

## 铁死亡与心力衰竭的研究进展

彭可玲<sup>1</sup> 贾晓艳<sup>1</sup> 王华<sup>1</sup> 刘永铭<sup>2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院老年心血管科 甘肃省老年疾病临床医学研究中心, 甘肃 兰州 730000)

**【摘要】** 铁死亡是一种非凋亡形式的细胞死亡, 涉及铁代谢、氨基酸代谢和脂质代谢三个过程。心力衰竭作为世界范围内的重大公共卫生问题, 且随老龄化的发展呈持续增高趋势, 铁死亡在其发生和发展过程中发挥了至关重要的作用。现从炎症、心脏毒性损害和心肌肥厚及纤维化几方面综述铁死亡对心力衰竭病理生理机制的影响, 为防治提供参考。

**【关键词】** 铁死亡; 心力衰竭; 细胞死亡

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.012

## Ferroptosis and Heart Failure

PENG Keling<sup>1</sup>, JIA Xiaoyan<sup>1</sup>, WANG Hua<sup>1</sup>, LIU Yongming<sup>2</sup>

(1. *The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *Department of Geriatric Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Provincial Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

**【Abstract】** Ferroptosis is a non-apoptotic form of cell death, involving iron metabolism, amino acid metabolism and lipid metabolism. As a major public health problem worldwide, heart failure continues to increase with the development of aging, and ferroptosis plays a crucial role in its occurrence and development. This paper reviews the effect of ferroptosis on the pathophysiological mechanism of heart failure from inflammation, cardiotoxic damage, myocardial hypertrophy and fibrosis, providing reference for prevention and treatment.

**【Key words】** Ferroptosis; Heart failure; Cell death

心力衰竭(心衰)是一种由不同病因导致的临床综合征,其病理生理机制存在差异,不是一种特定和独立的疾病,而是心脏疾病发展的终末阶段。心衰作为世界范围内的一个重大公共卫生问题,其发病率、住院率及死亡率一直居高不下,且随着人口老龄化的发展有持续升高的趋势,对其发病机制进行深入探索任重而道远。除了目前已被证实的细胞凋亡、自噬以及坏死等多种细胞死亡方式参与了心衰的过程之外,铁死亡也参与其中。现就铁死亡及其调控机制,以及目前铁死亡与心衰的相关研究进展进行概述,并展望其未来的研究方向。

### 1 铁死亡概述

2012 年 Dixon 等<sup>[1]</sup>首次提出铁死亡的概念,是一种铁依赖和非凋亡形式的细胞死亡,其特征是脂质过氧化物积累到一定水平所导致的细胞膜氧化损伤<sup>[2]</sup>。在形态学上,大多数研究人员<sup>[3]</sup>认为铁死亡的细胞会

出现坏死样改变,包括质膜完整性丧失、胞浆肿胀、胞质细胞器肿胀和染色质凝聚。在超微结构水平上,通常表现出线粒体的异常,如凝聚或肿胀、膜密度增加、嵴减少或消失,以及外膜破裂<sup>[1]</sup>。在生物化学中,主要表现为铁过量和脂质过氧化,而脂质过氧化主要影响的是细胞膜中的不饱和脂肪酸<sup>[4]</sup>。另外,在遗传学中,少数基因或蛋白的过表达被认为是铁死亡的生物标志物<sup>[4]</sup>,如长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 (long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)。

### 2 铁死亡的调控机制

铁死亡的调控机制复杂,主要涉及铁代谢、氨基酸代谢和脂质代谢三方面,源于细胞膜磷脂氧化代谢障碍,当脂质过氧化物积累至谷胱甘肽过氧化物酶还原极限时,铁离子介导的芬顿反应会催化其产生脂质自由基,并在细胞内大量积累致细胞死亡。

基金项目:甘肃省卫生行业计划项目(甘卫科教函[2019]165号);甘肃省中央领导地方科技发展专项(甘财科[2020]61号)

通信作者:刘永铭, E-mail: cardtonm@263.net

## 2.1 铁代谢

铁是人体重要的必需微量元素,参与多种物质的合成和转运<sup>[5]</sup>,铁代谢与铁死亡的发生密切相关。铁在血液循环中主要以与转铁蛋白结合的三价铁存在,与细胞膜上的转铁蛋白受体 1 结合后进入细胞内,通过还原酶将三价铁还原为二价铁。过量的二价铁可通过转铁蛋白 1 将其转运至胞外,储存于铁蛋白重链 1 和轻链 1。此过程受到铁蛋白和铁调素等多种蛋白的调节<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>发现,铁死亡诱导剂 Erastin 和 RAS 合成致死物 3 通过上调转铁蛋白受体 1 的表达增加对铁的摄取,同时下调重链 1 和轻链 1 的表达以减少铁的储存,使大量游离铁释放,过量的铁通过芬顿反应产生羟自由基及活性氧(reactive oxygen species, ROS),诱导铁死亡的发生。因此,铁过量会加剧铁死亡的发生,铁代谢异常是细胞铁死亡过程的重要表现。

