

铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用及靶向治疗研究进展

彭石¹ 马茜钰¹ 张丹¹ 张兆元¹ 张锦²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心内科 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 铁死亡在缺血再灌注损伤相关的细胞死亡中起着重要作用。近年来, 铁死亡在各种器官组织的缺血再灌注损伤中的研究取得了很大进展。现归纳总结铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制和靶向治疗进展。

【关键词】 铁死亡; 心肌缺血再灌注损伤; 靶向治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.04.017

Role and Targeted Treatment of Ferroptosis in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

PENG Shi¹, MA Qianyu¹, ZHANG Dan¹, ZHANG Zhaoyuan¹, ZHANG Jin²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Ferroptosis play a prominent role in cell death associated with ischemia reperfusion injury. In recent years, great progress has been made in applying ferroptosis in ischemia reperfusion injury in various organs and tissues. The present review provides the mechanism and targeted treatment of ferroptosis from the perspective of myocardial ischemia reperfusion injury.

【Key words】 Ferroptosis; Myocardial ischemia reperfusion injury; Targeted treatment

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 是缺血性心脏疾病在恢复血供后需面对的问题之一, 钙超载、氧化应激和线粒体功能障碍等多种病理机制参与 MIRI 的发生发展。铁死亡是铁离子依赖的, 以脂质过氧化为特征的新型程序性细胞死亡, 已被证明在 MIRI 过程中起重要作用, 对铁死亡作用机制的研究和铁死亡调节剂的开发成为了治疗 MIRI 的新靶点。

1 铁死亡的分子机制

1.1 铁代谢与铁死亡

铁是细胞内各种生化过程中不可或缺的辅助因子, 维持铁代谢的稳态对细胞生存至关重要。细胞内铁离子的运输和储存受到严格管控, 循环中三价铁与转铁蛋白结合, 通过转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1) 介导的内吞作用摄入细胞, 随即被金属还原酶前列腺六次跨膜蛋白 3 还原为二价铁, 再经二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1,

DMT1) 将其由内体转入细胞质内。细胞内的二价铁或以非活性形式储存于铁蛋白中, 或构成不稳定铁池 (labile iron pool, LIP), 或氧化为三价铁后由膜铁转运蛋白 1 泵出细胞。铁代谢的失衡将会导致细胞内铁累积, 铁的化学反应性及其通过芬顿反应产生羟自由基的能力, 增加了细胞对铁死亡的敏感性^[1]。

铁调节蛋白 (iron regulatory protein, IRP) 可依据体内和细胞中的铁水平与靶基因 mRNA 上的铁反应元件 (iron responsive element, IRE) 结合调控参与铁代谢基因的表达, 维持铁稳态。IRP 与 IRE 结合产生的效应取决于 IRE 的位置, 当 IRE 位于靶基因 mRNA 的 3' UTR 中时, 与 IRP 结合可稳定如 TfR1 和 DMT1 等靶基因; 当 IRE 位于靶基因 mRNA 的 5' UTR 中时, 与 IRP 结合则会抑制如膜铁转运蛋白 1 和铁蛋白等靶基因的翻译^[2]。

选择性自噬货物受体核受体共激活因子 4 的表达受亚铁含量的负调节, 其介导的铁蛋白降解是维持细

胞内铁稳态的重要过程。铁蛋白自噬的过度激活可导致细胞内铁超载,增加细胞对铁死亡的敏感性^[3]。

线粒体铁蛋白(mitochondrial ferritin, FTMT)是一种定位于线粒体的铁蛋白,在睾丸、心脏和大脑等具有活跃呼吸活动的细胞中表达,在肝脏和脾脏中不表达,提示 FTMT 与细胞氧化代谢活动有关,而与铁储存无关,可能通过调节线粒体 LIP 与胞质 LIP 之间的平衡,保护线粒体免受铁死亡引起的氧化损伤,FTMT 过表达能保护果蝇神经元细胞免受铁死亡损伤^[4]。

