

铁死亡在阿霉素心肌病中的作用机制

宋自崇¹ 王静艺² 张黎军¹

(1. 武汉大学人民医院老年病科, 湖北 武汉 430060; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 湖北武汉 430030)

【摘要】 阿霉素是目前应用最广泛的抗肿瘤药,但其心脏毒性限制了临床疗效。阿霉素可引起心肌细胞损伤、心脏进行性扩大和不可逆的心肌损伤,最终导致扩张型心肌病及充血性心力衰竭,称为阿霉素心肌病(DIC)。DIC的发病机制包括钙处理异常、氧化应激、线粒体破坏、凋亡和自噬等。近期多项研究报道了一种新的调节性细胞死亡——铁死亡参与其发病。现描述铁死亡的主要机制,并总结铁超载、PRMT4、Sirt1/Nrf2/Keap1通路、FUNDC2、METTL14介导的铁死亡在DIC中的作用机制,旨在对DIC病理生理机制有进一步的认识,为DIC治疗及预防提供新的潜在有效靶点。

【关键词】 铁死亡;阿霉素心肌病;机制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.005

Mechanisms of Ferroptosis in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy

SONG Zichong¹, WANG Jingyi², ZHANG Lijun¹

(1. Department of Geriatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China)

【Abstract】 Doxorubicin (DOX) is the most widely used antitumor drug, but its cardiotoxicity limits clinical efficacy. DOX can cause cardiomyocyte loss, progressive cardiac enlargement, and irreversible myocardial injury, ultimately leading to dilated cardiomyopathy and congestive heart failure, called DOX-induced cardiomyopathy (DIC). Several recent studies have reported the involvement of a new type of regulated cell death, ferroptosis, in its pathogenesis. This review describes the major mechanisms of ferroptosis and summarize the mechanisms of iron overload, PRMT4, Sirt1/Nrf2/Keap1 pathway, FUNDC2, and METTL14 mediated ferroptosis in DIC, aiming to gain further insights into the pathophysiological mechanisms of DIC, and to provide a new and potentially effective target for DIC treatment and prevention.

【Keywords】 Ferroptosis; Doxorubicin-induced cardiomyopathy; Mechanism

近年来,随着分子靶向药物和免疫检查点抑制剂以及常规化疗的发展,癌症的药物治疗取得显著进展,癌症患者存活率显著提高,但抗癌药物治疗所导致心血管疾病风险增加的问题受到越来越多关注。多柔比星又称阿霉素(doxorubicin, DOX),是一种从链霉菌中提取的高效抗肿瘤蒽环类抗生素,广泛应用于癌症治疗^[1]。然而,DOX的临床应用在很大程度上受到其剂量依赖性心脏毒性的限制,表现为心肌细胞损伤、心脏进行性扩大和不可逆的心肌损伤,最终导致扩张型心肌病及充血性心力衰竭,称为阿霉素心肌病(doxorubicin-induced cardiomyopathy, DIC)^[2]。DIC的发病机制复杂,包括钙处理异常、氧化应激、线粒体破坏等^[3]。最近多项研究表明,铁死亡在DIC中发挥重要作用。铁死亡最早由Dixon等^[4]提出,被定义为铁

依赖性调节性细胞死亡,其特征是脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的消耗。作为一种新发现的调节性细胞死亡,铁死亡已被证明在肿瘤、神经系统疾病及心血管系统疾病中发挥重要作用。为进一步了解DIC发病机制,并为DIC治疗提供有效策略,现总结铁死亡在DIC发病机制中的作用。

1 铁死亡的主要机制

1.1 铁代谢

铁是所有生物必需的微量元素,体内铁含量异常会导致多种疾病。机体每天需要通过食物补充1~2 mg铁^[5]。体内铁有两种形式:三价铁离子(Fe^{3+})和亚铁离子(Fe^{2+})。当食物到达小肠近端,细胞色素b将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,经二价金属离子转运体1被肠上