## 2.2 氨基酸代谢

氨基酸代谢同样参与铁死亡的进程,其中谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是诱导铁死亡发生的关键蛋白。胱氨酸/谷氨酸反向转运体(system Xc<sup>-</sup>),在质膜上以 1:1 摄入胱氨酸,排出谷氨酸,将摄入细胞的胱氨酸还原为半胱氨酸,与谷氨酸及甘氨酸结合形成谷胱甘肽(glutathione, GSH),而 GSH 通过 GPX4 的催化与氧化型谷胱甘肽之间形成动态平衡。抑制 GPX4 及 GSH 的合成,可启动铁死亡,抑制半胱氨酸摄取会导致脂质过氧化物的积累<sup>[8]</sup>。铁死亡诱导剂 Erastin 也可通过氨基酸代谢途径(即抑制 system Xc<sup>-</sup> 来减少细胞内的半胱氨酸及 GSH,进而抑制 GPX4 清除 ROS)导致铁死亡<sup>[11]</sup>。

## 2.3 脂质代谢

脂质代谢与细胞对铁死亡的敏感性密切相关。含多不饱和脂肪酸的磷脂(poly-unsaturated fatty acid-phosphatidyl ethanolamine, PUFA-PE)是脂质过氧化的底物<sup>[9]</sup>,也是驱使细胞进入铁死亡的关键磷脂。ACSL4 通过参与磷脂代谢形成多不饱和脂肪酸-酰基辅酶 A (PUFA-CoA)<sup>[10]</sup>,而 PUFA-CoA 可催化 PUFA-PE 发生酯化反应,抑制 ACSL4 可降低 PUFA-PE,故 ACSL4 是铁死亡的特异性生物标志物和驱动因素。有研究<sup>[11]</sup>表明,乳腺癌细胞中 ACSL4 基因表达水平很高,当敲除 ACSL4 基因后会降低 PUFA-PE 的合成,从而抑制 RSL3 诱导的铁死亡发生。另一种参与脂质代谢的酶(溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3)与磷脂酰乙醇胺反应,生成 PUFA-PE<sup>[2,11]</sup>。PUFA-PE 的过氧化主要发生在质膜和内质网上,可通过脂氧合酶介导的酶促反应<sup>[12]</sup>完成,最终形成脂质氢过氧化物。脂质代谢通路的关键调节点在于 ACSL4 和脂氧合酶。

## 3 铁死亡和心衰

心衰是一种临床综合征,其特征是由于心脏结构和/或功能异常,引起静息或负荷时心输出量减少和/或心内压力增高,从而导致的典型症状(如呼吸困难、踝部水肿和疲乏),也可伴有体征(如颈静脉压升高、肺部啰音和外周水肿)<sup>[13]</sup>。心衰是一种由不同病因导致的临床综合征,其病理生理机制存在差异,不是一个独立的疾病,而是心脏疾病发展的终末阶段。几乎所有的心血管疾病最终都会导致心衰。除了目前已被证实的细胞凋亡、自噬以及坏死等多种细胞死亡方式参与了心衰的过程之外<sup>[14]</sup>,铁死亡途径通过调节心衰的病理生理(如炎症、心脏毒性损害、心肌肥厚及纤维化等)而参与其中。

### 3.1 炎症

炎症已被公认为是心衰的病理生理学特征<sup>[15]</sup>,在心衰中,各种炎症介质的产生不仅是炎症反应激活的标志,而且可通过各种机制诱导心室收缩功能障碍、心室扩张、心肌细胞肥大和凋亡等,直接作用于心衰的病理生理过程。铁死亡与炎症反应关系密切,在铁死亡的过程中会产生某些过氧化物和花生四烯酸代谢的相关炎症因子。有研究<sup>[16]</sup>发现铁死亡细胞中 PTGS2 基因的表达增加,该基因主要编码环氧合酶 2,后者可加速花生四烯酸的代谢,而脂氧合酶和环氧合酶是参与花生四烯酸代谢的主要工具酶,二者将花生四烯酸分解成白三烯、前列腺素及某些过氧化物;GPX4 对核因子  $\kappa$ B 信号通路进行调控,抑制脂氧合酶,降低 ROS 水平,减轻机体炎症反应<sup>[17]</sup>,一旦 GPX4 缺乏,即可诱发炎症反应<sup>[18]</sup>。既往研究<sup>[15]</sup>已证实上述炎症反应及产生的炎症因子同样参与了心衰的发生和发展,故可证明铁死亡与心衰密切相关。

