

铁死亡在血管紧张素 II 诱导的心肌肥大中的作用研究进展

于永丽 李艳 高奋

(山西医科大学第二医院心血管内科, 山西 太原 030001)

【摘要】除肥厚型心肌病外,常见的心肌肥大是指心脏在长期的前后负荷压力下,为维持正常的射血功能而使心肌细胞发生的适应性改变,表现为心肌纤维增粗、需氧量增加,但长期的超负荷工作会引起心室重塑和心脏功能失代偿。血管紧张素 II (Ang II) 是一种寡肽类激素,是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的重要组成部分,参与心力衰竭、心肌梗死后心脏重构、高血压心脏病等各种心脏疾病的发生发展,是导致心肌细胞肥大的根本原因,抑制 Ang II 的作用能有效延缓心室重塑。近年来随着对铁死亡研究的深入,有人提出铁死亡在 Ang II 诱导的心肌肥大中起到关键作用,抑制心肌细胞铁死亡有望阻止或延缓 Ang II 致心肌肥大。现就铁死亡在 Ang II 诱导的心肌肥大中的作用进行一个简要的综述。

【关键词】铁死亡; 血管紧张素 II; 心肌肥大

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.014

Ferroptosis in Angiotensin II-Induced Cardiac Hypertrophy

YU Yongli, LI Yan, GAO Fen

(Department of Cardiovascular Medicine, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】In addition to hypertrophic cardiomyopathy, cardiac hypertrophy is an adaptive change in cardiac myocytes to maintain normal ejection function under prolonged anterior and posterior load stress, manifested by thickening myocardial fibers and increased oxygen demand. However, lengthy overload work causes ventricular remodeling and cardiac dysfunction. Angiotensin II (Ang II) is an oligopeptide hormone that is a critical component of the renin-angiotensin-aldosterone system and is involved in heart failure, cardiac remodeling after myocardial infarction and hypertensive heart disease. Inhibition of Ang II can effectively delay ventricular remodeling. In recent years, with the in-depth study of ferroptosis, it has been proposed that it plays a crucial role in Ang II-induced cardiac hypertrophy, and inhibition of cardiomyocyte ferroptosis expected to prevent or delay Ang II-induced cardiac hypertrophy. This article briefly reviews the role of ferroptosis in Ang II-induced myocardial hypertrophy.

【Key words】Ferroptosis; Angiotensin II; Cardiac hypertrophy

随着科学研究的进展和有关指南的发布,类似缬沙坦、替米沙坦等血管紧张素受体拮抗剂药物被广泛应用于临床,并作为心力衰竭及冠心病二级预防的关键药物,其作用是阻碍血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 与受体结合而发挥心肌损害作用,抑制心肌肥大,阻止心室重塑的进一步发生。铁死亡是近年来心血管疾病研究的热点,包括冠状动脉粥样硬化、缺血再灌注性心肌损伤在内的多种疾病过程均有铁死亡的参与。研究认为抑制铁死亡可以减轻 Ang II 诱导心肌肥大及心脏功能障碍,为 Ang II 导致的心肌肥大提供新的治疗思路。现旨在综述铁死亡在 Ang II 诱导心肌肥大中的作用机制及相关研究进展。

1 Ang II 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

Ang II 作用的发挥有赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活^[1]。作为 RAAS 主要的效应分子,Ang II 通过与 Ang II 1 型受体 (Ang II type 1 receptor, AT1R) 结合,并通过增加交感神经活动来起到升压反应。RAAS 亢进,Ang II 及其下游的醛固酮异常增多,可诱导出现病理性的心脏重构和功能障碍。Ang II 激活 AT1R,在血管收缩、内皮功能障碍、炎症、增殖和重构的过程中起重要的作用^[2],因此,Ang II 与心肌肥大、心肌损伤、心肌炎、心肌纤维化等密切相关。

