

心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的调控机制研究进展

叶宇恒 钱玲玲 王如兴 李库林

(南京医科大学附属无锡医院 无锡市人民医院心内科, 江苏 无锡 214023)

【摘要】 心肌缺血再灌注损伤是一种涉及多种细胞病理生理过程及细胞信号通路的现象,常发生于冠心病和心搏骤停复苏等心血管不良事件后。铁死亡是一种由铁参与的细胞脂质过氧化物积累,抗脂质过氧化物活性减退导致的程序性细胞死亡方式。近年研究表明,铁死亡与心肌缺血再灌注损伤密切相关,氧化还原失衡、脂质过氧化和内质网应激等多种细胞事件参与了铁死亡的调控。现主要概述心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的机制及相关治疗新思路。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤;铁死亡;谷胱甘肽过氧化物酶 4

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.008

Regulatory Mechanisms of Ferroptosis in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

YE Yuheng, QIAN Lingling, WANG Ruxing, LI Kulin

(Department of Cardiology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China)

【Abstract】 Myocardial ischemia reperfusion injury is a phenomenon involving varieties of cellular pathophysiological processes and cellular signaling pathways, which often occurs after cardiovascular adverse events like coronary heart disease and resuscitation of cardiac arrest. Ferroptosis is a programmed cell death mode caused by the accumulation of cellular lipid peroxides and the decrease in activity of anti lipid peroxides, which is involved in iron. Recent studies show that ferroptosis is closely related to myocardial ischemia reperfusion injury. Cell events, such as redox imbalance, lipid peroxidation and endoplasmic reticulum stress, participate in the regulation of ferroptosis. This article reviews the mechanisms of ferroptosis in myocardial ischemia reperfusion injury and related new horizons for cardiac treatment.

【Key words】 Myocardial ischemia reperfusion injury; Ferroptosis; Glutathione peroxidase 4

心血管疾病是导致人类死亡和残疾的主要疾病,缺血性心脏病是其中主要类型之一且严重危害人类健康^[1]。缺血性心脏病可因冠状动脉血供减少而导致心肌细胞死亡、心脏结构功能障碍和不良重构^[2]。既往研究表明,恢复冠状动脉血供是减少心肌梗死面积并改善患者临床预后的有效治疗措施。但近年来,学者们^[3]发现恢复冠状动脉血供能诱导心肌细胞死亡,造成心肌损伤,降低恢复冠状动脉血供给患者带来的临床收益。这种心肌缺血后恢复心脏冠状动脉血供造成的心肌损伤被称为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)。有证据^[4]表明, MIRI 发生时,心肌细胞内活性氧生成增多,细胞脂质过氧化物累积,进而导致细胞发生铁死亡。

1 铁死亡及其调控

铁死亡是一种由铁参与的脂质过氧化物积累导

致的非凋亡性程序性细胞死亡。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPx4) 能以谷胱甘肽为原料,通过还原脂质过氧化物来中和脂质过氧化物对细胞造成的毒性。胱氨酸/谷胱甘肽逆转运体 (the cystine/glutamate antiporter system X_c^- , system X_c^-) 可向胞内转运胱氨酸,从而提供谷胱甘肽的合成原料,其由轻链氨基酸转运蛋白和重链溶质载体家族 3 成员 2 蛋白构成,其中轻链是该转运系统活性的主要部分,由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 基因编码^[5]。研究证实, GPx4 和 system X_c^- 的活性降低可导致脂质过氧化物的积累,促使细胞发生铁死亡。此外,由核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导的铁自噬可导致细胞内铁超载,进而通过芬顿反应产生氧自由基,导致细胞发生铁死亡^[6-7] (见图 1)。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770331)

通信作者:李库林, E-mail: liyantong2002@126.com

(arachidonic acid, AA) 等不饱和脂肪酸可在 ACSL4 的作用下转化为 AA-辅酶 A 的形式,随后在溶血卵磷脂酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 的作用下转化为花生四烯酰磷脂酰乙醇胺,随后其在铁以及脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 的作用下转化为脂质过氧化物,诱导铁死亡的发生^[14]。Anthony 等^[15]证实 15-LOX/PE 结合蛋白 1 复合物可使 AA-PE 过氧化,而铁死亡抑制剂-1 可通过结合 15-LOX/PE 结合蛋白 1 复合物来抑制脂质过氧化物的积累。线粒体中富含 LOX, Sun 等^[16]在 MIRI 大鼠模型中发现随着 ACSL4 表达的上调,结合 PE 的不饱和脂肪酸增多,进而在 LPCAT3 和 LOX 作用下生成的脂质过氧化物增多,心肌细胞铁死亡增多,大鼠心功能恶化。Li 等^[17]在糖尿病大鼠模型的基础上给予缺血再灌注干预,与未干预的糖尿病大鼠模型比较,发现大鼠心肌组织中 ACSL4 表达的上调和 GPx4 表达的下降。综上,动物实验证据表明, MIRI 时,上调 ACSL4 的表达可导致结合 PE 的不饱和脂肪酸表达增多,进而在 LPCAT3 和 LOX 作用下转化为脂质过氧化物,促进心肌细胞发生铁死亡。