### 3.2 心脏毒性损害

肿瘤治疗相关的心血管损害可累及心脏和血管的结构及功能,最终导致心衰,由其引起的心肌功能障碍和心衰常被称为肿瘤治疗的心脏毒性,如阿霉素心肌病。Fang 等<sup>[19]</sup>在国际上率先揭示铁死亡是防控心脏疾病的有效措施。该研究团队构建了阿霉素诱导的小鼠心肌病模型,其心肌细胞表现出典型的铁死亡特征,加入铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 (Fer-1) 后能减轻其诱导的心肌病,证实铁死亡抑制剂显著提高了心衰后小鼠的存活率;通过 RNA 测序分析来确定治疗组和对照组小鼠心脏中差异表达的基因,发现血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) (血红素分解代谢过程中的限速酶)显著上调;进一步揭示,阿霉素是通过核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 来介导 HO-1 的上调,而 HO-1

的激活介导血红素中铁离子的释放,随后心肌细胞由于铁负荷而诱发铁死亡,最终导致心衰;最后又通过线粒体抗氧化剂和铁螯合剂证实铁死亡在阿霉素导致的心肌病中的重要作用是通过 Nrf2/HO-1 通路实现的。在随后的研究中,Fang 等<sup>[20]</sup>还发现在心肌细胞 FTH 基因敲除的小鼠中,ROS 的产生会增加,并增加对铁负荷相关的铁死亡和心肌病的易感性。铁死亡抑制剂 Fer-1 能有效地抑制心肌细胞中与心衰相关基因的表达。

### 3.3 心肌肥厚及纤维化

心衰是多种心血管疾病的终末阶段,而心肌肥厚则是其重要节点。如何有效地抑制病理性心肌肥厚在其防治过程中有着不可替代的作用。Wang 等<sup>[21]</sup>的研究表明,MAP3K 家族成员混合谱系激酶 3 在压力负荷诱导的小鼠心肌肥厚模型中表达显著升高,后续研究发现混合谱系激酶 3 能通过 JNK/p53 信号通路调节氧化应激反应诱发的铁死亡,可加重心肌肥厚,miR-351 可与混合谱系激酶 3 直接作用抑制铁死亡的发生,从而在心肌肥厚中发挥保护作用。Beclin1 又称 BECN1,为酵母自噬基因 Atg6/Vps30 的同源基因,是自噬过程中必不可少的分子。Yin 等<sup>[22]</sup>发现 Beclin1 单倍量不足的小鼠能抵抗低温诱导的心肌肥厚,研究者分别通过体内和体外实验对其具体机制进行探索,发现 Beclin1 单倍剂量不足以下调铁蛋白,上调 SLC7A11 (FLT1 的亚基)和 GPX4 吞噬核受体共激活因子 4,增加的核受体共激活因子 4 加剧铁蓄积和脂质过氧化,促进铁死亡的发生,加重心肌肥厚程度,最终导致心衰。

心肌缺血再灌注后会导致心肌纤维化以及心功能下降,最终导致心衰,铁死亡也参与了该过程。Nishizawa 等<sup>[23]</sup>证实铁死亡参与心肌缺血再灌注的病理生理过程,发现血红素和铁代谢的调节剂通过抑制一系列保护性的基因(包括 HO-1、铁蛋白重链 1 和轻链 1 等)促进铁死亡的发生,加重心肌纤维化。Baba 等<sup>[24]</sup>为评估缺血再灌注后心脏中的铁积累水平,通过结扎冠状动脉左前降支制备小鼠模型,发现损伤 30 min 后铁蛋白沿心肌瘢痕区积聚,铁积累诱导心肌细胞死亡并加重心肌纤维化,该过程可能主要受转铁蛋白受体 1 调节。Li 等<sup>[25]</sup>的研究发现,事先运用铁死亡抑制剂 Fer-1 腹腔注射能明显减轻大鼠心肌损伤程度;且大鼠心肌发生损伤后,其心肌组织中 ACSL4 蛋白的表达水平升高,而给予 Fer-1 的实验组小鼠的 ACSL4 蛋白表达水平明显低于对照组。注射 Fer-1 的大鼠外周血中 ROS 和 ACSL4 水平均降低,由此推测铁死亡可能通过上调 ACSL4 水平激活内质网应激途

