

铁死亡在射血分数保留的心力衰竭中的研究进展

王一华¹ 蒋玉娇¹ 门冰欣¹ 胡娜娜¹ 张亚苹¹ 张锦^{1,2}

(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】 铁死亡是近年来提出的一种新型细胞死亡方式, 是一种铁依赖的、以脂质过氧化物积累为特征的细胞死亡过程, 涉及铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢三个过程。细胞内铁超载可通过脂质过氧化、氧化应激、炎症反应等途径对内皮细胞和心肌细胞造成损伤, 在射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 的病理生理过程中发挥重要作用。现就 HFpEF 与铁死亡之间可能存在的相关性进行概述, 为进一步研究 HFpEF 发病机制提供可靠的理论依据, 以期为其治疗提供新思路。

【关键词】 铁死亡; 铁超载; 氧化应激; 射血分数保留的心力衰竭; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.011

Ferroptosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

WANG Yihua¹, JIANG Yujiao¹, MEN Bingxin¹, HU Nana¹, ZHANG Yaping¹, ZHANG Jin^{1,2}

(1. *The First Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University/Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

【Abstract】 Ferroptosis is a new cell death method proposed in recent years. It is an iron-dependent cell death process characterized by lipid peroxide accumulation, involving iron metabolism, lipid metabolism and amino acid metabolism. Intracellular iron overload can cause damage to endothelial cells and cardiomyocytes through lipid peroxidation, oxidative stress, inflammation and other pathways, and play an important role in the pathological process of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). In this paper, the possible correlation between HFpEF and ferroptosis was summarized, so as to provide a reliable theoretical basis for further research on the pathogenesis of HFpEF and provide new ideas for its treatment.

【Keywords】 Ferroptosis; Iron overload; Oxidative stress; Heart failure with preserved ejection fraction; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

心力衰竭 (heart failure, HF) 是心脏结构或功能受损而导致的一种严重临床综合征, 为多种心脏疾病发展的终末阶段。由于人口不断增长和老龄化, 以及导致射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 病理生理学的疾病 (如肥胖、高血压和糖尿病) 的患病率不断增加, HFpEF 患者总数持续上升, 正在成为最主要的 HF 亚型。HFpEF 患者生活质量差、住院率和死亡率高, 由于其发病机制复杂, 目前临床上尚缺乏有效的治疗方案^[1]。铁死亡是一种不同于坏死和凋亡的细胞死亡方式^[2], 在铁超载的情况下, 会导致机体产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), ROS 水平的升高攻击细胞基因组, 导致脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPO) 产物的增加和内源性抗氧化机制的破坏以及谷

胱甘肽水平的降低^[3]。这种全身性促炎状态可损害心肌细胞和心脏功能^[4]。这意味着炎症、铁死亡相关的氧化应激与 HFpEF 之间存在联系。现进一步探讨铁死亡与 HFpEF 及其危险因素的可能相关性, 并展示靶向铁死亡治疗 HFpEF 的研究进展, 为 HFpEF 的治疗提供新的思路与靶点。