1.2 脂质过氧化与铁死亡

生物膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)受到活性氧攻击时诱导脂质过氧化物的发生,磷脂膜不饱和程度越高越易受到活性氧的攻击。PUFA 在活性氧的作用下生成磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide, PLOOH),PLOOH 得不到及时清除而累积时,可与活性铁反应,生成烷氧自由基和过氧自由基,导致脂质过氧化级联放大,产生大量具有细胞毒性的 4-羟基壬烯酸和丙二醛,破坏膜结构、蛋白质和 DNA。依据活性氧的来源可将脂质过氧化分为非酶促氧化和酶促氧化两种。非酶促氧化由芬顿反应介导,酶促氧化主要由脂氧合酶和细胞色素 P450 氧化还原酶介导。脂氧合酶可通过对 PUFA 或含有 PUFA 的脂质的氧化作用推动铁死亡的发生发展。P450 氧化还原酶能将还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸提供的电子传递给下游的电子受体,剥夺 PUFA 中的氢或将三价铁还原为二价铁,促进脂质过氧化^[2]。

长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 可催化长链 PUFA 与辅酶 A 连接生成相应的脂酰辅酶 A,合成含有较多 PUFA 的膜磷脂,敲除 ACSL4 对谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失活引起的铁死亡具有显著的抑制作用^[5]。

胱氨酸谷氨酸反向转运体轻链 xCT/谷胱甘肽(glutathione, GSH)/GPX4 系统是细胞内重要的抗氧化系统,通过维持细胞内限速底物 GSH 含量,保证 GPX4 活性,发挥抗脂质过氧化作用。xCT 把胱氨酸转入细胞,将其还原为半胱氨酸后用于 GSH 的合成。GSH 直接影响 GPX4 的活性。GPX4 不但限制活性氧的生成,还能催化 PLOOH 向磷脂氢氧化物转化,发挥抗氧化作用。当 xCT/GSH/GPX4 系统失衡,GPX4 活性下降或表达缺失时,脂质过氧化加重,诱导铁死亡发生^[6]。

此外,细胞中还存在独立于 xCT/GSH/GPX4 系统的酶和因子。铁死亡抑制蛋白 1 和二氢乳清酸脱氢酶分别位于细胞膜和线粒体内膜上,能将泛醌还原为二氢泛醌,抑制脂质过氧化和铁死亡。三磷酸鸟苷环化

水解酶 1 的代谢产物四氢生物喋呤不但参与泛醌合成,还可作为自由基捕获抗氧化剂,增强磷脂对氧化应激的抵抗性^[2]。

核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是铁死亡的负性调节因子,在细胞核中通过靶向抗氧化反应元件激活抗氧化应激基因的转录,维持代谢和氧化还原稳态。半胱氨酸连接酶和 xCT 等许多调控铁死亡的关键成分基因均是 Nrf2 的靶基因。敲除 Nrf2 后增加了细胞对铁死亡的敏感性^[7]。此外, Nrf2 还能通过参与铁代谢基因转录、促进铁储存和激活自噬蛋白等机制影响细胞内铁稳态^[8]。

铁稳态和脂质过氧化是铁死亡发生的分子机制(图 1),抗氧化系统的失衡以及随后的活性氧和脂质过氧化物的积累是铁死亡的生化特征。

2 铁死亡在 MIRI 中的病理机制

血运重建是目前临床上治疗缺血性心肌病的主要措施, MIRI 的存在使得治疗获益降低。氧化应激、炎症反应、钙超载以及能量代谢障碍等多种病理机制参与了 MIRI 的发生发展过程,诱发坏死、凋亡等多种类型的细胞死亡。缺血再灌注损伤的细胞中可见到铁沉积以及大量活性氧和脂质过氧化物的堆积,提示铁死亡也参与了缺血再灌注损伤^[9]。