皮细胞吸收,随后经铁转运蛋白输出细胞。进入血液的 Fe^{2+} 被铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+} ,与转铁蛋白(transferrin,TF)结合形成 TF-Fe^{3+} 复合体,开始铁循环^[6]。随后, TF-Fe^{3+} 复合体与细胞膜表面的转铁蛋白受体(transferrin receptor,TFRC)1 结合,通过内吞作用进入细胞核内体。 Fe^{3+} 被前列腺六跨膜上皮抗原 3 还原为 Fe^{2+} 进入细胞质后,可被各种生物过程利用,也可保存在铁蛋白中或形成细胞质不稳定铁池,多余的铁通过铁转运蛋白运输到细胞外,继续参与铁循环^[6]。生理状况下,铁的体内平衡是通过复杂的级联过程来维持。病理状况下,铁超载参与芬顿反应和哈勃-韦斯反应产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$),促进细胞内 ROS 积累,诱发铁死亡^[7]。此外,ROS 的积累会导致氧化应激,产生大量超氧化物和过氧化物,引起铁蛋白、铁硫簇、血红素等各种含铁物质释放 Fe^{2+} ,加重铁超载,加重氧化应激,形成恶性循环^[8]。

1.2 脂质过氧化

无限制的脂质过氧化是铁死亡的标志。PUFA 含有特定碳原子,其附着的氢原子易被过氧基取代而氧化^[9]。脂质过氧化可通过酶促或非酶促反应实现。在酶依赖性脂质过氧化反应中,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 可酰化 PUFA 生成 PUFA-CoA,其与溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 催化的膜磷脂结合生成含 PUFA 的膜磷脂,最终在脂氧合酶参与下被氧化为有毒的磷脂过氧化产物^[8,10]。在非酶依赖性脂质过氧化反应中,磷脂的多不饱和脂肪酰基上的两个碳-碳双键之间的双烯丙基氢原子可被去除,形成碳中心磷脂自由基,其与氧分子反应生成磷脂过氧基,并与从多不饱和脂肪酸酰基中去除的氢原子结合生成磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide, PLOOH)。随着 PLOOH 的积累,PLOOH 和脂质自由基继续与磷脂的多不饱和脂肪酰基发生反应,重复脱氢和氧化过程,加剧 PLOOH 生成^[11]。虽然酶促和非酶促反应的机制复杂且研究较少,但可以肯定的是,脂质过氧化的积累可生成高细胞毒性产物,如 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malondialdehyde, MDA),引起细胞膜、蛋白质和 DNA 破坏^[12]。

1.3 GPX4/GSH/System Xc⁻ 通路

谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)在铁死亡中有重要的调节作用。GPX4 是一种磷脂氢过氧化物酶,可催化脂质过氧化产物生成相应的无毒脂质醇,降低细胞对铁死亡的敏感性^[13]。GPX4 亦可减少 ROS 产生,保护细胞免受脂质氢过氧化物损害^[14]。GPX4 对脂质氢过氧化物的还原需要谷胱甘肽(glutathione, GSH)或某些硫醇提供电子。GSH

是一种关键的抗氧化剂,由半胱氨酸、甘氨酸和谷氨酸组成,直接影响 GPX4 的活性^[15]。细胞内半胱氨酸的生成是 GSH 生物合成的必要条件,这需要胱氨酸-谷氨酸反向转运体(cystine-glutamate antiporter, System Xc⁻)参与。System Xc⁻ 是磷脂双分子层中钠依赖性胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白,细胞可通过该转运蛋白吸收胞外胱氨酸并输出谷氨酸^[16]。胱氨酸进入细胞后被还原为半胱氨酸,在 GSH 合成酶和谷氨酸-半胱氨酸连接酶的催化下,与谷氨酸、甘氨酸合成 GSH。最后,GPX4 将还原型 GSH 氧化为氧化型 GSH,并将细胞毒性脂质氢过氧化物还原为相应的脂质醇^[17]。调节 GPX4/GSH/System Xc⁻ 通路可有效调控铁死亡。RSL3、ML162、ML210、DPI7、DPI10、FIN56 和 FINO2 等分子可直接或间接抑制 GPX4 活性,促进铁死亡^[18-20]。

