

## 铁死亡在脓毒症心脏功能损伤中的研究进展

袁明明 赖松青 张泽宇 吴起才

(南昌大学第一附属医院 心脏大血管疾病研究所,江西 南昌 330006)

**【摘要】** 脓毒症是急危重症患者的主要死亡原因之一。脓毒性心肌病是脓毒症的严重并发症,并与脓毒症高死亡率直接相关。铁死亡是最近才发现的一种调节性细胞死亡形式。迄今为止,铁死亡已被证明参与了许多疾病的病理生理机制,如阿尔茨海默病、癌症、帕金森病和肾脏退化。目前有相关研究报道铁死亡可能参与了脓毒性心肌病的发生。现总结铁死亡在脓毒性心肌病中心肌细胞死亡的相关证据,为脓毒性心肌病进一步的研究和治疗提供新思路。

**【关键词】** 脓毒症;脓毒性心肌病;铁死亡

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.007

## Ferroptosis in Cardiac Function Impairment in Sepsis

YUAN Mingming, LAI Songqing, ZHANG Zeyu, WU Qicai

(The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Institute of Cardiovascular Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi, China)

**【Abstract】** Sepsis is one of the common causes of death in acute and critical patients. Septic cardiomyopathy is a serious complication of sepsis and is directly related to the high mortality rate of sepsis. Ferroptosis is a form of regulatory cell death that has only recently been discovered. To date, ferroptosis has been shown to be involved in the pathophysiological mechanisms of many diseases, such as Alzheimer's disease, cancer, Parkinson disease, and kidney degeneration. At present, related studies have reported that ferroptosis may be involved in the occurrence of septic cardiomyopathy. This article will summarize the evidence of ferroptosis in myocardial cell death in septic cardiomyopathy and provide new ideas for further research and treatment of septic cardiomyopathy.

**【Key words】** Sepsis; Septic cardiomyopathy; Ferroptosis

脓毒症是急危重症患者的主要死亡原因之一。脓毒性心肌病是脓毒症的严重并发症,与脓毒症高死亡率直接相关。近年来,随着医疗技术水平的提高,不管是在分子生物学还是临床诊疗上,脓毒性心肌病的研究取得了长足的进步,也不断有研究者提出相关的病理机制。尽管如此,脓毒性心肌病仍是脓毒症的严重并发症,且死亡率一直居高不下。近几年来,越来越多的证据表明铁死亡(ferroptosis)或许是脓毒性心肌病中心肌损伤的一种潜在机制。现总结铁死亡中两种主要的细胞死亡驱动因素(脂质过氧化和铁超载)在脓毒性心肌病中心肌损伤的相关证据,并为脓毒性心肌病的进一步研究和治疗提供新思路与新策略。

### 1 脓毒性心肌病的相关发病机制

脓毒症是机体对感染反应失调的表现,最终可能导致多器官衰竭、残疾甚至死亡<sup>[1]</sup>。部分脓毒症患者

并发脓毒性心肌病,主要表现为左心室扩张、心室收缩功能和舒张功能抑制,导致射血分数降低和休克<sup>[2]</sup>。许多物质和机制似乎参与了脓毒症患者的心肌功能障碍,包括细胞凋亡、炎症介质异常释放、线粒体功能障碍、氧化应激、钙调节异常和能量代谢紊乱<sup>[3]</sup>。其中,氧化应激加剧一直以来被认为是脓毒性心肌病的关键病理过程。因此,现单从氧化应激方面讨论脓毒性心肌病的相关病理机制,而其他相关病理机制不再赘述。

#### 1.1 心肌细胞的氧化还原失衡

脓毒症中心肌细胞的氧化还原失衡包括两个方面:(1)活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的过度产生。脓毒症心肌损伤期间,心肌细胞 ROS 和 RNS 的生成明显增加<sup>[3]</sup>;此外,一些心肌氧化酶,如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1 在脓毒症患者心脏组织中的表达水平

也明显升高<sup>[2]</sup>。(2)心肌细胞的抗氧化储备减少。心肌细胞的抗氧化系统可分为酶类和非酶类,酶类抗氧化剂主要包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶等,而非酶类主要包括还原型谷胱甘肽、维生素 A、维生素 C、维生素 E、褪黑素以及一些金属等。脓毒症期间,心肌细胞的抗氧化物质(谷胱甘肽过氧化物酶)明显减少<sup>[4]</sup>。