1 铁死亡概念

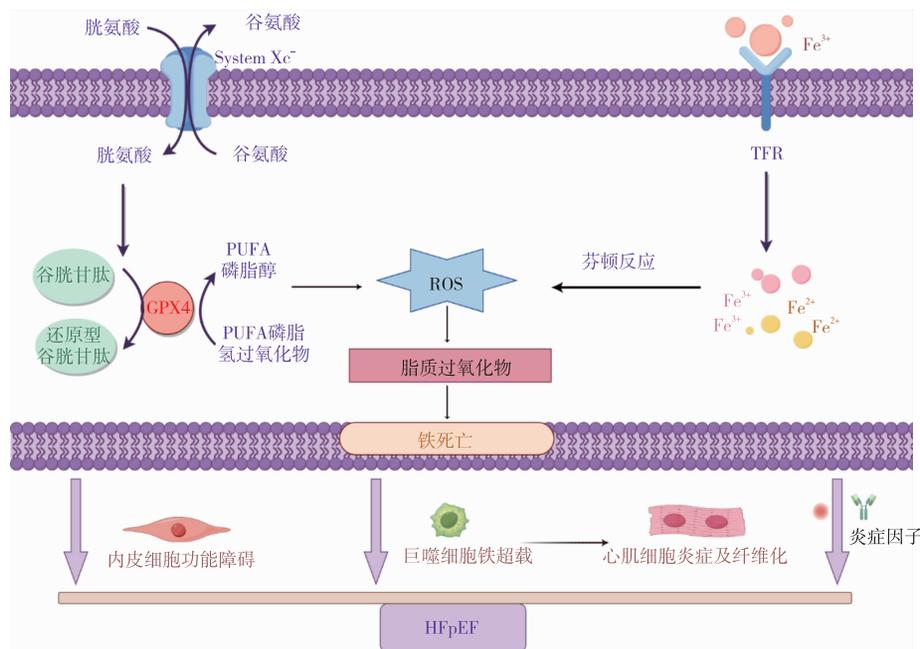
铁死亡是一种铁依赖性的调节性细胞死亡方式, 具有不同于凋亡、自噬等其他细胞死亡方式的特征。铁死亡的发生是一个高度调节的过程, 其调控机制主要涉及铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢三个方面。

1.1 铁代谢

铁是脂质过氧化物堆积和铁死亡过程中的主要原料。肠道吸收或红细胞降解形成的 Fe^{2+} 可被铜蓝

蛋白氧化为 Fe^{3+} , Fe^{3+} 与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合后在细胞膜上形成 TF-Fe^{3+} , 后者通过转铁蛋白受体 1 泵入细胞, 随后被还原为 Fe^{2+} , 然后将 Fe^{2+} 储存在不稳定铁池和铁蛋白中, 这种内部铁的再循环严格

控制着细胞中的铁稳态。当 Fe^{2+} 产生过多的时候, 细胞内游离的 Fe^{2+} 在芬顿反应的作用下可产生大量毒性自由基, 通过酶或非酶途径, 诱导细胞发生铁死亡^[5], 见图 1。



注: System Xc^- , 胱氨酸/谷氨酸转运受体; GPX4, 谷胱甘肽过氧化物酶 4; PUFA, 不饱和脂肪酸; TFR, 转铁蛋白受体。

图 1 铁死亡在 HFpEF 中的作用机制

1.2 脂质代谢

在脂质代谢方面, ROS 攻击细胞膜多不饱和脂肪酸而引发的 LPO 是引起细胞铁死亡的直接原因。LPO 产物会破坏磷脂双分子层的稳定性, 最终导致细胞膜的解体^[6]。ROS 羟基自由基是一种具有特别化学活性的 ROS, 其可通过诱导 LPO, 细胞内游离 Fe^{2+} 通过芬顿反应形成的 OH^- 可与膜磷脂中的多不饱和脂肪酸产生脂质过氧化物而最终引起细胞铁死亡^[7], 见图 1。脂质过氧化作用由脂氧合酶或细胞色素 P450 氧化还原酶介导^[8-9], 与之相关的信号通路均可调节铁死亡过程中相关的脂质过氧化, 从而决定细胞对铁死亡的敏感性。

1.3 氨基酸代谢

氨基酸代谢与铁死亡调节密切相关, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 在铁死亡的调节中起着不可或缺的作用, 它以谷胱甘肽为底物, 清除脂质过氧化, 减轻氧化应激。向细胞补充 GPX4 的直接抑制剂可通过使 GPX4 失活来诱导细胞铁死亡。胱氨酸和谷氨酸都是调节细胞铁死亡的重要分子^[10]。胱氨酸进入细胞后被还原为半胱氨酸, 参与谷胱甘肽的合成。半胱氨酸摄取障碍则导致脂质过氧化产物蓄积^[11]。除此之外, 谷氨酰胺合成也与铁