2 铁死亡概述

铁死亡的特点是铁依赖性和脂质过氧化,是一种特殊的细胞程序性死亡,不同于细胞凋亡、细胞自噬

和细胞坏死,形态学上的主要表现是线粒体体积缩小,形态结构异常,线粒体嵴减小或者消失,膜密度增加,细胞核形态大体上没有明显改变^[3]。虽然铁死亡是在筛选能够抑制癌细胞生长的小分子化合物 erastin 时提出的细胞死亡形式^[4],但类似铁死亡的这种细胞死亡现象在很久以前就被观察到了。最初认为铁死亡是一种由半胱氨酸耗竭引起的细胞死亡,也有认为铁死亡是一种由氧化应激诱导的细胞程序性死亡或谷氨酸诱导的细胞死亡。2003 年 Dolma 等^[5]发现这种特殊的细胞死亡形式,且该种死亡形式在形态学上有着特殊表现,并且不受细胞凋亡抑制剂的影响,而呈现出明显的铁依赖性与氧化依赖性。2012 年 Dixon 等^[4]将这一死亡形式命名为“铁死亡”。作为一种进化保守程序,铁死亡在各种生物的发育和疾病中发挥着重要作用。越来越多的证据表明铁死亡在心肌炎、心肌肥大、心室重塑等心肌损伤中有潜在作用,现主要对铁死亡在 Ang II 诱导的心肌肥大中的作用做一综述。

3 铁死亡调控机制

3.1 铁稳态失调

铁是人体重要的微量元素,机体的物质合成、生长代谢、电解质平衡等过程都需要铁的参与。铁的稳态是人体生命健康的重要保障^[6]。正常情况下,铁元素以 Fe^{2+} 形式被吸收之后, Fe^{3+} 与转铁蛋白结合并在体内运输,通常 1/3 的转铁蛋白被铁饱和,与细胞膜上的转铁蛋白受体 1 结合后进入细胞,随后被细胞内金属还原酶还原为 Fe^{2+} ,大部分储存在膜铁转运蛋白 1 中,小部分转运至细胞质的不稳定铁池中^[7]。细胞多余的 Fe^{2+} 可通过膜铁转运蛋白 1 从细胞内转出。当细胞铁的摄取、转运、储存和消耗的任一环节出现异常,均会破坏细胞内环境的铁稳态。当铁池内 Fe^{2+} 超载,铁稳态失调,铁代谢平衡被打破,大量游离铁会通过芬顿反应产生过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[8],ROS 将直接损害细胞内物质和破坏结构,进而导致细胞迅速死亡,这个过程即铁死亡。

3.2 脂质过氧化

脂质过氧化是指多不饱和脂肪酸在脂酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 的作用下转变为多不饱和脂肪酸磷脂并进一步氧化分解的过程,生成大量脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)和活性醛。LPO 累积是铁死亡的重要标志之一^[9]。LPO 会损伤生物膜,对细胞造成不可逆的损伤^[10];LPO 还能引起细胞内的蛋白质、糖类、核酸过氧化,使细胞结构出现不可逆的改变,最终导致铁死亡。

3.3 氧化还原稳态失衡

谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4,

GPX4) 是铁死亡的核心调控因子,其作用是清除细胞膜中的磷脂氢过氧化物,使细胞结构免受损伤,保证细胞膜脂质双层的稳定性^[11]。谷胱甘肽(glutathione, GSH) 是 GPX4 的辅因子,协助 GPX4 发挥作用,还能够清除自由基,被称为“抗氧化之母”。谷氨酸-胱氨酸逆向转运系统是由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和溶质载体家族 3 成员 2,通过二硫键连接而成的异二聚体,它的作用是通过影响细胞内外谷氨酸和胱氨酸的交换,阻止 GSH 的合成,影响 GPX4 抗氧化过程,从而调节铁死亡^[12]。Yang 等^[8]发现,GSH 会影响 GPX4 的活性,升高细胞内 ROS 的水平,导致细胞铁死亡。