### 1.2 氧化应激抑制心肌收缩蛋白

脓毒症心肌损伤期间,自由基的过量产生引起脂质过氧化和蛋白质氧化及硝化,进而导致心肌蛋白修饰和心肌结构损伤。RNS 和 ROS 引起的脂质过氧化和蛋白质硝化通过破坏收缩装置降低心肌收缩功能<sup>[5]</sup>。

### 1.3 氧化应激和线粒体功能障碍

研究表明,脓毒症心肌损伤期间,细胞色素 C 氧化酶的非竞争性抑制以及心肌细胞线粒体的 ROS 过量产生都会抑制氧化磷酸化,从而影响 ATP 的产生,进而导致脓毒症相关的心肌抑制<sup>[6]</sup>。低血清总三碘甲状腺原氨酸综合征是脓毒症患者的常见并发症,可诱发线粒体功能障碍<sup>[7]</sup>。当线粒体功能障碍持续存在时,心肌细胞产生大量 ROS,而 ROS 介导线粒体损伤诱导氧化应激,进一步加速线粒体功能障碍<sup>[8]</sup>。使用超氧化物清除化合物和线粒体保护剂(如外源性的细胞色素 C)<sup>[9]</sup>已被证明可预防线粒体功能异常,改善脓毒症期间的心脏功能,降低死亡率。

## 2 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性的,不同于细胞凋亡、细胞坏死以及自噬的新型的细胞程序性死亡方式<sup>[10]</sup>。铁死亡于 2012 年由 Dixon 等<sup>[11]</sup>提出,其基本特点是铁依赖性的脂质过氧化,此外,还表现为抗氧化体系谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)表达量的降低。GPX4 可使得脂质过氧化物的过氧键转变为羟基,失去其过氧化物的活性<sup>[12]</sup>。GPX4 活性的下降会导致细胞抗过氧化能力降低,脂质过氧化物堆积,引起细胞的氧化性死亡。与经典的细胞凋亡不同,铁死亡过程中无膜肿胀、细胞收缩、核碎裂和染色质浓缩等现象,但会出现线粒体皱缩和脂质过氧化增加<sup>[11]</sup>。传统的细胞凋亡、自噬和焦亡的抑制剂不能抑制铁死亡过程,但铁离子螯合剂可抑制这一过程,说明铁死亡是铁离子依赖的过程<sup>[11]</sup>。铁死亡主要与哺乳动物退行性疾病、致癌作用、脑出血、外伤性脑损伤、局部缺血再灌注损伤和肾脏变性相关的病理性细胞死亡有关<sup>[13]</sup>。

### 2.1 脂质过氧化

脓毒症是宿主免疫功能对感染的全身反应失调,

这种免疫失调通过激活核因子  $\kappa$ B 和中性粒细胞触发促炎和抗炎介质的释放<sup>[14]</sup>,同时伴随大量 ROS 的产生,尤其是在线粒体中。由于能量需求,心肌细胞中线粒体含量最多,也是脓毒症时 ROS 产生最多的场所。ROS 是由细胞正常的生理过程产生的,在生物信号传递和细胞稳态中起重要作用<sup>[15]</sup>。然而,过量的 ROS 会对细胞成分产生损伤,并触发各种发病机制,如脂质、蛋白质和 DNA 损伤<sup>[16]</sup>。细胞膜或细胞器膜,由于其含有较高的多不饱和脂肪酸,特别容易受到氧自由基的氧化,当氧化过程超过还原过程时,则会引起氧化损伤,这一过程被称为“脂质过氧化”。此外,有研究表明,多不饱和脂肪酸也可通过各种脂氧合酶和环氧合酶的作用以酶依赖的方式发生氧化<sup>[17]</sup>。