2.2 基于 Nrf2/抗氧化响应元件的潜在调控机制

Nrf2 在人体包括心脏在内的多种组织中均有表达,其作为重要氧化还原相关转录因子表达水平反映机体氧化应激水平。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 能结合 Nrf2 并促进游离的 Nrf2 泛素化降解。抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 是 Nrf2 结合后转录激活 Nrf2 调控的抗氧化酶表达的元件^[18]。在氧化应激条件下, Nrf2/Keap1 复合物解离, Keap1 对 Nrf2 的泛素化降解作用减弱, Nrf2 入核激活 ARE, 使得血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等抗氧化酶表达上调, 对抗缺血再灌注时大量活性氧生成造成的脂质过氧化^[19]。此外, Nrf2 也可直接调控 GPx4 的表达和谷胱甘肽的生物合成来抑制铁死亡的发生^[20]。敲低 Nrf2 的表达会显著地降低 SLC7A11 基因的表达, 从而降低 system X_c⁻ 的活性, 影响谷胱甘肽的合成。此外 Nrf2 的敲低也会使 GPx4 减少^[21]。Jakobs 等^[22]发现在心肌缺血再灌注发生时, Nrf2 的激活可减轻炎症反应, 促进 SOD 和 HO-1 的表达。而在 MIRI 中, 心肌细胞可通过 Nrf2 的上调诱导 HO-1 的表达, 以抵御脂质过氧化物的积累^[23-24]。Wang 等^[25]在 MIRI 大鼠模型中发现, 通过上调 Nrf2 表达水平可显著改善大鼠心功能, 并抑制心肌铁死亡。

综上所述, Keap1/Nrf2/ARE 系统的激活一方面可

通过上调经典的 HO-1 和 SOD 等抗氧化酶的表达来减少氧自由基的积累, 进而减少脂质过氧化, 从而抑制铁死亡; 另一方面可通过作用于 GPx4, 进而还原脂质过氧化物, 抑制铁死亡并同时上调 SLC7A11 表达水平, 提高 system X_c⁻ 活性, 促进胞内谷胱甘肽的合成, 为 GPx4 还原脂质过氧化物增加原料供应。

2.3 自噬相关的调控机制

ATF4 是内质网应激发生的标志性分子^[26]。有证据^[17]表明, 在 MIRI 中, 脂质过氧化物的堆积可通过诱导 ATF4 表达的上调, 进而使 ATF4 下游内质网应激相关蛋白表达升高, 从而诱导心肌细胞发生铁死亡。Chen 等^[27]观察到 ATF4 的激活可促进 SLC7A11 表达的下降, 使 system X_c⁻ 活性减少, 从而诱导细胞发生铁死亡。Beclin1 是一种自噬相关蛋白。在 MIRI 的缺血阶段, AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 表达增加, 在再灌注阶段, 心肌组织中 Beclin1 显著增加^[28]。近年研究^[29]表明, Beclin1 可在 AMPK 的介导下与 SLC7A11 形成复合物, 使氨基酸转运蛋白的生成减少, 降低 system X_c⁻ 的活性, 从而诱导铁死亡的发生。此外, Beclin1 亦可通过信号转导和转录激活因子 3 信号途径调控下游基因表达, 进而诱导铁死亡的发生^[29]。Yin 等^[30]发现 Beclin1 的减少可促进心肌组织中 SLC7A11 表达的上调, 升高 GPx4 浓度, 减少心肌细胞铁死亡的发生。综上所述, MIRI 时自噬关键基因 ATF4 和 Beclin1 的表达上调可通过作用于 SLC7A11 而降低 system X_c⁻ 的活性, 使胞内谷胱甘肽合成原料减少, 进而促进心肌细胞发生铁死亡, 但其中具体机制仍需进一步探究。

3 MIRI 中可能涉及铁死亡调控的干预措施

目前对于心肌梗死开放再灌注后的长期适应治疗措施中囊括了钙离子拮抗剂、β 受体阻滞剂以及他汀类调脂药物的应用^[31]。有证据^[32]表明, 尼莫地平可显著降低 ATF4 的表达, 并可抑制 AMPK 活化, 降低自噬水平。而 ATF4 和 AMPK 在 system X_c⁻ 的活性以及铁死亡的调控中起重要作用, 因此钙离子拮抗剂可能有潜在的铁死亡调控机制, 从而起到对 MIRI 的治疗作用。肾上腺素能信号通路与自噬密切相关, 异丙肾肾上腺素的干预可上调 Beclin1 蛋白的表达, 促进细胞自噬^[33]。而 β 受体阻滞剂可阻断肾上腺素能信号通路, 因此该类药物在 MIRI 的治疗中可能有通过 Beclin1 分子调控铁死亡的机制。此外, 有研究^[34]发现, 在异丙肾肾上腺素干预的大鼠模型中, 阿托伐他汀可通过抑制铁死亡改善心室重塑。这表明他汀类药物在 MIRI 的治疗中与铁死亡也可能存在潜在的联系, 其机制仍需进一步探索。