2 铁死亡在 DIC 中的作用机制

2.1 铁代谢异常介导的铁死亡

DOX 可直接导致非血红素铁在 DIC 心肌细胞线粒体中积聚^[21]。DOX 本身是 Fe^{3+} 的螯合剂,可直接从铁蛋白中提取 Fe^{3+} ,形成 DOX- Fe^{3+} 络合物^[22]。DOX- Fe^{3+} 络合物以氧浓度依赖的方式被还原为 DOX- Fe^{2+} 络合物,通过参与芬顿反应产生 $\cdot\text{OH}$,促进 ROS 积累,导致脂质过氧化,引发铁死亡,最终导致 DIC^[21](图 1)。向红非咯啉可与 Fe^{2+} 螯合抑制 DOX- Fe^{2+} ,有效阻止 DOX 诱导的脂质过氧化物的产生。

线粒体铁异常积聚也与血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, Hmox1)相关。DOX 增加核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的核转位,Nrf2 与包括 Hmox1 在内的几个抗氧化基因上游启动子区域的抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,启动 Hmox1 转录,促进其表达上调。Hmox1 在心肌细胞中降解血红素并释放游离铁,后者积聚在线粒体中,导致线粒体膜脂质过氧化,引起铁死亡和 DIC^[23](图 1)。值得注意的是,小鼠低铁饮食可减少 DOX 诱导的心脏毒性并增加生存率^[23],这提示靶向心脏铁代谢途径可能具有临床治疗意义。

2.2 蛋白质精氨酸甲基转移酶 4 介导的铁死亡

蛋白质精氨酸甲基转移酶 4(protein arginine methyltransferase 4, PRMT4)是一种与细胞分化、代谢、细胞凋亡和氧化应激相关的多功能转录辅因子,参与氧化应激和自噬的调节^[24]。近期研究^[25]发现 PRMT4 促进 DOX 介导的心肌细胞损伤,加重 DIC 进展,而其基因敲除或抑制其表达可缓解 DIC 的进展。此外,Wang 等^[25]通过体内外实验发现:PRMT4 的过表达可加剧 DOX 诱导的铁死亡,而 PRMT4 的减少则抑制了

心肌细胞铁死亡,且在 DOX 存在的情况下,PRMT4 的过表达与较高的 ROS 水平和较低的心肌细胞存活率相关。Nrf2 是一种关键的抗氧化成分,可促进 GPX4 的转录以抑制铁死亡^[26]。进一步实验明确了 PRMT4 可与 Nrf2 相互作用,催化 Nrf2 甲基化,限制 Nrf2 核转位,从而抑制 GPX4 的表达,促进心肌细胞铁死亡,加剧 DIC 的进展^[25](图 1)。PRMT4 所致的 DIC 心肌损伤可被铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 拮抗。PRMT4/Nrf2/GPX4 轴在 DIC 中的作用可为 DIC 临床预防及治疗提供新的潜在靶点。