死亡调控有关。谷氨酰胺可通过谷氨酰胺酶转化为谷氨酸, 有研究^[12]表明阻断谷氨酸产生的谷氨酰胺抑制剂也可防止细胞发生铁死亡。见图 1。

2 HFpEF 发病机制概述

2.1 心脏功能异常在 HFpEF 中的作用

左心室舒张功能障碍导致静息或运动时充盈压升高, 在 HFpEF 发展中起着核心作用^[13]。心肌舒张功能异常和/或室壁僵硬增加引起心室充盈量减少以及心输出量减少, 从而导致左心室舒张功能障碍。左心室舒张功能障碍被认为是 HFpEF 发生的主要病理生理机制^[14]。有研究^[15]表明 HFpEF 患者相较于健康志愿者左心舒张功能受损更加严重。来自一项研究的结果^[16]显示超过一半的 HFpEF 患者的纵向应变异常, 且其发生与 HF 住院风险升高相关。此外, 还有研究^[17]表明, 左心室收缩功能异常与 HFpEF 患者不良结局相关, 收缩功能异常也会诱发和恶化 HFpEF 患者舒张储备不足的情况。

由于舒张功能障碍导致左心房和肺动脉压增加, 约 70% 的 HFpEF 患者出现肺动脉高压。在晚期 HFpEF 患者中, 肺血管的结构和功能也可能发生改变并出现使肺血管阻力增加的“前毛细血管”组分^[18]。有研究^[19]表明, 在 HFpEF 患者中, 肺动脉压增加

10%,患者3年死亡率就会增加28%,并且肺动脉高压与患者的不良预后相关。HFpEF患者长期肺动脉高压最终会导致右心室功能障碍^[20]。右心功能不全会导致三尖瓣反流、心输出量减少,从而引起HF症状。并且右心室功能障碍是HFpEF住院率与死亡率升高的重要标志^[21]。所以,右心室功能障碍对HFpEF患者预后也有着重要的警示作用。

左心房作为左心室和肺循环之间的重要屏障,通过增压功能促进左心室充盈。由于左心室舒张充盈压逐渐升高,HFpEF患者的左心房会出现继发性重构以及功能障碍。在健康的心脏中,约80%的左心室充盈发生在舒张早期,其余20%主要取决于左心房收缩。HFpEF患者中,左心房功能障碍与HF住院风险独立相关^[22]。除此之外,心房颤动可在2/3的HFpEF患者中出现,它的存在与心房运动异常、右心室功能障碍恶化以及患者死亡率升高有关^[23]。心房扩张先于心房颤动,并与慢性左心室舒张功能障碍以及HFpEF相关的合并症,如肥胖、睡眠期间呼吸障碍有关^[24]。

2.2 炎症在 HFpEF 中的作用

除了心脏功能异常之外,HFpEF还表现出炎症和循环炎症生物标志物增加。促炎细胞因子介导内皮细胞的活化,活化的内皮细胞开始在其表面表达黏附分子,从而触发整个过程。单核细胞从血流迁移到内皮细胞下转化为巨噬细胞,巨噬细胞具有吞噬、分泌细胞因子以及产生ROS等功能,部分炎症因子可诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,导致心肌纤维化和进行性左心室舒张功能障碍^[25]。除此之外,全身性炎症导致胶原蛋白和其他基质蛋白沉积增加,进而导致心肌纤维化和心脏肥大,在HFpEF的病理生理过程中发挥关键作用。

3 铁死亡参与 HFpEF 发病机制

铁死亡参与HFpEF发生和发展,细胞内铁超载可通过脂质过氧化、氧化应激、炎症反应等途径对血管内皮细胞和心肌细胞造成损伤,在HFpEF的病理生理过程中发挥重要作用,见图1。

3.1 铁代谢稳态异常与 HFpEF

血管内皮细胞损伤是心肌炎症的关键起始事件。大多数HFpEF患者存在冠状动脉微血管功能受损^[26]。铁死亡与内皮细胞功能障碍密切相关,铁超载会损伤血管内皮细胞,其机制被认为与ROS的过度产生有关。He等^[27]证实了铁超载导致ROS增多对内皮细胞的损伤,研究发现过量的游离 Fe^{2+} 在细胞质中产生过量的ROS,从而导致线粒体功能障碍和内皮细胞功能受损。同时,也有研究^[28]发现铁超载通过诱导

