生反应,生成GSH^[21]。GSH联合GPX4可以及时显著地降低过多的脂质过氧化物,抑制铁死亡。GPX4抑制脂质过氧化反应,需要GSH的辅助,GSH的合成,半胱氨酸起着决定性的作用。当System Xc⁻运输时被抑制,胱氨酸与谷氨酸无法进行相互转运,从而降低细胞内半胱氨酸的生成,随之GSH的生成减少,使得GPX4的活性降低,导致清除脂质过氧化物的水平下降,进而引起细胞内脂质过氧化物堆积,增加了铁死亡事件的发生。研究表明Eratin能够抑制胱

氨酸谷氨酸转运受体,抑制对胱氨酸的转运,导致GSH生成减少,同时抑制GPX4活性,抗氧化能力下降,进而诱发铁死亡^[22]。作为铁死亡诱导剂的RSL3与Eratin不同,在其诱导过程中没有影响到GSH浓度,却可以直接抑制GPX4活性,因为位于GPX4活性位点上的半胱氨酸与RSL3发生反应。另外,黄素蛋白(线粒体相关的凋亡诱导因子2)能够保护GPX4,抑制细胞铁死亡^[23]。

1.4 氧化应激 氧化应激是发生HF的重要机制,同时导致细胞的铁死亡。氧化应激主要是氧化还原失衡导致的,而这种氧化还原失衡是由于脂质过氧化物累积和抗氧化系统的物质缺乏引起的。调节氧化应激反应的重要信号通路是核因子E₂相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)轴^[24]。Nrf2在降低脂质过氧化过程中起决定性因素,Nrf2的某些靶基因能够参与细胞的氧化应激反应和铁代谢,调控System Xc⁻和GPX4,在铁死亡具有重要作用^[25]。Nrf2提升了System Xc⁻在细胞外对胱氨酸的转运,GSH合成增加,GPX4的活性提高,从而加强了对脂质过氧化物的清除,提高了抗氧化的能力,抑制细胞铁死亡。在动物实验中发现,激活Nrf2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)信号通路,能够提高超氧化物歧化酶(SOD)和GPXs等抗氧化物酶能力,可以进一步增强心脏功能,减少ROS等对细胞不利的物质,抑制心肌细胞铁死亡^[26-27]。HO-1在血红素降解过程中具有调控作用,其降解的产物有Fe²⁺等,积累过多进而诱导铁死亡,是阿霉素损伤心脏的主要原因。在小鼠实验中发现,阿霉素可以调节分子Nrf2依赖的HO-1上调、铁超载和脂质过氧化,进而引起铁死亡;给予铁死亡抑制剂能够减轻阿霉素对心脏的损伤,抑制HO-1基因表达;去除Nrf2相关因子后,降低阿霉素诱发小鼠心肌细胞铁超载的情况,从而保护心功能。

1.5 NADPH/FSP1/CoQ10通路 2019年,国外科学家研究报道了一种线粒体凋亡诱导因子2(AIFM2),并且揭示了AIFM2在细胞中超常表达能够有效的保护细胞,并且不受铁死亡诱导因子的影响,证实了AIFM2可以抑制铁死亡,并给予AIFM2重新命名为FSP1^[6]。研究表明在GPX4功能正常条件下,如果FSP1缺失就会引起磷脂过氧化增强,造成铁死亡^[28]。FSP1对铁死亡的抑制关键原因是CoQ10导致的。CoQ10是亲脂性的抗氧化物,FSP1通过NADPH催化CoQ10还原为泛醇,捕获脂质过氧化物并将其还原,减少脂质过氧化物积累,抑制

细胞铁死亡^[6]。NADPH/FSP1/CoQ10是与GSH/GPX4具有相同抑制铁死亡作用的通路。

1.6 肿瘤抑制因子p53 在2015年,JIANG等^[29]发现一种抑癌基因p53,参与多种细胞的调控,其可能是通过抑制胱氨酸-谷氨酸转运受体上的亚基溶质载体家族7成员11重组蛋白(SLC7A11),抑制胱氨酸转运至细胞内,降低GPX4还原脂质过氧化物活性,进而诱导细胞铁死亡。除SLC7A11之外,许多p53的其他靶基因同样具备促进铁死亡的作用,其发病机制多与增加GSH的消耗、PUFA过氧化相关^[30]。此外,在大鼠心肌损伤模型中,发现泛素特异性蛋白酶7可通过激活p53/TFR1通路,提高对铁的获取,进而促进铁死亡^[31]。