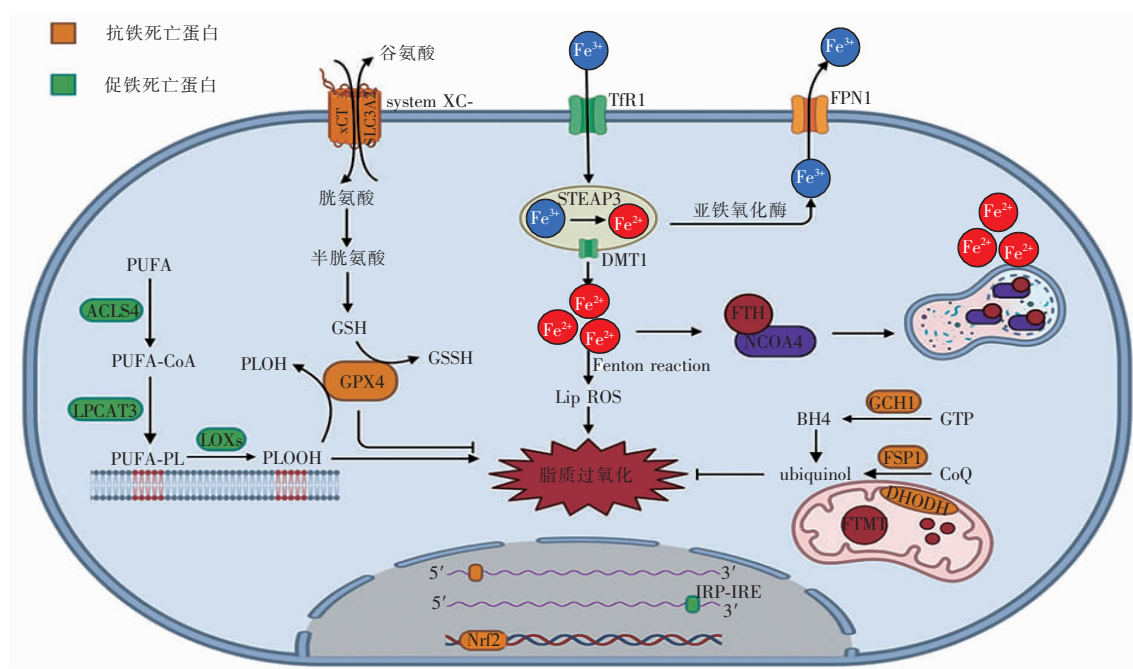
如前所述,铁代谢紊乱和脂质过氧化是铁死亡发生的基础机制。铁超载时,芬顿反应促进活性氧的生成,加剧脂质过氧化反应,导致细胞器损伤和细胞死亡。在对心肌梗死患者血运重建治疗后行磁共振成像检查和小鼠缺血再灌注模型中均证明了损伤心肌内存在高浓度的铁^[10]。在氧化应激期间,铁蛋白转录和表达增加,通过储铁功能减少游离亚铁,减轻损伤。铁蛋白缺失的心肌细胞不仅出现铁代谢失衡,还降低了 xCT 的表达,使得 GSH 合成减少,显著增加了铁死亡的敏感性^[11]。

PLOOH 依赖 xCT/GSH/GPX4 系统的及时清除以阻止脂质过氧化的级联放大。然而心肌缺血时, GSH 代谢途径受到抑制, GPX4 转录表达下调^[12];血供恢复后,心肌组织中 ACSL4 蛋白水平随着再灌注时间的延长而升高, PUFA 合成增加,低水平的 GPX4 无法清除氧化应激作用下堆积的脂质过氧化物^[13]。

此外,铁死亡通过影响线粒体功能、内质网应激、炎症反应和自噬等多种途径参与缺血再灌注损伤中的细胞死亡。线粒体作为细胞能量代谢的中心,是铁死亡脂质过氧化损伤的主要对象。活性氧不仅攻击线粒体膜,还能与线粒体中的铁反应,生成大量羟自由基,导致线粒体膜电位去极化、膜通透性孔开放、线