细胞凋亡和铁死亡而促进内皮细胞的钙化过程。ROS在低浓度下发挥生理作用,其产生增加及抗氧化反应不足可促进HFpEF的发生。由于过量的铁可通过芬顿反应产生羟基自由基,是ROS的形式之一。并且铁也是一些参与HFpEF脂质过氧化的酶活性的重要微量营养素。因此,铁超载引起的内皮功能障碍可能参与HFpEF的发生发展。

3.2 巨噬细胞铁超载参与心肌炎症和纤维化

心肌组织中的巨噬细胞在铁稳态中发挥着核心作用,在正常情况下,巨噬细胞通过吞噬衰老和受损的红细胞在铁的再循环中发挥重要作用。HF时,受损心肌细胞释放的血红蛋白增加了铁的来源,巨噬细胞吞噬红细胞增多,导致巨噬细胞铁超载^[29]。研究^[30]证明,铁超载破坏了巨噬细胞极化之间的平衡,可升高M1型巨噬细胞标志物的水平,从而导致心肌炎症和纤维化。同时,研究^[31]表明铁超载诱导的高ROS水平通过增强p300/CBP乙酰转移酶活性和促进p53乙酰化,使巨噬细胞极化为M1型。这进一步支持巨噬细胞铁超载可影响心肌炎症,从而参与HFpEF的发生发展。有研究^[32]表明铁死亡相关的调节因子和药物可激活或抑制心肌纤维化,混合谱系激酶3通过调节NF- κ B/NLRP3和JNK/p53信号通路诱导氧化应激,导致慢性HF晚期的心肌细胞铁死亡和心肌纤维化。

3.3 脂质过氧化与 HFpEF

肥胖和脂质代谢紊乱对HFpEF有很大影响。有研究^[33]表明,脂联素受体激动剂通过上调脂联素受体和激活相关下游通路来促进心肌脂肪酸氧化及减少脂肪酸转运,从而抑制纤维化来改善小鼠HFpEF的进展。Lim等^[34]证实,诱导型一氧化氮合酶上调和一氧化氮(nitric oxide, NO)诱导的亚硝化应激引起的高NO水平是HFpEF病理生理学的关键组成部分,过量NO诱导的脂质过氧化物堆积可促进铁死亡发生。进一步的研究^[35]显示,由NO驱动的Xbp1s-FoxO1轴是HFpEF发病机制中的关键,FoxO1耗竭以及心肌细胞中未折叠蛋白Xbp1s的过度表达能改善HFpEF小鼠的舒张功能障碍和运动耐量,并减少心肌脂质蓄积。此外,在肥胖相关HFpEF大鼠中观察到 H_2O_2 和LPO终产物丙二醛水平升高^[36]。这进一步表明LPO可能在HFpEF的病理生理过程中发挥重要作用。

4 靶向铁死亡治疗 HFpEF

铁死亡以铁超载、LPO产物堆积以及不饱和脂肪酸代谢为特征,并且此过程不能被细胞凋亡抑制剂或其他细胞死亡抑制剂所阻断。在此生物过程中相关的炎症、氧化应激以及心肌损伤与HFpEF密不可分,

靶向铁死亡可能是 HFpEF 潜在的治疗方法。

4.1 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂与 HFpEF 治疗

研究^[37]表明,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂恩格列净可通过多种通路减轻炎症和氧化应激,改善内皮和心肌细胞功能,降低心室壁硬度,减轻心室重塑。恩格列净通过参与 NLRP3 和 MyD88 相关通路抑制阿霉素处理后小鼠心脏组织的铁死亡,并改善心肌炎症和纤维化,从而改善心脏功能^[38]。Kitakata 等^[39]的研究表明,糖尿病治疗药物伊格列明不仅可通过恢复 Xbp1s 的表达而减轻 HFpEF 小鼠模型的体重和内脏脂肪,改善葡萄糖耐量,减少全身炎症,还可通过恢复 GPX4 的表达而保护细胞免受脂质过氧化作用的影响。这说明伊格列明对 HFpEF 小鼠心脏功能的改善作用与抑制铁死亡有关。更重要的是, Ma 等^[40]通过蛋白质组学证明,在 HFpEF 大鼠模型中,抑制铁死亡可能是钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂卡格列净治疗 HFpEF 大鼠模型的关键机制,靶向铁死亡可作为 HFpEF 的治疗策略。