2 铁死亡在HF中的作用

心血管疾病常常不易被发现,治疗周期较长,恢复较慢,血管异常是最常见的病理特征,然HF是多种心血管疾病的终点。心肌细胞作为构成心脏的最基本单位,其特点具有不可逆性,一旦发生损伤或坏死将造成心肌细胞的数量减少,进一步导致心脏结构和功能上的改变,加剧HF的发生^[32]。近期,心脏中铁死亡研究进展有了新的突破,同时揭示了在心脏疾病的发生发展中铁死亡具有举足轻重的作用。有研究运用阿霉素诱导心肌细胞死亡并对心肌组织进行检测,最终结果是GPX4表达量显著下降伴随着线粒体中脂质过氧化程度明显加剧,实验为了验证GPX4的作用分别构建了GPX4过表达和小鼠敲除,发现GPX4过表达能改善心脏功能且该作用是通过调节铁死亡实现的,实验证实了阿霉素通过下调GPX4诱导了线粒体途径依赖的铁死亡,造成心肌细胞损伤,最终导致HF^[33]。FANG等^[34]研究发现阿霉素不仅可以造成心脏血红素降解,还提高了铁在心脏中的数量,并且证实了铁死亡可通过Nrf2/HO-1通路参与阿霉素诱发的心脏铁毒性和缺血/再灌注(I/R)介导的HF。有研究结果表明葛根素可以保护心衰大鼠的心功能并且抑制H9C2细胞的铁死亡,降低脂质过氧化物的堆积,抑制NADPH氧化酶4(NOX4)的表达水平及诱导重组人铁蛋白重链和GPX4的生成,减少对心肌细胞的损伤,防止心衰的发生^[35-36]。Erastin作为铁死亡诱导剂能够抑制System Xc-,GSH合成减少,脂质过氧化物清除减少,从而引起铁死亡的发生,并且Erastin能够提高转铁蛋白受体的表达,提高对铁的获取,并且降低FtH1和FtL1水平,使大量游离铁释放,导致铁过载,此时体内形成非转铁蛋白结合

铁,这种自由铁破坏线粒体、脂类、蛋白质和核酸等,损害心肌细胞,抑制Ca²⁺向心肌细胞的转运,进而影响心肌细胞兴奋-收缩耦联,引起心衰等^[37]。CHEN等^[38]在HF的大鼠实验中发现去除心肌上的Toll样受体4(TLR4)或NOX4都能够抑制左心室重构,降低心肌细胞的损伤。两者的去除均能够有效的抑制HF大鼠的铁死亡,揭示了TLR4-NOX4应用抑制铁死亡发生,降低心肌细胞损伤,成为未来治疗HF的潜在靶点。

3 HF的中医治疗

目前,中医药在治疗HF的过程中得到广大患者的支持和信任,不管是中药及其提取物、中药汤剂还是针灸等,其治疗效果显著。中医学根据HF的症状和体征将其归属于“心衰病”,多因外邪侵袭、情志所伤、体虚劳倦、久病耗伤所致的一类疾病。病理性质为本虚标实,虚实夹杂之证。本虚多有气虚、气阴两虚及阳虚;标实多为痰浊、瘀血、水饮。当以补气养阴温阳,活血利水,理气化痰降浊。

3.1 单味中药提取物治疗HF 在我国运用中药治疗HF已经有数千年的经验,目前的有关文献表明中药及其提取物通过调控铁死亡治疗和延缓HF。中药在铁死亡中的运用还处于不断的探索之中,却展现出前所未有的研究前景。研究发现在大鼠体内葛根素具有保护心肌细胞的作用,还能有效抑制脂质过氧化反应;在运用铁死亡诱导剂处理的心肌细胞中,发现葛根素不仅能提高心肌细胞活力,还可以降低不稳定铁池和减少脂质过氧化物;上述实验结果揭示了葛根素能够抑制铁死亡来降低心肌细胞的损伤,进而减少心衰的发生^[39]。林毅等^[40]通过大鼠实验发现麦冬可以通过抑制铁死亡途径,进而保护心肌细胞,减少对其损伤。李泽华等^[41]在大鼠实验中给予黄芪甲苷,检测心肌细胞发现上调Nrf2/HO-1信号通路,不但抑制铁死亡,还具有抑制钙超载、抗氧化等作用,还能抑制慢性HF大鼠心室重塑,纠正异常的能量代谢,保护心肌损伤。有研究通过结扎大鼠左冠状动脉建立模型发现,中药提取物牡荆素能够降低心肌细胞中MDA的水平及SOD、NADPH的活性,可以保护大鼠损伤的心肌细胞,防止细胞铁死亡的发生,还可以改善心肌舒张功能、抑制脂质过氧化^[42]。川芎嗪不仅可以清除氧自由基,还能抑制脂质过氧化,抗炎,维持Ca²⁺动态平衡,抑制细胞死亡,保护心肌细胞^[43]。LI等^[44]研究发现,丹参素增强了心肌损伤大鼠的Nrf2核易位,通过激活Nrf2/HO-1信号通路和参与磷脂酰肌

醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)细胞生存信号通路,抑制心肌细胞发生铁死亡。综上,在实验模型中,无论中药还是提取物通过调控Nrf2、SOD和GPXs表达、提高GSH水平、降低ROS产生和MDA含量,进而改善心肌细胞损伤,发挥治疗HF作用。

3.2 中药复方治疗HF 越来越多的临床研究发现,中药汤剂及其提取物在HF患者的治疗上亦发挥着重要的作用。王俊岩等^[45]在大鼠实验中,对照组给予生理盐水,实验组给予心阳片(人参、黄芪、淫羊藿、毛冬青、葶苈子等组成),制备心肌细胞进行检测发现混合谱系酶3(MLK3)和p53蛋白表达受到明显抑制,GSH和GPX4表达增强,结果表明心阳片通过调控MLK3发挥作用,降低心肌细胞铁死亡,降低心肌损伤,保护心功能,延缓心衰。黄国威等^[46]用中药瘀血痹方,组方:乳香(炙)、威灵仙、红花、丹参、没药(炙)、川牛膝、川芎、当归、姜黄、香附(炙)、黄芪(炙),给大鼠灌胃,心肌HL-1细胞T-SOD、GSH、DJ-1、GPX4和FTH1蛋白表达升高,表明瘀血痹可能通过激活DJ-1/GPX4信号通路抑制心肌细胞铁死亡,改善心肌肥大,具有抗HF的作用。梅胜兰等^[47]运用参麦注射液激活大鼠Nrf2/GPX4,能够使Nrf2和GPX4表达上调,ACSL4表达下调,减少脂质过氧物的积累,保护心肌细胞,抑制铁死亡,从而减少心衰的发生。何信用等^[48]通过二陈汤合桃红四物汤喂养大鼠,发现其能够抗氧化损伤,抑制细胞铁死亡。廖燃等^[49]使用中药加味涤痰汤(天南星、清半夏、枳实、橘红、石菖蒲、人参、竹茹、丹参、川芎、黄芪等组成)对大鼠进行干预,对其心肌组织进行检验,发现大鼠血清中心肌酶等下降,GSH表达和组织铁含量升高,心肌组织Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)、ACSL4蛋白和mRNA表达降低,Nrf2、GPX4蛋白和mRNA表达升高,表明加味涤痰汤对心肌组织具有抗氧化损伤,激活Keap1/Nrf2信号通路抑制铁死亡,保护心肌细胞,减少心血管疾病的发生。由上可见,通过大量的动物模型研究发现,中药复方能够抑制MLK3和p53蛋白表达和激活Nrf2/GPX4、DJ-1/GPX4信号通路,降低ROS的水平,上调Nrf2、SOD的表达和GSH水平,进一步改善动物模型的HF症状。

3.3 针灸及针药联合治疗HF 针灸是祖国医药中不可缺少的重要内容,是治疗和诊断疾病的有效方法之一,是中医药治疗的瑰宝。研究表明,针灸治疗HF效果显著、无不良反应,并且可减少西药的用量及其不良反应的发生,充分展现了针灸治疗HF