粒体结构和功能破坏^[14]。MIRI 期间铁死亡可通过脂质活性氧、未折叠蛋白质反应和激活转录活化因子 4-C/EBP 同源蛋白途径触发内质网应激,内质网应激破坏细胞中的钙平衡,进一步引起线粒体钙超载,增加活性氧的生成^[15]。缺血心肌可释放损伤相关分子模式,通过 Toll 样受体 4/TIR 结构域的接头分子/I 型干扰素通路促进中性粒细胞募集及黏附,再灌注时激活炎症级联反应,加重组织损伤。当抑制铁死亡或破坏

Toll 样受体 4/TIR 结构域的接头分子信号时,中性粒细胞则无法黏附^[16]。自噬与铁死亡拥有许多共同调控的基因和信号通路,相互作用关系复杂,现有的研究结论不一,二者既可相互促进,也可相互拮抗,甚至相互独立。MIRI 中自噬可促进铁死亡的发生发展,可能与自噬激活时铁蛋白的降解和脂质过氧化反应加剧有关。敲除自噬相关基因或运用巴弗洛霉素 A1 和氯喹等自噬抑制剂均能显著抑制铁死亡^[17]。



注:system Xc-,胱氨酸/谷氨酸反向转运体;SLC3A2,溶质载体家族3成员2;FPN1,膜铁转运蛋白1;PUFA-CoA,多不饱和脂肪酸脂酰辅酶A;PUFA-PL,多不饱和脂肪酸磷脂;PLOH,磷脂氢氧化物;LPCAT3,溶血卵磷脂胆碱酰基转移酶3;LOXs,脂氧合酶;GSSH,氧化型谷胱甘肽;STEAP3,前列腺六次跨膜蛋白3;Fenton reaction,芬顿反应;Lip ROS,脂质活性氧;FTH,铁蛋白重链;NCOA4,核受体共激活因子4;GTP,三磷酸鸟苷;GCH1,三磷酸鸟苷环化水解酶1;BH4,四氢生物喋呤;ubiquinol,二氢泛醌;FSP1,铁死亡抑制蛋白1;CoQ,辅酶Q;DHODH,二氢乳清酸脱氢酶。

图1 铁死亡的分子机制

3 MIRI 铁死亡的靶向治疗

3.1 靶向铁代谢的药物

去铁胺属于铁螯合剂,可与细胞中的游离亚铁结合,调节铁含量,减轻脂质过氧化反应,抑制铁死亡的发生,对 MIRI 发挥保护作用。在经皮冠状动脉介入治疗再灌注前,静脉输注去铁胺可迅速降低心肌梗死患者的氧化应激水平,但对梗死面积无明显改善。然而去铁胺对线粒体铁的亲和性较差,水溶性强,具有一定的肾毒性,这限制了去铁胺的临床应用。另一种铁螯合剂右雷佐生可抑制铁死亡,已被批准用于预防阿霉素诱导的心肌病,但对 MIRI 的保护作用尚存争议^[18]。

铁抑素-1 是人工合成的铁死亡小分子抑制剂,可与铁形成复合物,降低细胞内不稳定的亚铁水平,减少脂膜过氧化损伤,减轻 MIRI^[19]。铁抑素-1 还能通

过抑制铁死亡,改善小鼠 MIRI 引起的心力衰竭^[20]。

花青素-3-葡萄糖苷(cyanidin-3-glucoside, C3G)属于花青素家族中的一员,广泛分布于深色水果蔬菜中。C3G 能减轻氧化应激和亚铁含量,有效抑制体内铁死亡,减轻 MIRI,缩小心肌梗死面积。其机制可能是下调 TFR1 表达,减少铁摄入,上调铁蛋白表达,促进铁储存,同时抑制自噬,恢复细胞抗氧化系统平衡^[21]。具有多种生物活性的多酚白藜芦醇与 C3G 作用相似,能降低氧化应激水平和亚铁含量抑制氧糖剥夺/复氧模型中 H9c2 细胞的铁死亡,还可通过调节特异性去泛素化酶 19 介导的自噬途径抑制铁死亡^[22]。

