

# 铁死亡介导 $K_{ATP}$ 通道功能受损致心力衰竭机制的研究进展

汪志诚 张子玥 邹紫莹 张代民

(南京医科大学附属逸夫医院心内科, 江苏 南京 211112)

**【摘要】** 心力衰竭是一种以临床预后差、死亡率高为主要特点的心血管疾病。 $K_{ATP}$  通道偶联能量代谢与细胞膜兴奋性, 在可兴奋细胞中起着关键调控作用。 $K_{ATP}$  通道激活使膜电位超极化, 减少早期后除极介导心律失常的发生。心肌细胞  $K_{ATP}$  通道在生理条件下活性较低, 而在严重缺血和长时间缺氧导致腺苷三磷酸/腺苷二磷酸比值降低时激活, 降低细胞兴奋性, 从而阻止动作电位的产生和细胞收缩。铁死亡是一种新型细胞程序性死亡方式, 其特征在  $Fe^{2+}$  和脂质过氧化物代谢异常导致的膜系统中脂质过氧化物的致死性积累, 研究发现铁死亡可能对  $K_{ATP}$  通道的功能造成损伤, 恶化心脏功能。因此, 现就铁死亡介导  $K_{ATP}$  通道功能受损在心力衰竭中调控机制进行综述。

**【关键词】**  $K_{ATP}$  通道; 铁死亡; 心力衰竭; 心律失常

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.019

## Dysfunctional Mechanism of $K_{ATP}$ Channel in Heart Failure Induced by Ferroptosis

WANG Zhicheng, ZHANG Ziyue, ZOU Ziyang, ZHANG Daimin

(Department of Cardiology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211112, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Heart failure is a global cardiovascular disease characterized by poor clinical prognosis and high mortality.  $K_{ATP}$  channel play pivotal roles in excitable cells and link cellular metabolism with membrane excitability. The action potential converts electricity into dynamics by ion channels mediated ion-exchange generate the systole, which composes every single heartbeat. Activation of the  $K_{ATP}$  channel repolarizes the membrane potential and decreases the occurrence of early after-depolarization-mediated arrhythmias. Cardiac  $K_{ATP}$  channel have less function under physiological conditions and open during severe and prolonged anoxia due to reduced adenosine triphosphate/adenosine diphosphate ratio, lessening cellular excitability, thus preventing action potential generation and cell contraction. Accumulated evidence indicated that ferroptosis may cause damage to the  $K_{ATP}$  channel. Hence, we describe the potential damage role of ferroptosis in the  $K_{ATP}$  channel, lucubrating the potential mechanisms and insight into the clinical therapeutic strategy.

**【Keywords】**  $K_{ATP}$  channel; Ferroptosis; Heart failure; Arrhythmia

随着人口老龄化的加重和急性心肌梗死后患者生存率的提高, 心力衰竭发病率和死亡率升高, 预后差及医疗费用昂贵等诸多问题亟待解决<sup>[1]</sup>。虽经几十年探索, 心力衰竭治疗方案不断更新迭代, 但其预后不佳的现状始终困扰临床工作者。据预测 2012—2030 年, 心力衰竭患病率增加 46%, 患者 5 年内死亡率为 40% ~ 50%<sup>[1-3]</sup>。

1983 年 Noma<sup>[4]</sup> 首次报道心肌中的  $K_{ATP}$  通道, 随后发现其也存在于骨骼肌系统、消化系统、泌尿系统、皮肤系统、生殖系统和中枢神经系统中。激活心肌  $K_{ATP}$  通道可缩短动作电位时程, 减少  $Ca^{2+}$  进入细胞, 防止细胞内  $Ca^{2+}$  超载, 从而抑制心脏过度收缩导致的心律失常和心功能不全。

铁死亡是一种基于铁过载且不同于既往的新型

细胞死亡方式, 其特征是脂质过氧化导致的细胞膜损伤<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明铁死亡参与大量病理生理过程, 如多柔比星诱导的心力衰竭, 且铁死亡和线粒体功能障碍关系密切。因此, 现就铁死亡和  $K_{ATP}$  通道信号调控机制进行综述。

### 1 $K_{ATP}$ 通道

$K_{ATP}$  通道是由 4 个磺酰脲受体 (sulfonyleurea receptors, SUR) 亚基和 4 个  $K^{+}$  内向整流 ( $K^{+}$  inward rectifiers, Kir) 6.x 亚基共同组装形成异八聚体复合物。心血管系统中  $K_{ATP}$  通道主要有线粒体膜  $K_{ATP}$  通道 (mitochondrial  $K_{ATP}$ , mito $K_{ATP}$ ) 和心肌细胞膜  $K_{ATP}$  通道 (sarcolemma  $K_{ATP}$ , sarc $K_{ATP}$ ) 两种亚型<sup>[7-10]</sup>。