的特点和优势,具有重要的临床意义。王磊等^[50]运用电针(神门-通里段)给予大鼠治疗3d,取其心肌组织发现,电针组比模拟组、对照组心肌细胞形态良好,心肌细胞GSH抗氧化能力表达增强,激活GPX-4系统,抑制铁死亡脂质代谢通路中ROS水平及ACSL4、LPCAT3活性,发挥保护心肌细胞作用。张丽等^[51]给予大鼠电针(双侧内关、足三里及关元)可以降低心肌内MDA含量,同时提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,表明电针可以抑制铁死亡,保护心肌细胞,进而治疗HF。发现针灸治疗能够有效降低雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在心肌细胞的水平,而mTOR调控TfR1稳定性和影响心肌含铁量,进而影响铁代谢,发挥保护心肌的作用^[52-53]。邵明璐等^[54]针灸大鼠(夹脊穴)实验中发现心肌细胞内SOD活性上升,Nrf2及HO-1基因的表达提高,MDA含量下降,表明夹脊穴通过提高Nrf2/ARE通路表达、增强抗氧化性、提高氧自由基清除能力、减少脂质过氧化物损伤,进而保护心肌,延缓及治疗HF。针灸治疗通过调控铁死亡通路上多个关键靶点,抑制铁死亡的发生,从而减轻并保护心肌细胞,为改善及治疗HF提供新的科学依据及方向。

4 总结与展望

近年来,随着铁死亡概念的兴起和研究的不断深入,发现其机制有很多,已经在铁超载、脂质过氧化、GSH/GPX4/ROS通路、NADPH/FSP1/CoQ10通路、抑癌基因p53和氧化应激等方面极大证明了铁死亡与HF的相关性,并且在相关性的分子机制的研究上取得了很大的进展。此外,单味中药及其提取物、中药复方、针灸及针药联合对于HF铁死亡具有多通路、多靶点的特点,为广大患者提供了方便,减轻了负担。现临床常用的葛根、麦冬、黄芪、川芎、丹参、心阳片、瘀血痹、参麦注射液、二陈汤合桃红四物汤、涤痰汤和电针等治疗方式都通过抑制心肌铁死亡发挥作用。但由于HF中铁死亡的研究还处于起步阶段,在未来仍有许多关注的问题。首先在铁死亡机制及运用方面相关研究少且不明确,希望未来加强铁死亡在HF中的机制研究,进一步了解铁死亡与HF的病理生理机制。其次,中药在铁死亡治疗HF的研究较少,需要进一步加大临床实验研究,探索是否存在更多的中药通过抑制铁死亡发挥心肌保护作用,为HF寻求更多的中医治疗。另外通过铁死亡治疗HF为组方制剂、新药研发、学术假说理论提供理论基础。最后也希望铁死亡能够在其他疾病的临床治疗迎来新的进展。

[参考文献]

- [1] WANG H, CHAI K, DU M, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: A national population-based analysis[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(10): e008406.
- [2] 刘力恒, 王艳滢, 焦磊, 等. 铁死亡在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(25): 44-46, 79.
- [3] 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.
- [4] SMITS A M, DRONKERS E, GOUMANS M J. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 127: 129-140.
- [5] SÖNMEZ A F, HUKKAML B, BUDAK H. Coaction of hepatic thioredoxin and glutathione systems in iron overload-induced oxidative stress[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(4): e22704.
- [6] 徐寒莹, 张艺缤, 张冬梅, 等. 铁死亡机制与中医药干预脑卒中后神经细胞铁死亡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20): 232-240.
- [7] NAKAMURA T, NAGURO I, ICHIJO H. Iron homeostasis and ironregulated ROS in cell death, senescence and human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(9): 1398-1409.
- [8] 李坪芬, 王渠源. 铁死亡调控机制及其在卵巢癌中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46(4): 458-461.
- [9] LEI P, BAI T, SUN Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: A review[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.
- [10] CHENG Y, ZAK O, AISEN P, et al. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex [J]. *Cell*, 2004, 116(4): 565-576.
- [11] YANG W S, STOCKWELL B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245.
- [12] YU H, YANG C, JIAN L, et al. Sulfasalazine-induced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2): 826-838.
- [13] BEBBER C M, MULLER F, PRIETO CLEMENTE L, et al. Ferroptosis in cancer cell biology [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 164.
- [14] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422.
- [15] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [16] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [17] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [18] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185.
- [19] FUJII J, HOMMA T, KOBAYASHI S. Ferroptosis caused by cysteine insufficiency and oxidative insult [J]. *Free Radic Res*, 2020, 54(11/12): 969-980.
- [20] BRIGELIUS-FLOHÉ R, MAIORINO M. Glutathione peroxidases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5): 3289-3303.
- [21] HIRSCHHORN T, STOCKWELL B R. The development of the concept of ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 130-143.
- [22] 张静, 赵外荣, 施雯婷, 等. 铁死亡及其在心血管疾病中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2020, 47(6): 339-343.
- [23] 郑合昇, 吴玉梅. 铁死亡在中医药治疗帕金森病中的机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(10): 20-27.
- [24] 王甜甜, 陈淳媛, 杨雷, 等. Nrf2/HO-1 信号轴在氧化应激性疾病中的机制[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2019, 44(1): 74-80.
- [25] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [26] KRAJKA-KUŹNIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: An update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(3): 393-402.
- [27] 黄新宇, 刘永林. 白藜芦醇激活 Nrf2/ARE 信号通路降低心肌缺血再灌注损伤大鼠炎症和氧化应激[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6): 1516-1520.
- [28] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784): 688-692.
- [29] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-

- mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [30] 张丽媛, 李芙蓉, 王超, 等. p53 对铁死亡的调节作用及潜在应用[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(12): 2299-2304.
- [31] TANG L J, ZHOU Y J, XIONG X M, et al. Ubiquitin-specific protease 7 promotes ferroptosis via activation of the p53/TfR1 pathway in the rat hearts after ischemia/reperfusion[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 339-352.
- [32] 方学贤, 蔡昭贤, 王浩, 等. 铁过载及铁死亡在心脏疾病中的研究进展[J]. *科学通报*, 2019, 64(28): 2974-2987.
- [33] 王晓棣, 陈鑫. 铁死亡在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2022, 29(4): 497-501.
- [34] FANG X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2672-2680.
- [35] LIU B, ZHAO C, LI H, 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.
- [36] 赵述傲, 朱仪章, 濮雨凌, 等. 铁死亡在大鼠心肌缺血-再灌注损伤中的作用[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(1): 53-57.
- [37] 陈美慧, 韩宇博, 隋艳波, 等. 铁代谢与心力衰竭关系的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(1): 23-25, 63.
- [38] CHEN X, XU S, ZHAO C, 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.
- [39] 吕明明, 郑在勇, 张玉龙, 等. 铁死亡通路 with 心血管疾病的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(29): 3769-3773.
- [40] 林毅, 杨春启, 连闻雨, 等. 麦冬皂苷 D 通过铁死亡途径减轻麦冬皂苷 D 所致心肌细胞损伤[J]. *药学学报*, 2021, 56(8): 2241-2247.
- [41] 李泽华, 关贤颂, 蒋路平. 黄芪甲苷通过 NRF2/HO-1 信号通路减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(12): 2147-2153.
- [42] CHE X, WANG X, ZHANG J, et al. Vitexin exerts cardioprotective effect on chronic myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibiting myocardial apoptosis and lipid peroxidation[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8): 3319-3328.
- [43] QIAN W, XIONG X, FANG Z, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 107501.
- [44] LI H, SONG F, DUAN L R, et al. Paeonol and danshensu combination attenuates apoptosis in myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress: Roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23693.
- [45] 王俊岩, 于忠杨, 郭依宁, 等. 心阳片含药血清调控 MLK3 介导的铁死亡对心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 32-35, 后插 3, 后插 4.
- [46] 黄国威, 于游, 张欢, 等. 瘀血痹含药血清通过 DJ-1/GPX4 抑制心肌细胞铁死亡的作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 126-129, 285.
- [47] 梅胜兰, 夏中元, 吴晓静, 等. Nrf2-Gpx4 信号通路在参麦注射液减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用: 与铁死亡的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(11): 1395-1398.
- [48] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2344-2348.
- [49] 廖燃, 陈沁, 王丰, 等. 加味涤痰汤对慢性间歇低氧模型大鼠心肌组织损伤及 Keap1-Nrf2 信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(4): 370-376.
- [50] 王磊, 吴生兵, 左海燕, 等. 电针对急性心肌缺血大鼠铁死亡-脂质代谢通路的调控机制研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(8): 76-80.
- [51] 张丽, 艾霞, 彭页, 等. 电针不同腧穴配伍对心肌缺血损伤大鼠心肌功能的影响[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(3): 134-137.
- [52] 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 Hear Circ Physiol*, 2018, 314(3): H659-H668.
- [53] HAN Y L, CHEN S, PENG X. Electroacupuncture Pretreatment at Neiguan (PC6) attenuates autophagy in rats with myocardial ischemia reperfusion through the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt mammalian target of rapamycin pathway [J]. *J Tradit Chin Med*. 2021, 41(3): 455-462.
- [54] 邵明璐, 李洋, 崔华峰, 等. 针刺预处理对大鼠心肌缺血再灌注氧化应激损伤的保护作用[J]. *中国针灸*, 2017, 37(3): 285-290.

[责任编辑 张丰丰]