3.2 靶向脂质过氧化的药物

铁调素是肝细胞合成的铁稳态调节因子,在巨噬细胞、胆管上皮细胞、远端肾单位和心脏中均有表达。铁调素在心脏中的表达受缺氧和炎症反应调节,心肌

梗死发生后,铁调素表达显著增加,调控细胞内铁蛋白和亚铁的水平,限制梗死面积的扩大。在离体大鼠心肌缺血再灌注模型中,铁调素处理组可见到氮氧化物生成减少,表明其可通过对抗氧化应激发挥保护作用^[23]。

维持线粒体正常的结构和功能是保证细胞活力的关键。在阿霉素诱导的小鼠心肌细胞铁死亡中,线粒体靶向超氧化物清除剂 MitoTEMPO 能有效清除线粒体的脂质过氧化,抑制铁死亡。在小鼠 MIRI 中 MitoTEMPO 也能显著减轻线粒体损伤,减少细胞死亡和心功能障碍。而非靶向抗氧化剂不具心脏保护作用^[20]。铁死亡小分子抑制剂 Liproxstatin-1 能降低线粒体膜电压依赖性阴离子通道 1 水平,减轻线粒体脂质过氧化损伤,同时恢复 GPX4 及 GSH 的表达,促进 MIRI 中的细胞存活^[14]。

黄芩素是从黄芩中提取的黄酮类物质,对缺血再灌注损伤的心肌具有保护作用,作用机制涉及介导磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶/内皮型一氧化氮合酶通路保护血管内皮细胞,激活磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶通路抑制炎症和心肌细胞凋亡,抑制线粒体损伤介导的细胞凋亡等。黄芩素不仅减少 GSH 消耗,抑制 GPX4 降解,增加细胞抗脂质过氧化能力,还可通过抑制 ACSL4 减少 PUFA 生成,对抗铁死亡,保护心脏^[24]。

3.3 潜在作用靶点

3.3.1 自噬

自噬是细胞内物质周转的保守过程。在心肌缺血期,自噬激活能及时提供营养物质和能量补偿,再灌注期适度自噬可有效清除损伤细胞器或蛋白质,降低活性氧伤害,而过度自噬则会导致细胞的过度分解和死亡。如前所述,MIRI 中自噬与铁死亡相互促进,C3G 和白藜芦醇作用机制的研究也证明了调控自噬依赖的铁死亡是减轻 MIRI 的可行方案。

胚胎致死性异常视觉样蛋白 1 (embryonic lethal-abnormal vision like protein 1, ELAVL1) 参与血管生成和凋亡等细胞过程,因在糖尿病心脏病中发现敲除该基因后能减轻心肌梗死期间的炎症反应,推测其对心脏具有保护作用。小鼠发生 MIRI 期间,ELAVL1 的转录被叉头框蛋白 C1 激活,结合并稳定 Beclin-1 mRNA,当敲除 ELAVL1 基因后,铁死亡和自噬过程受到抑制,MIRI 减轻。增强自噬可逆转 ELAVL1 基因敲除对铁死亡和 MIRI 的影响。抑制 ELAVL1 介导的自噬性铁死亡可能是治疗 MIRI 的新靶点^[17]。

3.3.2 FTMT

FTMT 的生理作用尚不明确,可能与调控细胞局

部铁稳态有关。FTMT 过表达不仅能对抗铁死亡诱导剂 Erastin 诱导的铁死亡,还因与重链铁蛋白高度同源,可能通过核受体共激活因子 4 介导的铁蛋白自噬调节铁死亡^[25]。以 FTMT 为靶点调节铁死亡减轻 MIRI 还有待研究证明,但 FTMT 在脑缺血再灌注损伤^[26]、阿霉素介导的心肌病^[27]以及心肌急性心力衰竭运动损伤^[28]中的保护作用已得到相关研究证实。