径并产生大量 ROS,加重心肌纤维化,最终导致心衰。

## 4 总结

近年来,在不同心脏疾病的患者中,铁死亡起重要作用。铁死亡作为一种存在于多种疾病病理生理过程中的细胞死亡方式,倍受研究者的关注。许多研究表明,抑制心肌细胞的铁死亡可预防心血管疾病的发生。但目前针对铁死亡与心衰的研究较少,其具体作用机制和相关的信号通路仍不明确,仍有许多问题亟待解决。因此,探究铁死亡的发生机制将为心衰防治提供新的靶点。

## 参考文献

- [1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] 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.
- [3] Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 135-147.
- [4] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [5] Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(9): 1398-1409.
- [6] Lei P, Bai T, Sun Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.
- [7] 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.
- [8] Magtanong L, Ko PJ, Dixon SJ. Emerging roles for lipids in non-apoptotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(7): 1099-1109.
- [9] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [10] Golej DL, Askari B, Kramer F, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4 modulates prostaglandin E<sub>2</sub> release from human arterial smooth muscle cells [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(4): 782-793.
- [11] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [12] Feng H, Stockwell BR. Unsolved mysteries: how does lipid peroxidation cause ferroptosis? [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203.
- [13] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [14] Moe GW, Marín-García J. Role of cell death in the progression of heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(2): 157-167.
- [15] Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11): 1324-1340.
- [16] Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 478-490.
- [17] Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 449.

(下转第 449 页)

- microvascular obstruction on cardiac mechanics in reperfusion injury: a speckle-tracking echocardiographic study [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29 (10): 973-982.
- [38] 王西, 王萍. 心肌梗死再灌注治疗后发生心肌内出血的机制研究和防治进展 [J]. *心脏杂志*, 2021, 33 (5): 548-552.
- [39] Marc MC, Iancu AC, Bălănescu Ș, et al. Microvascular obstruction in acute myocardial infarction: an old and unsolved mystery [J]. *Med Pharm Rep*, 2019, 92 (3): 216-219.
- [40] 邱妍妍, 郭继鸿. 心肌内出血及其临床意义 [J]. *临床心电学杂志*, 2021, 30 (4): 305-310.
- [41] Zhang CX, Cheng Y, Liu DZ, et al. Mitochondria-targeted cyclosporin A delivery system to treat myocardial ischemia reperfusion injury of rats [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17 (1): 18.
- [42] Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116 (4): 787-805.
- [43] Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (3): 156-167.
- [44] Behrouzi B, Weyers JJ, Qi X, et al. Action of iron chelator on intramyocardial hemorrhage and cardiac remodeling following acute myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115 (3): 24.
- [45] Hwang JW, Park JH, Park BW, et al. Histochrome attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis-induced cardiomyocyte death [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (10): 1624.
- [46] Xu Z, Chen W, Zhang R, et al. Human recombinant apyrase therapy protects against myocardial ischemia/reperfusion injury and preserves left ventricular systolic function in rats, as evaluated by 7T cardiovascular magnetic resonance imaging [J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21 (6): 647-659.
- [47] Rout A, Tantry US, Novakovic M, et al. Targeted pharmacotherapy for ischemia reperfusion injury in acute myocardial infarction [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21 (15): 1851-1865.
- [48] Bulluck H, Chan MHH, Bryant JA, et al. Platelet inhibition to target reperfusion injury trial: rationale and study design [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42 (1): 5-12.
- [49] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 91.
- [50] Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, et al. Left ventricular functional recovery of infarcted and remote myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction (METOCARD-CNIC randomized clinical trial substudy) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, 22 (1): 44.

收稿日期: 2022-01-13

(上接第 434 页)

- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Wang J, 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.
- [22] Yin Z, Ding G, Chen X, et al. Beclin1 haploinsufficiency rescues low ambient temperature-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through inhibition of ferroptosis and mitochondrial injury [J]. *Metabolism*, 2020, 113: 154397.
- [23] Nishizawa H, Matsumoto M, Shindo T, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1 [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (1): 69-82.
- [24] Baba Y, Higa JK, Shimada BK, 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.
- [25] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (6): 2293-2304.

收稿日期: 2021-09-14