2.3 Sirt1/Nrf2/Keap1 通路介导的铁死亡

去乙酰化酶 1(sirtuin 1, Sirt1)是一种高度保守的氧化型辅酶 I 依赖的蛋白质脱乙酰酶,在代谢过程和应激反应中起关键的调节作用^[27]。Sirt1 是哺乳动物中研究最多的脱乙酰酶,对心血管功能可产生有益影响^[28]。Sirt1 是小檗碱^[29]和紫檀芪^[30]减轻 DOX 引起的心脏毒性的潜在分子靶点。近期 Wang 等^[31]的研究为 Sirt1 与 DIC 之间的关系提供了直接的证据。DOX 刺激心脏特异性 Sirt1 基因敲除的小鼠可导致其心功能降低、心肌纤维化以及线粒体结构异常,而 Sirt1 的激活可明显减轻 DOX 引起的心脏损伤,这表明 Sirt1 在 DIC 中具有保护作用^[31]。此外,在 DOX 处理的小鼠和 H9c2 细胞中表现出铁死亡相关蛋白的变化,如 GSH 和 GPX4 下调,MDA 和 4-HNE 上调,而特异性敲除 Sirt1 基因或抑制 Sirt1 显著加剧了这些变化,并伴随 ROS 水平明显上调^[31]。这表明 Sirt1 通过调节铁死亡影响 DOX 的心脏毒性。值得注意的是, Sirt1 在 DOX 诱导的小鼠心脏组织和 H9c2 细胞中表达显著降低^[31]。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like epichlorohydrin associated protein 1, Keap1)是 Nrf2 的下游基因^[32],Sirt1/Nrf2/Keap1 通路与氧化应激和脂质过氧化相关^[33]。通过 siRNA 转染降低 H9c2 细胞 Sirt1 水平,并用 DOX 刺激 H9c2 细胞,发现 Sirt1 的减少增加 Nrf2 在细胞质中积聚,Keap1 在细胞质中的表达趋势与 Nrf2 相似。进一步下调细胞质中 Nrf2 表达水平则逆转 DOX 诱导的 H9c2 细胞中 MDA 和 4-HNE 的水平^[31]。这表明 Sirt1 缺乏可增加 Nrf2 在细胞质中积聚,影响其下游分子 Keap1,促进 ROS 生成以及脂质过氧化,导致心肌细胞铁死亡(图 1)。

2.4 线粒体外膜蛋白 FUN14 结构域蛋白 2 介导的铁死亡

FUN14 结构域蛋白 2(FUN14 domain containing 2, FUNDC2)是一种线粒体外膜蛋白,具有两个跨膜区,在脊椎动物中高度保守并高表达于心脏组织^[34]。Ta 等^[35]首次发现 FUNDC2 在 DIC 中的作用。该团队通

过向野生型和 FUNDC2 基因敲除(FUNDC2-KO)小鼠注射 DOX 发现 FUNDC2-KO 可改善 DIC 心功能异常,且 DOX 诱导的野生型小鼠心脏铁死亡标志物 Ptg2 mRNA 显著上调近三倍,而在 FUNDC2-KO 小鼠中并未观察到 Ptg2 mRNA 的变化,4-HNE 和 MDA 也表现出类似变化,表明 FUNDC2-KO 改善 DOX 诱导的铁死亡来改善心功能。此外,野生型小鼠心脏以及线粒体 GSH 水平经 DOX 处理后降低 50% 左右,但在 FUNDC2-KO 小鼠心脏中未发现降低。进一步实验发现 FUNDC2 可与线粒体内膜 GSH 转运体 SLC25A11 特异性相互作用,而这种相互作用可被铁死亡诱导剂 erastin 增强。值得注意的是,使用 shRNA 方法敲除野生型和 FUNDC2-KO 小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryo fibroblast, MEF)中的 SLC25A11,发现 SLC25A11 缺乏降低了野生型和 FUNDC2-KO MEF 中线粒体的 GSH 水平,SLC25A11 过表达则增加了野生型和 FUNDC2-KO MEF 的线粒体 GSH 水平。体内外实验还发现 FUNDC2-KO 可提高 SLC25A11 的水平^[35]。因此最终得出结论:FUNDC2 通过抑制 SLC25A11 降低线粒体 GSH 水平,促进线粒体 ROS 产生,介导心肌细胞铁死亡和心肌细胞损伤,最终导致 DIC(图 1)。