4 铁死亡参与各种类型的心肌损伤

铁死亡是近年来心血管疾病研究热点,不仅参与 Ang II 诱导的心肌肥大,在其他类型的心肌损害中也有报道。以下简要列举几种常见的心肌损害,并综述铁死亡在这几种心肌损害中的研究进展。(1)研究发现在心肌缺血再灌注损伤中,铁稳态失调会诱发心肌损伤,而使用铁螯合剂可以减轻这种心肌损伤,同时铁超载会加速心肌细胞的死亡。在临床试验^[13]中观察到,对于冠状动脉旁路移植术的患者给予静脉输注去铁胺可以抑制心肌细胞铁超载,减轻细胞铁死亡。(2)Zhou 等^[14]在脂多糖诱导的脓毒症心肌损伤模型小鼠中应用葛根素后,GPX4、铁蛋白表达上调,而心脏铁含量降低,表明葛根素可抑制铁死亡而减轻脓毒症所致的心肌损伤,提示铁死亡信号在其中起着主要作用。(3)众所周知,阻塞性睡眠呼吸暂停与心血管风险增加有关。Huang 等^[15]在间歇性缺氧条件下诱导人心肌细胞和小鼠心肌损伤模型,发现 GPX4、SLC7A11 的信使 RNA 在心肌细胞和小鼠中的表达明显降低,内质网应激水平升高,而抑制铁死亡可以减少内质网应激和减轻间歇性缺氧诱导的心肌损伤,表明铁死亡参与间歇性缺氧诱导的心肌损伤,并且在这过程中伴有内质网应激的激活,这一发现为睡眠呼吸暂停诱导的心肌损伤提供潜在的治疗靶点。(4)新型冠状病毒肺炎(COVID-19)感染已被证明会加重心脏组织损伤和功能障碍。新型冠状病毒通过心肌细胞表面受体进入细胞,导致细胞炎症和功能障碍^[16]。Fratta Pasini 等^[17]报道 1 例 COVID-19 心肌炎伴心源性休克的病例,该患者体外生命支持和最大药物治疗后死亡,解剖后在其肺组织中发现心肌铁死亡的特征。综上所述表明,铁死亡广泛参与各种心肌疾病,铁死亡相关蛋白在心肌细胞中广泛表达,这为 Ang II 介导的心肌肥大提供证据支持,下文对铁死亡在 Ang II 诱导的心肌肥大中的作用机制进行详细综述。

5 铁死亡与 Ang II 诱导的心肌肥大

5.1 铁死亡在 Ang II 诱导的心肌肥大中的作用

Ang II 是 RAAS 的主要成员,在心肌肥大、高血压、心肌纤维化等过程中起着重要作用^[18]。Zhang 等^[19]利用 Ang II 处理的小鼠动物模型和大鼠心肌细胞模型阐明铁死亡在 Ang II 诱导的心肌肥大中的作用,同时发现抑制铁死亡可以抑制心肌肥大,这一研究开启铁死亡在 Ang II 诱导的心肌肥大发病机制中的作用。目前研究表明氧化还原稳态失衡、铁稳态失调参与 Ang II 诱导的心肌肥大发病机制。

5.1.1 氧化还原稳态失衡参与 Ang II 诱导的心肌肥大

用 Ang II 处理小鼠和心肌细胞模型后,SLC7A11 在小鼠心脏中的表达下调,在 Ang II 处理的心肌细胞中表达也下降,抑制和敲除 SLC7A11 可加重心肌细胞肥大,并提高 Ang II 诱导的铁死亡标志物丙二醛和 ROS 水平。SLC7A11 的主要功能是增加生物合成和生物能量需求,促进 GSH 生成,以维持氧化还原稳态,保护细胞免受铁中毒^[20]。GSH 的消耗引起 ROS 的积累,从而引起脂质过氧化和铁死亡。SLC7A11 在维持细胞内半胱氨酸平衡和 GSH 合成中起主要作用,其抑制会导致铁死亡,因此,SLC7A11 通过处理 ROS 抑制铁死亡^[21-22]。已有研究表明 Ang II 可诱导 p53 生成^[23],p53 通过抑制 SLC7A11 的表达来促进铁死亡^[24],因此推测 Ang II 通过诱导 p53 下调 SLC7A11,Liu 等^[25]在 Ang II 诱导的血管内皮细胞中验证了这一猜想。SLC7A11 对氧化还原稳态至关重要,被认为是病理性心肌肥大的保护因子,正向调节 SLC7A11 的表达可作为一种潜在的治疗策略来治疗心肌肥大。