#### 1.1 mito $K_{ATP}$ 通道

mito $K_{ATP}$  通道位于线粒体内膜内, 对缺血心肌具有

保护作用<sup>[11]</sup>。Paggio 等<sup>[12]</sup>阐明 mitoK<sub>ATP</sub> 分子由成孔亚基 (MITOK, 由 *CCDC51* 基因编码) 和调控亚基 (MITOSUR, 组织表达与 *ABCB8* 基因相关) 组成。

激活 mitoK<sub>ATP</sub> 通道促进线粒体 K<sup>+</sup> 向深度负极化的基质线粒体膜电位内流动, 使基质线粒体膜电位超极化, 降低线粒体 Ca<sup>2+</sup> 摄取的驱动力, 抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流和在线粒体基质中的积累, 防止线粒体 Ca<sup>2+</sup> 超载, 诱导线粒体松弛, 增强脂肪酸氧化、氧化磷酸化、呼吸功能和腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 产生, 从而阻止线粒体通透性转换孔的形成, 提高心肌细胞存活时间<sup>[7,13]</sup>。

## 1.2 sarcK<sub>ATP</sub> 通道

sarcK<sub>ATP</sub> 通道由 SUR2A 亚基和 Kir6. x 组成, 在缺血预处理和心肌缺血抵抗中起着至关重要的作用, 该通道平常是关闭的, 其随 ATP/腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 降低而打开, 将膜兴奋性与 ATP 产生的胞内稳态联系起来, K<sup>+</sup> 流出, 动作电位时程缩短。sarcK<sub>ATP</sub> 通道对物理应激的适应, 极大地改变膜兴奋性和其他膜电位相关功能, 如 Ca<sup>2+</sup> 超载。激活 sarcK<sub>ATP</sub> 通道可易化应激状态下心肌细胞稳态。sarcK<sub>ATP</sub> 通道的打开是心肌细胞在缺血时保存 ATP 和限制 Ca<sup>2+</sup> 超载的最后一道防线, 它在代谢抑制的后期打开, 延长心肌缺血时正常的线粒体功能同时维持 ATP 持续产生, 但它不参与早期的心脏刺激所提供的保护。

在心肌肥厚的病理状态下, 主要是 sarcK<sub>ATP</sub> 通道调节亚基 SUR 的损伤, 激活 sarcK<sub>ATP</sub> 通道可延缓心力衰竭病变进展<sup>[14]</sup>。心力衰竭时 sarcK<sub>ATP</sub> 通道的激活可促进心房利尿钠肽的生成, 发挥抑制交感神经兴奋和心肌细胞肥大的作用。正常生理条件下, sarcK<sub>ATP</sub> 通道的密度在心脏保护中起着重要作用, 但在某些病理生理条件下 (如高胰岛素血症和心肌缺血等) sarcK<sub>ATP</sub> 通道密度下降。近来研究<sup>[15]</sup>发现, 甲状腺功能亢进小鼠心房中 Kir6. 2 及 SUR2 表达水平降低。sarcK<sub>ATP</sub> 通道调节亚基 SUR2A 表达增加可通过缩短动作电位时程和改善心脏 Ca<sup>2+</sup> 稳态来调节心脏生理并提高对物理应激的适应。Singh 等<sup>[16]</sup>发现在 Cantú 综合征 (SUR2 亚基突变) 的患者中出现明显的低全身血管阻力, 引起特发性高输出量心肌肥厚。

## 2 代谢异常和活性氧在铁死亡中的作用

铁死亡由铁稳态失衡导致铁过载产生, 过量 Fe<sup>2+</sup> 通过芬顿反应导致氧化还原失衡, 生成大量多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 随后被氧化, 导致膜的不稳定和破坏, 细胞质和细胞器肿胀, 线粒体萎缩, 线粒体膜密度增加, 线粒体嵴减少或消失, 但核形态没有任何变化<sup>[17]</sup>。

细胞内脂质体 PUFA 经过长链脂酰辅酶 A 合成

酶 4 (long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4) 活化形成 PUFA 辅酶 A; PUFA 辅酶 A 在溶血卵磷脂胆碱酰基转移酶 3 作用下生成多不饱和酰基磷脂 (polyunsaturated fatty acids of phospholipids, PL-PUFA), PL-PUFA 在过量 Fe<sup>2+</sup> 刺激下生成过氧化脂质 (PL-PUFA-OOH)。然而, 辅酶 Q 在铁死亡抑制蛋白 1 作用下生成二氢泛醌抑制 PL-PUFA-OOH 生成<sup>[18]</sup>; 细胞膜表面 System Xc<sup>-</sup> 转运系统将胱氨酸转移到细胞内形成谷胱甘肽, 谷胱甘肽在谷胱甘肽过氧化物酶 4 作用下生成过氧型谷胱甘肽抑制 PL-PUFA-OOH 生成<sup>[19]</sup>; 鸟苷三磷酸依赖环水解酶 1 生成抗氧化的四氢生物蝶呤抑制 PL-PUFA-OOH 生成<sup>[20]</sup>。