2.5 甲基转移酶样 14 介导的铁死亡

转录和表观遗传因子的协同激活可导致基因表达异常,如组蛋白、DNA 和非编码 RNA 的化学修饰可能会导致心肌病和心脏损伤^[36]。RNA 修饰介导的基因表达调控正受到越来越多的关注。在 100 多种不同的化学修饰中,N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)是 mRNA 和非编码 RNA 中最常见的化学修饰,具有调节炎症、细胞增殖、迁移、凋亡、自噬和铁死亡等功能^[37]。甲基转移酶样 14(methyltransferase like 14, METTL14)是一种重要的 m⁶A 甲基化酶,是 m⁶A 修饰的主要“编写者”^[38]。最近 Zhuang 等^[39]的研究证实了其介导的 m⁶A 修饰在 DIC 心肌细胞铁死亡中发挥重要作用。KCNQ1OT1 是一种长非编码 RNA,是 METTL14 的底物,DOX 可诱导心肌细胞高表达 METTL14,介导 KCNQ1OT1 在细胞核中进行高水平 m⁶A 修饰,修饰后的 KCNQ1OT1 进入细胞质与 microRNA-7-5p(miR-7-5p)相互作用抑制 miR-7-5p 活性^[39-40]。miR-7-5p 的抑制可刺激 TFRC 表达上调,TFRC 活性增加有助于细胞外铁进入细胞质,提高细胞内游离铁水平、ROS 产生、脂质过氧化,最终引起心肌细胞铁死亡,加重心肌纤维化及心肌重构^[39]。此外,miR-7-5p 也可靶向 METTL14,miR-7-5p 活性降低会进一步促进 KCNQ1OT1 的 m⁶A 修饰,从而建立一种参与心肌