3.3.3 生物钟基因

昼夜节律是指机体各种生命活动以 24 h 为周期的节律性变化。昼夜节律不仅与急性心肌梗死的发病和预后相关,还影响心肌对缺血再灌注损伤的耐受。生物钟基因组成昼夜节律反馈环路,Rev-erb α 和 PER2 等生物钟基因表达变化已被证明参与 MIRI。研究发现癌细胞系中生物钟基因 ARNTL/BMAL1 表达水平降低,阻断了缺氧诱导因子 1 α 依赖的脂肪酸摄取过程,脂质过氧化加重,促进细胞发生铁死亡。由于 ARNTL/BMAL1 的下调是由货物受体 p62 介导的选择性自噬引起的,故该过程被称为时钟自噬^[29]。当给予节律调节剂 SR8278 或自噬抑制剂氯喹等恢复 ARNTL/BMAL1 表达后,铁死亡受限。时钟自噬信号通路已在后续的动物体内实验中得到证实,为合理利用生物钟基因调节铁死亡防治 MIRI 提供了新的视角。但时钟自噬是否同样存在于心肌细胞中,以及生物钟基因在 MIRI 铁死亡过程中扮演怎样的角色还有待深入探讨。

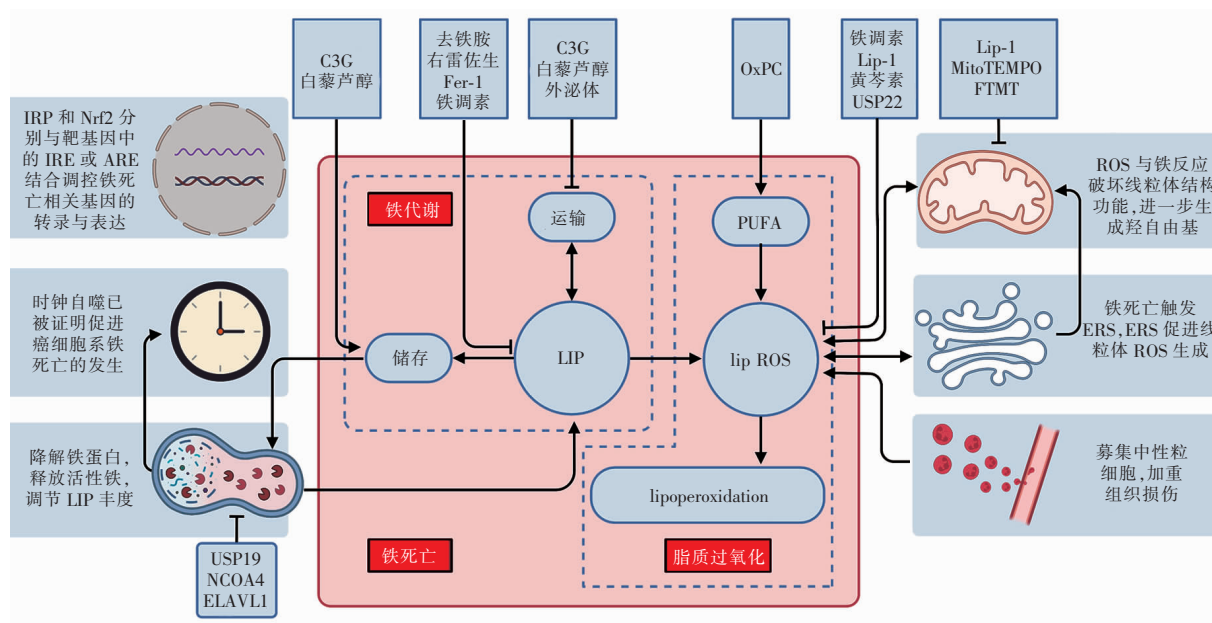
3.3.4 其他

磷脂酰胆碱是生物膜和脂蛋白上的主要脂质成分,心肌缺血再灌注时被活性氧催化为氧化磷脂酰胆碱,氧化磷脂酰胆碱可诱导铁死亡加重 MIRI。干预氧化磷脂酰胆碱是减轻 MIRI 期间铁死亡的潜在靶点^[30]。