GPX4 是一种含硒蛋白,属于谷胱甘肽过氧化物酶家族<sup>[18]</sup>。GPX4 可催化过氧化氢、有机氢过氧化物和脂质氢过氧化物的还原,从而保护细胞免受氧化损伤,其在脓毒性心肌病脂质过氧化发生过程中亦发挥重要作用<sup>[18]</sup>。有研究表明,脓毒症心肌损伤状态下,心肌细胞中 GPX4 含量和活性均下降<sup>[19]</sup>。与脓毒症过程中其他受累器官一样,脓毒性心肌病发生时,包括白介素-6 在内的促炎细胞因子大量产生,进而导致心肌氧化应激增加,心肌细胞损伤和心肌功能障碍<sup>[20]</sup>,而过量的白介素-6 可直接抑制肝硒蛋白 GPX4 的生物合成<sup>[21]</sup>。生理上,硒的代谢受肝细胞合成和分泌,以及硒转运蛋白硒蛋白 P 的调控<sup>[22]</sup>。机体在脓毒症状态下,循环硒蛋白 P 含量下降,导致血清硒水平下降<sup>[23]</sup>,进而导致硒依赖性的硒代半胱氨酸转运 RNA(tRNA)合成减少,而硒代半胱氨酸 tRNA 是 GPX4 活性中心的氨基酸之一,最终影响 GPX4 的活性<sup>[24]</sup>。综上,脓毒症心肌损伤期间,一方面 ROS 的大量产生导致膜磷脂的过度氧化;另一方面,白介素-6 的释放以及血清硒水平的下降直接或间接抑制 GPX4 活性,二者共同导致脂质过氧化。

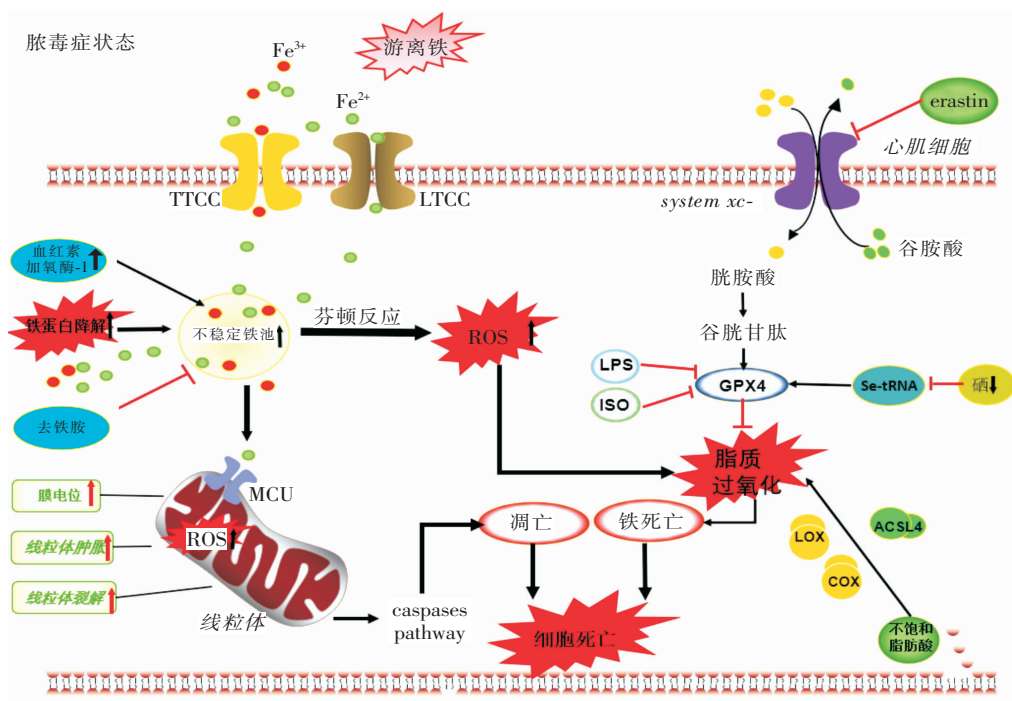
### 2.2 铁超载

铁在机体多种生化反应过程中非常重要。然而,细胞内过量的铁积累,也称为铁超载,会导致氧化还原过程失衡,导致细胞损伤<sup>[25]</sup>。铁超载是许多疾病的重要发病机制,包括原发性血色病和输血依赖性贫血。有研究表明铁超载可能是脓毒性心肌病一个潜在的病理过程<sup>[26]</sup>。Wang 等<sup>[27]</sup>发现,在脂多糖诱导的小鼠脓毒症模型中,血清铁浓度升高,铁相关蛋白转铁蛋白受体和铁蛋白分别升高和降低。此外,有研究报道,铁蛋白的铁储存功能对于防止心脏铁死亡和随后的心力衰竭至关重要<sup>[28]</sup>。