4 结论

铁死亡是一种近年来新定义的非凋亡类型程序性细胞死亡,其发生需脂质过氧化和铁的参与。越来越多的研究表明铁死亡与 MIRI 之间存在联系。对铁死亡调控途径的研究有助于学界正确地认识其在心肌缺血再灌注的发生与发展中所扮演的角色。 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂和他汀类药物可能有着通过调控铁死亡进而改善 MIRI 预后的潜在机制。深入研究铁死亡将有助于发现潜在的 MIRI 治疗新靶点,并为临床 MIRI 药物干预提供新的切入点。

参考文献

- [1] Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, et al. Epidemiology of coronary artery disease[J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(3):499-516.
- [2] 申健,李梦豪,李幼奇,等. 磷酸二酯酶 9A 在心肌细胞缺血缺氧再灌注损伤的表达变化及意义[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(3):250-256.
- [3] Liu Y, Zhang J, Zhang D, et al. Research progress on the role of pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2022, 11(20):3271.
- [4] Zhai Z, Zou P, Liu F, et al. Ferroptosis is a potential novel diagnostic and therapeutic target for patients with cardiomyopathy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:649045.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [6] Mancias JD, Wang X, Gygi SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy[J]. *Nature*, 2014, 509(7498):105-109.
- [7] Qin Y, Qiao Y, Wang D, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cardiovascular disease: mechanisms and potential applications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141:111872.
- [8] Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis[J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10):5944-5972.
- [9] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2):317-331.
- [10] Dai C, Chen X, Li J, et al. Transcription factors in ferroptotic cell death[J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(9):645-656.
- [11] Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:46-54.
- [12] Reyhani A, McKenzie TG, Fu Q, et al. Fenton-chemistry-mediated radical polymerization[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2019, 40(18):e1900220.
- [13] Filipovic MR, Koppenol WH. The Haber-Weiss reaction—The latest revival[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145:221-222.
- [14] 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.
- [15] Anthonymuthu TS, Tyurina YY, Sun WY, et al. Resolving the paradox of ferroptotic cell death: ferrostatin-1 binds to 15LOX/PEBPI complex, suppresses generation of peroxidized ETE-PE, and protects against ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2021, 38:101744.
- [16] Sun W, Wu X, Yu P, et al. LncAABR07025387. 1 enhances myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-205/ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:672391.
- [17] 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.
- [18] 李慧,杨林. Nrf2 抗氧化的分子调控机制[J]. *生物信息学*, 2018, 16(1):1-6.
- [19] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5):721-733.
- [20] 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.
- [21] Dong H, Qiang Z, Chai D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13):12943-12959.
- [22] Jakobs P, Serbulea V, Leitinger N, et al. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 and thioredoxin-1 in atherosclerosis and ischemia/reperfusion injury in the heart[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(12):630-644.
- [23] Xu G, Zhao X, Fu J, et al. Resveratrol increase myocardial Nrf2 expression in type 2 diabetic rats and alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI)[J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(5):565-575.
- [24] Zhang Q, Liu J, Duan H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*, 2021, 34:43-63.
- [25] Wang Z, Yao M, Jiang L, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3 β /Nrf2 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154:113572.
- [26] Jeong MH, Jeong HJ, Ahn BY, et al. Correction: PRMT1 suppresses ATF4-mediated endoplasmic reticulum response in cardiomyocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3):203.
- [27] Chen D, Fan Z, Rauh M, et al. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner[J]. *Oncogene*, 2017, 36(40):5593-5608.
- [28] Shi B, Ma M, Zheng Y, et al. mTOR and Beclin1: two key autophagy-related molecules and their roles in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):12562-12568.
- [29] Huang C, Chen L, Chen G, et al. SHP-1/STAT3-signaling-axis-regulated coupling between BECN1 and SLC7A11 contributes to sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11092.
- [30] 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.
- [31] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177.
- [32] Chen Y, Guo Z, Peng X, et al. Nimodipine represses AMPK phosphorylation and excessive autophagy after chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140:88-96.
- [33] Fan W, Zhang B, Wu C, et al. Plantago asiatica L. seeds extract protects against cardiomyocyte injury in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by inhibiting excessive autophagy and apoptosis in mice[J]. *Phytomedicine*, 2021, 91:153681.
- [34] Ning D, Yang X, Wang T, et al. Atorvastatin treatment ameliorates cardiac function and remodeling induced by isoproterenol attack through mitigation of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 574:39-47.

收稿日期:2022-11-02