特异性去泛素化酶 22 过表达时可上调 GSH 水平,减少活性氧、脂质过氧化和铁的堆积,增强心肌细胞活力,还可通过 SIRT1/xCT 途径减轻铁死亡诱导的 MIRI^[31]。特异性去泛素化酶 22 还可能存在其他作用途径,针对特异性去泛素化酶 22 保护缺血再灌注心肌值得继续探索。

外泌体来源广泛,是细胞分泌的含有多重非编码 RNA、蛋白质和脂质等活性物质的小膜泡。人骨髓间充质干细胞来源的外泌体中高度表达 miR-23a-3p,可通过靶向 DMT1 抑制细胞铁死亡,改善心肌梗死^[32]。

鉴于铁死亡在 MIRI 中的重要作用,以铁死亡为靶点开发铁死亡调节剂防治 MIRI 的策略具有广阔前景(图 2)。



注: Fer-1, 铁调素-1; OxPC, 氧化磷脂酰胆碱; Lip-1, Liproxstatin-1; USP22, 特异性去泛素化酶 22; ARE, 抗氧化反应元件; ROS, 活性氧; ERS, 内质网应激; lipoperoxidation, 脂质过氧化; USP19, 特异性去泛素化酶 19; NCOA4, 核受体共激活因子 4。

图 2 MIRI 中铁死亡的调节靶点和药物

4 小结

尽管铁死亡在 MIRI 中的研究取得了相当的进展, 但要以铁死亡作为 MIRI 治疗的靶点还面临着许多挑战: (1) 铁是正常生命活动的重要元素, 如何增强铁螯合剂的安全性; (2) 抑制 ACSL4 和脂氧合酶等生物酶的促脂质过氧化作用时, 怎样避免影响它们在其他组织中的作用; (3) MIRI 具有一定的干预时间窗, 铁死亡靶向治疗能否及时起效。铁死亡的发生发展涉及多种细胞器功能和病理生理过程, 增加了作用靶点的选择难度和铁死亡抑制剂治疗效果的复杂性。相信随着未来对 MIRI 中铁死亡作用机制研究的加深, 铁死亡靶向治疗将成为防治 MIRI 的新思路。

参考文献

- [1] Zhou Y, Que KT, Zhang Z, et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 pathway[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 4012-4022.
- [2] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [3] Bellelli R, Federico G, Matte' A, et al. NCOA4 deficiency impairs systemic iron homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(3): 411-421.
- [4] Wang YQ, Chang SY, Wu Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 308.
- [5] Doll S, Proneth B, Tyurin A, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [6] 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.
- [7] Liu Z, Lv X, Song E, et al. Fostered Nrf2 expression antagonizes iron overload

- and glutathione depletion to promote resistance of neuron-like cells to ferroptosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 407: 115241.
- [8] Kerins MJ, Ooi A. The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1756-1773.
- [9] 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(22): 2974-2987.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Park TJ, Park JH, Lee GS, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 835.
- [13] Tang LJ, Luo XJ, 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.
- [14] Feng Y, Madungwe NB, Imam Aliagan AD, et al. Liproxstatin-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.
- [15] Li W, Li W, Leng Y, et al. Ferroptosis is involved in diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(2): 210-225.
- [16] 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.
- [17] Chen HY, Xiao ZZ, Ling X, et al. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXO1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 14.