4.2 调控铁代谢相关通路 with HFpEF 治疗

有研究^[41]表明,缺铁是 HFpEF 患者的常见合并症,补充羧基麦芽糖铁可通过增强内皮功能和减少氧自由基的产生而改善铁蛋白水平和增强心脏舒张功能。除此之外, Fang 等^[42]已证明铁蛋白在介导心脏铁稳态和预防心肌细胞铁死亡中发挥重要作用。心肌纤维化在舒张功能障碍的发展中起重要作用,并导致 HFpEF 发生。沉默信息调节因子 3 (silence information regulator 3, SIRT3) 是心肌纤维化和 HF 的潜在靶点。一项研究^[43]数据显示,敲除 SIRT3 导致小鼠心脏中铁死亡显著增加,GPX4 下调。此外,elabela 还可通过调节 IL-6/STAT3/GPX4 信号通路,拮抗血管紧张素 II 介导的心脏微血管内皮细胞铁超载、心肌纤维化和心功能不全。

有研究^[44]表明,左西孟旦长期给药可通过激活连接蛋白 43 介导的线粒体保护作用 and 抑制心肌细胞铁死亡来改善 HFpEF 伴代谢综合征,如肥胖和高血压小鼠模型的心脏功能。 α -硫辛酸是一种抗氧化剂,能通过清除多种 ROS 物质、螯合二价过渡金属以及再生一些内源性抗氧化剂的还原形式(如谷胱甘肽、维生素 C 和 E),起到抗氧化作用。脂质运载蛋白是一种脂肪因子,可通过与多种细胞内信号通路相互作用来调节心室重塑^[45]。在实验大鼠模型中发现,脂联素缺乏可增加舒张性 HF 和心室舒张功能障碍的倾向^[46]。

5 结论与展望

铁死亡在心血管疾病的发病中具有重要作用,靶向铁死亡有望成为心血管疾病的潜在治疗方法。

HFpEF 患病率不断增加,发病率和死亡率也明显升高,且很少有治疗被证明有效。卡格列净可通过阻断铁死亡治疗 HFpEF,表明干预铁死亡可作为一种新的尝试。铁死亡及其调控过程与 HFpEF 的发生和发展密切相关,需进一步研究阐明铁死亡与 HFpEF 之间的因果关系和具体机制,并为靶向铁死亡治疗 HFpEF 提供机会。

参考文献

- [1] Chiorescu RM, Lazar RD, Ruda A, et al. Current insights and future directions in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):440.
- [2] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [3] Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, et al. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7879.
- [4] Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, et al. The molecular and cellular mechanisms associated with a microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Acta Naturae*, 2020, 12(2):40-51.
- [5] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12):2215-2227.
- [6] Bebbler CM, Müller F, Prieto Clemente L, et al. Ferroptosis in cancer cell biology [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1):164.
- [7] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6):830-849.
- [8] Li C, Zhang Y, Liu J, et al. Mitochondrial DNA stress triggers autophagy-dependent ferroptotic death [J]. *Autophagy*, 2021, 17(4):948-960.
- [9] Yan B, Ai Y, Sun Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2):355-369. e10.
- [10] 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.
- [11] Flores-romero H, Ros U, García-súez AJ. A lipid perspective on regulated cell death [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 351:197-236.
- [12] Suzuki S, Venkatesh D, Tanaka T, et al. GLS2 shapes ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2023, 14:900-903.
- [13] Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6):400-423.
- [14] Ross L, Patel S, Stevens W, et al. The clinical implications of left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(10):1986-1992.
- [15] Koutroumpakis E, Kaur R, Taegtmeier H, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart Fail Clin*, 2021, 17(3):345-356.
- [16] Patel RB, Shah SJ, Fonarow GC, et al. Designing future clinical trials in heart failure with preserved ejection fraction: lessons from TOPCAT [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(4):217-222.
- [17] Yano M, Nishino M, Kawanami S, et al. Impact of structural abnormalities in left ventricle and left atrium on clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int Heart J*, 2023, 64(5):875-884.
- [18] Adler J, Gerhardt F, Wissmüller M, et al. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart failure [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35(6):610-619.
- [19] Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary hypertension in HFpEF and HFwEF: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9):1102-1111.
- [20] van Wezenbeek J, Kianzad A, van de Bovenkamp A, et al. Right ventricular and