细胞铁死亡发作的正反馈机制^[39](图 1)。总之,Zhuang 等^[39]的研究证实了 METTL14/KCNQ1OT1/miR-7-5p/

TFRC 信号通路在 DIC 心肌细胞铁死亡中起着关键作用,但具体潜在机制仍需进一步研究。

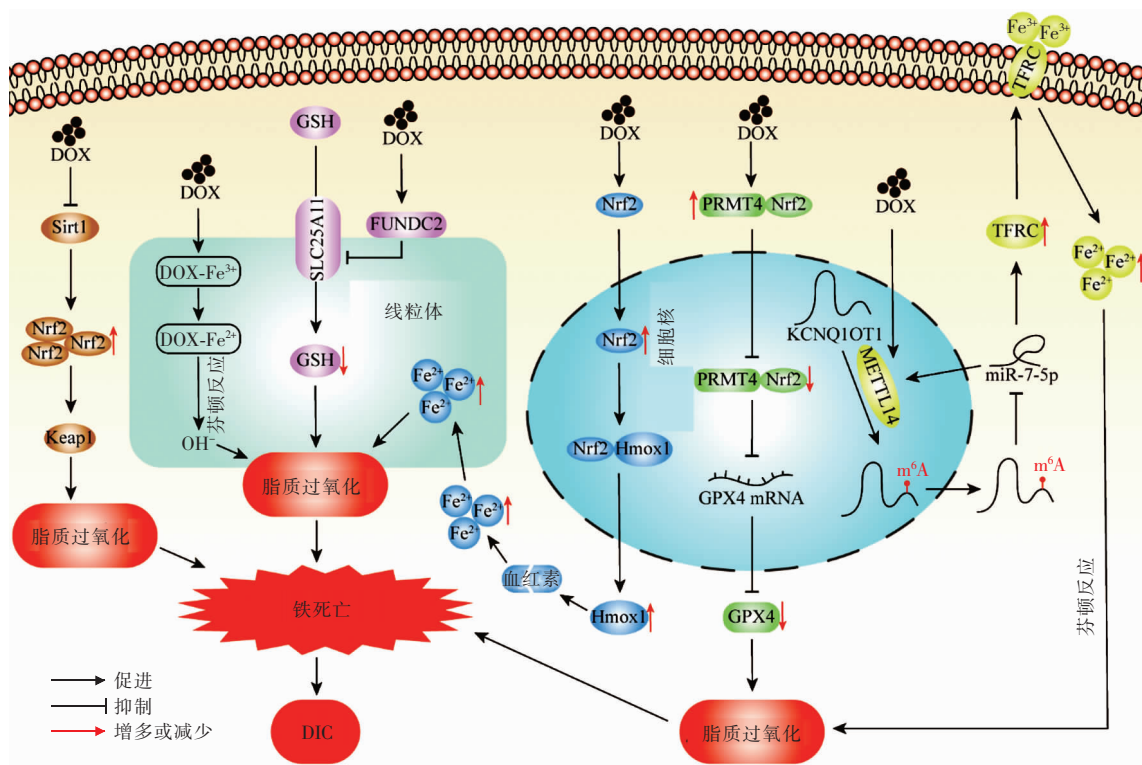


图 1 铁死亡在 DIC 中的作用机制

3 结论和展望

DIC 发病机制复杂,已知有钙处理异常、氧化应激、线粒体破坏等,最终导致细胞死亡,如细胞凋亡、坏死和自噬。本文总结了铁超载、PRMT4、Sirt1/Nrf2/Keap1 通路、FUND2、METTL14 介导的铁死亡在 DIC 中的作用机制,铁死亡的特征是 ROS 积累、脂质过氧化和过度的氧化应激,线粒体是 DIC 铁死亡的主要场所,线粒体膜脂质过氧化的同时伴随着线粒体破坏(图 2)。

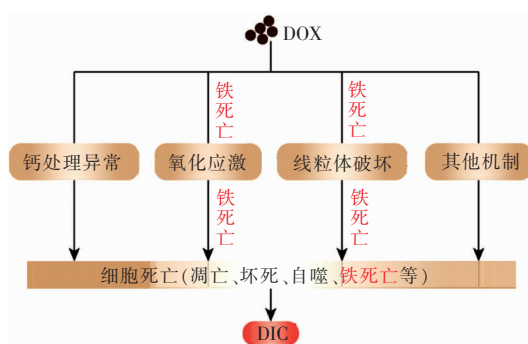


图 2 铁死亡与 DIC 发病机制的关联

在各项机制中均发现针对相应靶点所带来的 DIC 铁死亡抑制效应,这为 DIC 治疗提供了新的潜在的靶点,为减轻 DOX 心脏毒性的同时保持 DOX 高效的抗肿瘤效果提供了可能。然而,关于 DIC 机制知之甚

少,仍需更多的基础及临床研究探索具体信号通路及新的细胞死亡方式(如铜死亡)。

参考文献

- [1] Hawas SS, El-Sayed SM, Elzahhar PA, et al. New 2-alkoxycyanopyridine derivatives as inhibitors of EGFR, HER2, and DHFR: synthesis, anticancer evaluation, and molecular modeling studies [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 141:106874.
- [2] Shipra, Tembhre MK, Hote MP, et al. PGC-1 α agonist rescues doxorubicin-induced cardiomyopathy by mitigating the oxidative stress and necroptosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(9):1720.
- [3] Robert Li Y, Traore K, Zhu H. Novel molecular mechanisms of doxorubicin cardiotoxicity: latest leading-edge advances and clinical implications [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023. DOI:10.1007/s11010-023-04783-3.
- [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] Zeidan RS, Han SM, Leeuwenburgh C, et al. Iron homeostasis and organismal aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72:101510.
- [6] Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism [J]. *Annu Rev Nutr*, 2022, 42:311-335.
- [7] Zhao T, Yang Q, Xi Y, et al. Ferroptosis in rheumatoid arthritis: a potential therapeutic strategy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:779585.
- [8] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14):2401-2421.
- [9] Xu S, He Y, Lin L, et al. The emerging role of ferroptosis in intestinal disease [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4):289.
- [10] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.