(下转第 384 页)

彩显像等主观性较大的指标,难于保证其重复性,且在长达数小时的测量过程中患者的全身状况、心率、心功能等均会发生改变,这显然会影响结果判断,造成误差^[6]。其他如心导管压力检测虽可评价同步性,但无法获得电-机械耦联的信息,只可作为基础研究的辅助指标之一。因此使用以上方法所进行的研究,无法准确描述心脏电-机械耦联现象及其变化规律,不能建立心脏电机械同步耦联的数量关系的模型,也不能为 CRT 优化算法的应用提供理论基础。值得提出的是电活动及机械运动的耦联关系的测量并不能完全保证电活动时间与机械活动时间是在同一个心动周期内,这是本研究最大的缺点。

本研究为心力衰竭患者 CRT 优化新算法提供了理论依据,是对心脏电-机械耦联现象新的补充。然而,由该理论形成的 CRT 快速优化新算法的应用目前仅为单中心研究,亟需进一步的前瞻性大样本的多中心研究。

参 考 文 献

- [1] Normand C, Dickstein K. Guideline recommendations for cardiac resynchronization therapy evolve but does clinical practice match the pace? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(4): 778-779.
- [2] 刘汉雄,蔡琳,邓晓奇,等. 心脏再同步化治疗快速优化新算法[J]. *中华心律失常学杂志*, 2013, 17(4): 275-279.
- [3] Wang H, Deng X, Li J, et al. A simplified method for determination of the optimal atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 1239-1241.
- [4] Gold MR, Yu Y, Singh JP, et al. Effect of interventricular electrical delay on atrioventricular optimization for cardiac resynchronization therapy [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(8): e006055.
- [5] Donal E, Galli E, Cosyns B. Twenty years after starting cardiac resynchronization therapy, do we understand the electromechanical coupling? [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(3): 257-259.
- [6] Payne JE, Gold MR. Optimization of cardiac resynchronization therapy: should perioperative hemodynamic measurements be routine? [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(9): 1026-1102.

收稿日期: 2021-06-23

(上接第 361 页)

- [18] Kamat P, Vandenbergh S, Christen S, et al. Dexrazoxane shows no protective effect in the acute phase of reperfusion during myocardial infarction in pigs[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168541.
- [19] Miotto G, Rossetto M, di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1[J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101328.
- [20] 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.
- [21] Shan X, Lv ZY, Yin MJ, et al. The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8880141.
- [22] Li T, Tan Y, Ouyang S, et al. Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis[J]. *Gene*, 2022, 808: 145968.
- [23] Bayraktar A, Erbaş D, Akarca Dizakar SÖ, et al. The effect of hepcidin on cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *J Invest Surg*, 2020, 33(9): 813-821.
- [24] Fan Z, Cai L, Wang S, et al. Baicalin prevents myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ACSL4 mediated ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 628988.
- [25] Fuhrmann DC, Mondorf A, Beifuß J, et al. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101670.
- [26] Wang P, Cui Y, Ren Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 447.
- [27] Maccarinelli F, Gammella E, Asperti M, et al. Mice lacking mitochondrial ferritin are more sensitive to doxorubicin-mediated cardiotoxicity [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(8): 859-869.
- [28] Wu W, Chang S, Wu Q, et al. Mitochondrial ferritin protects the murine myocardium from acute exhaustive exercise injury[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(11): e2475.
- [29] Liu J, Yang M, Kang R, et al. Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 2033-2035.
- [30] Stamenkovic A, O'Hara KA, Nelson DC, et al. Oxidized phosphatidylcholines trigger ferroptosis in cardiomyocytes during ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(3): H1170-H1184.
- [31] Ma S, Sun L, Wu W, et al. USP22 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the SIRT1-p53/SLC7A11-dependent inhibition of ferroptosis-induced cardiomyocyte death[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 551318.
- [32] Song Y, Wang B, Zhu X, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(1): 51-64.

收稿日期: 2021-11-16