- right atrial function are less compromised in pulmonary hypertension secondary to heart failure with preserved ejection fraction; a comparison with pulmonary arterial hypertension with similar pressure overload[J]. *Circ Heart Fail*, 2022, 15(2):e008726.
- [21] Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(36):3417-3431.
- [22] Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(2):295-303.
- [23] Kosmala W. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: how to fight allied enemies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9):1065-1067.
- [24] Zhang P, Chamberlain AM, Hodge DO, et al. Outcomes of incident atrial fibrillation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: a community-based study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(9):2275-2283.
- [25] Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2):423-440.
- [26] Bai T, Li M, Liu Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:92-102.
- [27] He H, Qiao Y, Zhou Q, et al. Iron overload damages the endothelial mitochondria via the ROS/ADMA/DDAHII/eNOS/NO pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:2340392.
- [28] Zhao LL, Yang N, Song YQ, et al. Effect of iron overload on endothelial cell calcification and its mechanism[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22):1658.
- [29] Youssef LA, Rebbaa A, Pampou S, et al. Increased erythrophagocytosis induces ferroptosis in red pulp macrophages in a mouse model of transfusion[J]. *Blood*, 2018, 131(23):2581-2593.
- [30] Handa P, Thomas S, Morgan-stevenson V, et al. Iron alters macrophage polarization status and leads to steatohepatitis and fibrogenesis[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5):1015-1026.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Tan W, Wang Y, Cheng S, et al. AdipoRon ameliorates the progression of heart failure with preserved ejection fraction via mitigating lipid accumulation and fibrosis[J]. *J Adv Res*, 2024;S2090-1232(24)00077-8.
- [34] Lim GB. New mouse model reveals nitrosative stress as a novel driver of HFpEF[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7):383.
- [35] Schiattarella GG, Altamirano F, Kim SY, et al. Xbp1s-FoxO1 axis governs lipid accumulation and contractile performance in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1684.
- [36] Pop C, Ștefan MG, Muntean DM, et al. Protective effects of a discontinuous treatment with alpha-lipoic acid in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction, in rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11):1073.
- [37] Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2):495-507.
- [38] Quagliarillo V, de Laurentis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):150.
- [39] Kitakata H, Endo J, Hashimoto S, et al. Ipeglimin prevents heart failure with preserved ejection fraction by recovering the impaired unfolded protein response in mice subjected to cardiometabolic stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 572:185-190.
- [40] Ma S, He LL, Zhang GR, et al. Canagliflozin mitigates ferroptosis and ameliorates heart failure in rats with preserved ejection fraction[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395(8):945-962.
- [41] Mollace A, Macrì R, Mollace R, et al. Effect of ferric carboxymaltose supplementation in patients with heart failure with preserved ejection fraction: role of attenuated oxidative stress and improved endothelial function[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23):5057.
- [42] 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.
- [43] Zhang Z, Tang J, Song J, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling[J]. *Free Radi Biol and Med*, 2022, 181:130-142.
- [44] Zhang LL, Chen GH, Tang RJ, et al. Levosimendan reverses cardiac malfunction and cardiomyocyte ferroptosis during heart failure with preserved ejection fraction via connexin 43 signaling activation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(4):705-718.
- [45] Zhang ZZ, Wang W, Jin HY, et al. Apelin is a negative regulator of angiotensin II-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction[J]. *Hypertension*, 2017, 70(6):1165-1175.
- [46] Sam F, Duhaney TA, Sato K, et al. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(1):322-331.

收稿日期:2024-01-05