脓毒症心肌损伤期间,炎症因子激活,氧化应激

加剧,心肌细胞线粒体功能紊乱<sup>[1]</sup>。在细胞水平上,细胞内铁离子通过氧化还原反应产生大量 ROS,可导致大分子如 DNA、蛋白质和膜的损伤<sup>[29]</sup>。铁离子以游离铁(包括  $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Fe}^{3+}$ )的形式被心肌细胞吸收,其中  $\text{Fe}^{2+}$  通过芬顿反应参与细胞内 ROS 的产生<sup>[30]</sup>。有研究表明,L 型和 T 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道可能是铁离子进入心肌细胞的潜在途径<sup>[31]</sup>。细胞内过量的游离铁导致不稳定铁池的增加,进而通过芬顿反应参与细胞内 ROS 的产生,最终引起脂质过氧化,导致铁死亡<sup>[30]</sup>。

细胞内过量的游离铁可进一步进入线粒体,导致线粒体内氧化应激增加。Ward 等<sup>[32]</sup>报道了线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  单向转运体(MCU)可能是  $\text{Fe}^{2+}$  进入线粒体的途径。他们发现 Ru360,一种 MCU 阻断剂,可通过防止 ROS 产生来提供心肌保护作用,据此,他们认为 MCU 是  $\text{Fe}^{2+}$  进入心脏线粒体的一种潜在方式<sup>[32]</sup>。心肌线粒体的铁超载引起 ROS 增加和氧化应激增强,进而导致其功能严重受损,表现为线粒体呼吸减少、线粒体膜电位去极化以及线粒体肿胀和裂解<sup>[33]</sup>(图 1)。



注:TTCC 为 T 型钙离子通道,LTCC 为 L 型钙离子通道,system xc- 为胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白,erastin 为铁死亡激活剂,LPS 为脂多糖,ISO 为异丙肾上腺素,Se-tRNA 为硒代半胱氨酸 tRNA,LOX 为脂氧化酶,COX 为环氧化酶,ACSL4 为核受体辅激活因子 4,caspases pathway 为 caspases 依赖性细胞凋亡途径。

图 1 铁超载介导的脓毒症心肌细胞损伤

### 3 铁死亡和脓毒性心肌病

铁死亡是一种由氧化磷脂损伤引起的非凋亡性铁依赖性死亡模式。目前研究表明铁死亡参与了心肌病的发展,包括心肌肥厚、糖尿病心肌病和阿霉素诱导的心脏毒性<sup>[34]</sup>。近年来,随着对铁死亡在心脏方面的深入研究,越来越多的证据表明铁死亡与脓毒性心肌病的发生有关。遗憾的是,目前大多数研究仅限于药物干预对心肌细胞铁死亡的影响。如 Liu 等<sup>[35]</sup>在心力衰竭大鼠和异丙肾上腺素诱导的脓毒症模型中证明了心肌细胞发生铁死亡,而葛根素可显著抑制心肌细胞铁超载和脂质过氧化,改善大鼠心脏功能。然而,其具体机制尚待进一步研究。此外,还有研究发现右美托咪啶可通过增强 GPX4 的表达来减轻脓毒症诱导的心肌细胞铁死亡和脓毒症心脏损伤<sup>[27]</sup>。遗憾的是,研究未指出脓毒症是如何诱导血红素加氧酶-1

过表达及其潜在机制。另外,Wei 等<sup>[19]</sup>也报道了鸢尾素可抑制脓毒症时的铁死亡并改善线粒体功能,该研究人员还发现,与正常人相比,脓毒症患者血清鸢尾素水平降低。

值得注意的是,目前有相关铁死亡研究具体阐明了铁死亡在脓毒症心肌功能障碍方面的相关机制。Li 等<sup>[36]</sup>报道了铁蛋白吞噬介导的铁死亡是脓毒症诱导的心脏损伤的关键机制之一。在脂多糖诱导的脓毒症小鼠模型中,研究人员发现脂多糖增加了核受体辅激活因子 4 的表达<sup>[36]</sup>。核受体辅激活因子 4 能促进铁蛋白降解并释放大量的游离铁,进一步激活了位于线粒体膜上的铁结合蛋白。细胞质游离铁通过铁结合蛋白转运到线粒体,引起线粒体中铁超载和过量的 ROS,最终引发脂质过氧化和心肌细胞铁死亡(图 1)。目前普遍认为铁蛋白在脓毒症时心肌细胞铁超载的