5.1.2 铁稳态失调参与 Ang II 诱导的心肌肥大

Zhang 等^[26]用 Ang II 处理 10 周龄 C57 小鼠构建心肌细胞肥大模型,在心脏组织中发现铁水平升高,给予小鼠铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 后,显著减轻小鼠心脏组织的铁水平和 LPO 的上调。马春剑等^[27]在 Ang II 诱导建立的心肌细胞肥大模型中发现,心肌细胞的铁水平也显著升高。这些发现均提示铁稳态失调在 Ang II 诱导的心肌肥大中起到作用,一般认为铁稳态失调与铁摄入、运输和铁自噬等有关。过量的铁蓄积和心脏氧化应激已被证明是心脏肥大的重要介质。Tang 等^[28]在 apelin-13 处理的大鼠心肌细胞中发现核受体辅激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 表达升高,NCOA4 介导铁蛋白的选择性自噬导致细胞内铁蓄积,该研究证明 NCOA4 介导的铁蛋白吞噬是 apelin-13 诱导心肌细胞肥大的基本机制,但 NCOA4 在 Ang II 诱导的心肌肥大中的作用机制有待

进一步研究。

5.2 抑制铁死亡对 Ang II 诱导的心肌肥大的治疗作用

elabela 是心脏微血管内皮细胞分泌的蛋白,被认为具有心肌细胞保护作用^[29]。在 Zhang 等^[26]的实验中给予 elabela 处理小鼠后发现心脏组织的铁水平和 LPO 上调,小鼠心肌肥大、功能障碍和微结构损伤方面均有所减轻,因此认为,elabela 在抑制 Ang II 诱导的心肌肥大及高血压心脏重构中起到关键作用。木犀草素具有抗纤维化、抗氧化、抗坏死等功能^[30]。已有研究^[31]发现,木犀草素能抑制脂多糖诱导的大鼠心肌细胞肥大,其机制是激活核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 相关的抗氧化反应,最终减轻糖尿病模型大鼠的心肌细胞损伤^[32]。据报道^[33],Nrf2 基因与细胞铁死亡有着密切的关系,Nrf2 基因的过表达或者沉默都会影响细胞的生存与死亡。但木犀草素对 Ang II 诱导的心肌细胞损伤的影响及机制尚不完全清楚。马春剑等^[27]在 Ang II 诱导的心肌细胞肥大模型中发现木犀草素可以升高细胞 Nrf2 水平以及提高 GPX4、SLC7A11 表达,表明木犀草素可能通过 Nrf2/GPX4 通路抑制铁死亡。