- [11] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
- [12] Zhang X, Hou L, Guo Z, et al. Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):320.
- [13] Nishida Xavier da Silva T, Friedmann Angeli JP, Ingold I. GPX4: old lessons, new features[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(3):1205-1213.
- [14] Xu C, Sun S, Johnson T, et al. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity[J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11):109235.
- [15] Niu B, Liao K, Zhou Y, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 277:121110.
- [16] Liu MR, Zhu WT, Pei DS. System X_c^- : a key regulatory target of ferroptosis in cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4):1123-1131.
- [17] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22):7038-7050.
- [18] Li S, He Y, Chen K, et al. RSL3 drives ferroptosis through NF- κ B pathway activation and GPX4 depletion in glioblastoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:2915019.
- [19] Costa I, Barbosa DJ, Benfeito S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 244:108373.
- [20] Sun Y, Berleth N, Wu W, et al. Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1028.
- [21] Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(6):e169756.
- [22] Du Y, Guo Z. Recent progress in ferroptosis: inducers and inhibitors[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):501.
- [23] 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.
- [24] Zhong Y, Wang Y, Li X, et al. PRMT4 facilitates white adipose tissue browning and thermogenesis by methylating PPAR γ [J]. *Diabetes*, 2023, 72(8):1095-1111.
- [25] Wang Y, Yan S, Liu X, et al. PRMT4 promotes ferroptosis to aggravate doxorubicin-induced cardiomyopathy via inhibition of the Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(10):1982-1995.
- [26] Ge MH, Tian H, Mao L, et al. Zinc attenuates ferroptosis and promotes functional recovery in contusion spinal cord injury by activating Nrf2/GPX4 defense pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(9):1023-1040.
- [27] Opstad TB, Papotti B, Åkra S, et al. Sirtuin1, not NAMPT, possesses anti-inflammatory effects in epicardial, pericardial and subcutaneous adipose tissue in patients with CHD[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):644.
- [28] Wang AJ, Tang Y, Zhang J, et al. Cardiac SIRT1 ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting sestrin 2[J]. *Redox Biol*, 2022, 52:102310.
- [29] Wu YZ, Zhang L, Wu ZX, et al. Berberine ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity via a SIRT1/p66Shc-mediated pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:2150394.
- [30] Liu D, Ma Z, Xu L, et al. PGC1 α activation by pterostilbene ameliorates acute doxorubicin cardiotoxicity by reducing oxidative stress via enhancing AMPK and SIRT1 cascades[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(22):10061-10073.
- [31] Wang W, Zhong X, Fang Z, et al. Cardiac sirtuin1 deficiency exacerbates ferroptosis in doxorubicin-induced cardiac injury through the Nrf2/Keap1 pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 377:110469.
- [32] Ulasov AV, Rosenkranz AA, Georgiev GP, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: towards specific regulation[J]. *Life Sci*, 2022, 291:120111.
- [33] Tanase DM, Gosav EM, Anton MI, et al. Oxidative stress and NRF2/KEAP1/ARE pathway in diabetic kidney disease (DKD): new perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9):1227.
- [34] Mao Y, Ren J, Yang L. FUN14 domain containing 1 (FUNDC1): a promising mitophagy receptor regulating mitochondrial homeostasis in cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:887045.
- [35] Ta N, Qu C, Wu H, et al. Mitochondrial outer membrane protein FUNDC2 promotes ferroptosis and contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(36):e2117396119.
- [36] Wu Y, Zhan S, Xu Y, et al. RNA modifications in cardiovascular diseases, the potential therapeutic targets[J]. *Life Sci*, 2021, 278:119565.
- [37] Cheng Y, Wang M, Zhou J, et al. The important role of N6-methyladenosine RNA modification in non-small cell lung cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3):440.
- [38] Guo W, Zhang C, Feng P, et al. M6A methylation of DEGS2, a key ceramide-synthesizing enzyme, is involved in colorectal cancer progression through ceramide synthesis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(40):5913-5924.
- [39] Zhuang S, Ma Y, Zeng Y, et al. METTL4 promotes doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis by regulating the KCNQ1OT1-miR-7-5p-TFRC axis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3):1015-1035.
- [40] Cagle P, Qi Q, Niture S, et al. KCNQ1OT1: an oncogenic long noncoding RNA [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11):1602.

收稿日期:2023-09-27

更正

《心血管病学进展》2024 年第 45 卷第 2 期 181 页已发表的文章《48 h 快速起搏对老龄犬心房病理性重构的影响》181 页脚注补充“基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01D16, 2021D01E27);通信作者:汤宝鹏, E-mail: tangbaopeng1111@163.com”, 特此证明。

本刊编辑部