发生过程中扮演重要角色;也有观点认为脓毒症患者铁蛋白降解和血红素加氧酶-1 的表达上调同时发生,共同导致心肌细胞发生铁超载。然而,目前此类研究仍十分缺乏,有待进一步深入研究。

#### 4 总结

铁死亡是一种新发现的细胞调节性死亡形式,其主要特点是铁依赖性的脂质过氧化积累到致命水平。近年来,对于细胞铁死亡调控机制以及影响因素的研究越来越深入,许多研究表明铁死亡或许是脓毒性心肌病中心肌损伤的一种潜在机制。遗憾的是,目前大多数研究仅限于药物干预对心肌细胞铁死亡的影响,具体机制有待进一步研究。随着对铁死亡在脓毒症中心肌损伤的深入研究,心肌细胞铁死亡有望成为脓毒性心肌病的潜在治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [2] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6): 424-434.
- [3] Liu YC, Yu MM, Shou ST, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: mechanisms and treatments [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1021.
- [4] Lee WJ, Chen YL, Chu YW, et al. Comparison of glutathione peroxidase-3 protein expression and enzyme bioactivity in normal subjects and patients with sepsis [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 489: 177-182.
- [5] Tahir FG, Langford D, Amini S, et al. Mitochondrial quality control in cardiac cells: mechanisms and role in cardiac cell injury and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8122-8133.
- [6] Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101674.
- [7] Guo J, Hong Y, Wang Z, et al. Analysis of the incidence of euthyroid sick syndrome in comprehensive intensive care units and related risk factors [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 656641.
- [8] Lin Y, Xu Y, Zhang Z. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1184-1200.
- [9] Wu Y, Yao YM, Lu ZQ. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(4): 451-462.
- [10] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364.
- [11] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [12] Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 143-170.
- [13] 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.
- [14] Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, et al. Cell type-specific roles of NF- $\kappa$ B linking inflammation and thrombosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 85.
- [15] Mittler R. ROS are good [J]. *Trends Plant Sci*, 2017, 22(1): 11-19.
- [16] Lundgren CAK, Sjöstrand D, Biner O, et al. Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase [J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(8): 788-793.
- [17] Lei P, Bai T, Sun Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.
- [18] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydrogen peroxide-induced ferroptosis [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422. e21.
- [19] Wei S, Bi J, Yang L, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e173.
- [20] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(4): 625-634.
- [21] Martitz J, Becker NP, Renko K, et al. Gene-specific regulation of hepatic selenoprotein expression by interleukin-6 [J]. *Metallomics*, 2015, 7(11): 1515-1521.
- [22] Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1203.
- [23] Forceville X, van Antwerpen P, Preiser JC. Selenocompounds and sepsis: redox bypass hypothesis for early diagnosis and treatment; part A—Early acute phase of sepsis: an extraordinary redox situation (leukocyte/endothelium interaction leading to endothelial damage) [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(2): 113-138.
- [24] Seibt TM, Proneth B, Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 144-152.
- [25] Zhou B, Zhang JY, Liu XS, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis [J]. *Cell Res*, 2018, 28(12): 1171-1185.
- [26] Sae-Khow K, Charoensappakit A, Visitchanukun P, et al. Pathogen-associated molecules from gut translocation enhance severity of cecal ligation and puncture sepsis in iron-overload  $\beta$ -thalassemia mice [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 719-735.
- [27] Wang C, Yuan W, Hu A, et al. Dexmedetomidine alleviated sepsis-induced myocardial ferroptosis and septic heart injury [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 175-184.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] He YJ, Liu XY, Xing L, et al. Fenton reaction-independent ferroptosis therapy via glutathione and iron redox couple sequentially triggered lipid peroxide generator [J]. *Biomaterials*, 2020, 241: 119911.
- [31] Li Y, Zhang X, Zhang C, et al. Increasing T-type calcium channel activity by  $\beta$ -adrenergic stimulation contributes to  $\beta$ -adrenergic regulation of heart rates [J]. *J Physiol*, 2018, 596(7): 1137-1151.
- [32] Ward DM, Cloonan SM. Mitochondrial iron in human health and disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 453-482.
- [33] Khamsekaew J, Kumfu S, Palee S, et al. Effects of the iron chelator deferiprone and the T-type calcium channel blocker efonidipine on cardiac function and  $\text{Ca}^{2+}$  regulation in iron-overloaded thalassemic mice [J]. *Cell Calcium*, 2018, 72: 18-25.
- [34] Fang 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.
- [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] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 303-318.