6 总结

Ang II 是 RAAS 的关键执行者,常被用来诱导心肌肥大模型。既往研究^[34]发现,Ang II 会刺激线粒体 ROS 水平升高,通过氧化应激机制诱导心肌肥大。铁死亡的特征是铁超载导致致命水平的 LPO 的积累^[35]。研究^[36]发现,铁负荷会增加 Ang II 诱导的心肌纤维化,促进新生内膜形成。Ang II 与铁死亡相互促进,相互发展。综上文所述,铁死亡参与 Ang II 诱导的心肌肥大,靶向调节铁死亡有望为心肌肥大提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] Gorbea-Oppliger VJ, Fink GD. Cerebroventricular injection of angiotensin II antagonist: effects on blood pressure responses to central and systemic angiotensin II [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 273(2): 611-616.
- [2] Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(1): 31-42.
- [3] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [4] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [5] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296.
- [6] 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, 2020, 21(21):7889.
- [7] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [8] Yang WS, Stockwell BR. 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.
- [9] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Organelle-specific regulation of ferroptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(10):2843-2856.
- [10] Stockwell BR, Jiang X. The chemistry and biology of ferroptosis[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4):365-375.
- [11] Wang X, Wang Z, Cao J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in hippocampal-related diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9902.
- [12] Tao N, Li K, Liu J. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in pulmonary disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:9547127.
- [13] Paraskevaidis IA, Iliodromitis EK, 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.
- [14] Zhou B, Zhang J, Chen Y, et al. Puerarin protects against sepsis-induced myocardial injury through AMPK-mediated ferroptosis signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(8):3617-3632.
- [15] Huang J, Xie H, Yang Y, et al. The role of ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in intermittent hypoxia-induced myocardial injury[J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(3):1005-1011.
- [16] Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6):1097-1100.
- [17] Fratta Pasini AM, Stranieri C, Girelli D, et al. Is ferroptosis a key component of the process leading to multiorgan damage in COVID-19? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11):1677.
- [18] Schiattarella GG, Hill JA. Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload[J]. *Circulation*, 2015, 131(16):1435-1447.
- [19] Zhang X, Zheng C, Gao Z, et al. SLC7A11/xCT prevents cardiac hypertrophy by inhibiting ferroptosis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(3):437-447.
- [20] Shin CS, Mishra P, Watrous JD, et al. The glutamate/cystine xCT antiporter antagonizes glutamine metabolism and reduces nutrient flexibility[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15074.
- [21] Sehm T, Rauh M, Wiendieck K, et al. Temozolomide toxicity operates in a xCT/SLC7a11 dependent manner and is fostered by ferroptosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):74630-74647.
- [22] Daher B, Parks SK, Durivault J, et al. Genetic ablation of the cystine transporter xCT in PDAC cells inhibits mTORC1, growth, survival, and tumor formation via nutrient and oxidative stresses[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(15):3877-3890.
- [23] Liu Q, Wang G, Zhou G, et al. Angiotensin II-induced p53-dependent cardiac apoptotic cell death: its prevention by metallothionein[J]. *Toxicol Lett*, 2009, 191(2-3):314-320.
- [24] Kang R, Kroemer G, Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:162-168.
- [25] Liu C, Shen Y, Cavdar O, et al. Angiotensin II-induced vascular endothelial cells ferroptosis via P53-ALOX12 signal axis[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1):2180019.
- [26] Zhang Z, Tang J, Song J, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181:130-142.
- [27] 马春剑, 马晓静, 鲍海咏, 等. 木犀草素调控 Nrf2-Gpx4 介导铁死亡途径抑制 Ang II 诱导心肌细胞肥大[J]. *中药材*, 2022, 45(11):2731-2736.
- [28] Tang M, Huang Z, Luo X, et al. Ferritinophagy activation and sideroflexin1-dependent mitochondria iron overload is involved in apelin-13-induced cardiomyocytes hypertrophy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134:445-457.
- [29] Song JJ, Yang M, Liu Y, et al. Elabela prevents angiotensin II-induced apoptosis and inflammation in rat aortic adventitial fibroblasts via the activation of FGF21-ACE2 signaling[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(5):905-918.
- [30] Luo Y, Shang P, Li D. Luteolin: a flavonoid that has multiple cardio-protective effects and its molecular mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:692.
- [31] Li X, Liu J, Wang J, et al. Luteolin suppresses lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte hypertrophy and autophagy in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3):1551-1560.
- [32] Zhou XR, Ru XC, Xiao C, et al. Sestrin2 is involved in the Nrf2-regulated antioxidative signaling pathway in luteolin-induced prevention of the diabetic rat heart from ischemia/reperfusion injury[J]. *Food Funct*, 2021, 12(8):3562-3571.
- [33] Katunga LA, Gudimella P, Efir JT, et al. Obesity in a model of gpx4 haploinsufficiency uncovers a causal role for lipid-derived aldehydes in human metabolic disease and cardiomyopathy[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(6):493-506.
- [34] Yang Y, Du J, Xu R, et al. Melatonin alleviates angiotensin-II-induced cardiac hypertrophy via activating MICU1 pathway[J]. *Aging*, 2020, 13(1):493-515.
- [35] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):486-501.
- [36] Ishizaka N, Saito K, Mitani H, et al. Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrosis and promotes neointima formation[J]. *Circulation*, 2002, 106(14):1840-1846.

收稿日期:2023-03-02