葡萄糖依赖线粒体生成能量过程伴随着电子传递链中复合体 I 和复合体 III 的电子向分子氧转移, 导致这些分解代谢反应中产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS); ROS 可以作为刺激细胞增殖的信号分子, 但 ROS 异常积累也可引起细胞膜损伤, 影响细胞存活。细胞中过量活性铁可导致铁过载, Fe<sup>2+</sup> 不但可以直接作用于 PL-PUFA-OOH 诱导脂质过氧化, 而且通过芬顿反应产生 ROS, ROS 作用于细胞膜脂质 PUFA 碳碳双键, 导致细胞膜脂质过氧化, 最终形成铁死亡<sup>[21]</sup>。

## 3 PKC/K<sub>ATP</sub> 通道信号在心力衰竭中的作用

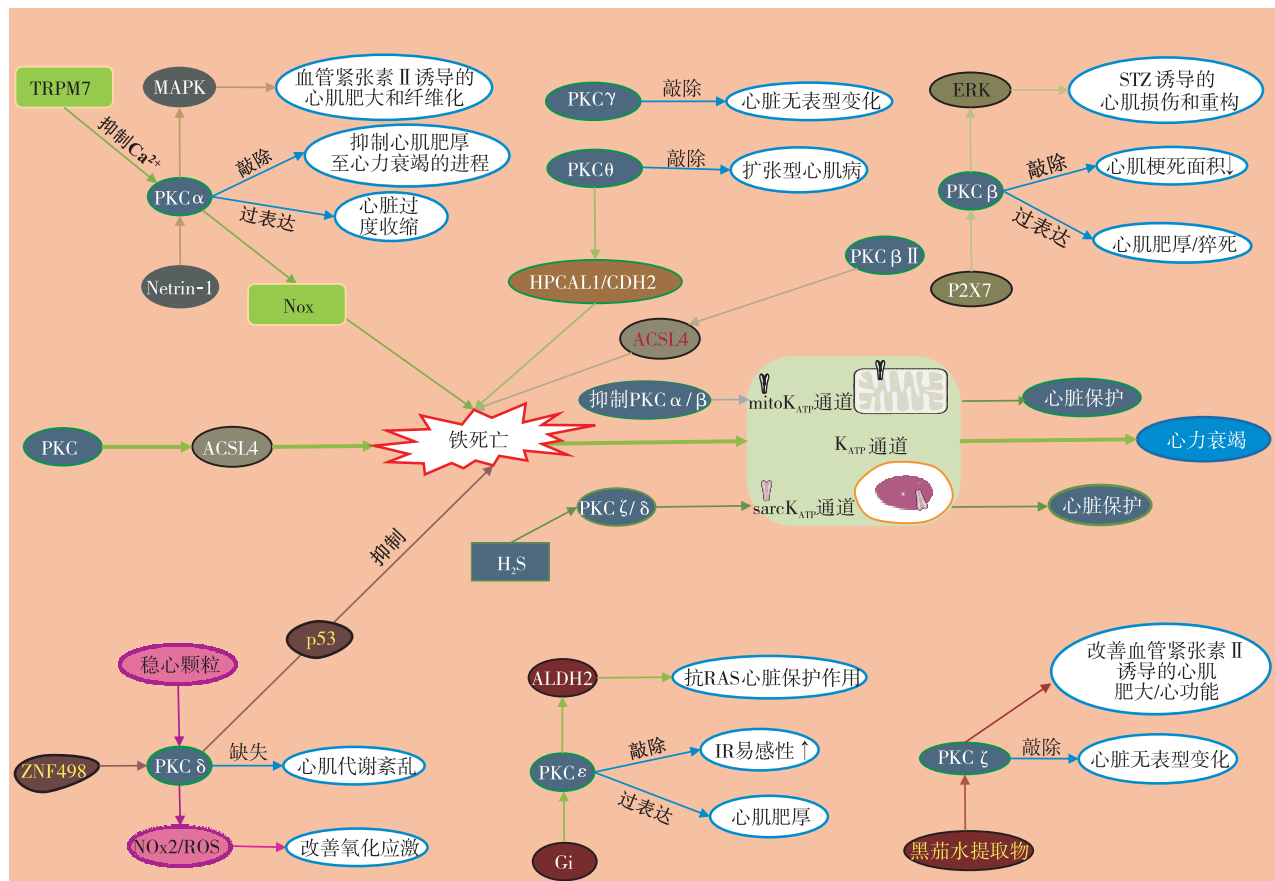
蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 由依赖第二信使及 Ca<sup>2+</sup> 激活的传统亚型 (α、β、γ)、只依赖第二信使激活的新型 PKC 亚型 (δ、ε、θ、η)、不依赖第二信使和 Ca<sup>2+</sup> 激活的非典型 PKC 亚型 (ζ、λ/ι) 组成<sup>[22-24]</sup>。心脏中 PKCα 表达广泛, PKCα 基因敲除可避免心肌肥厚向心力衰竭进展, 过度表达 PKCα 基因引起心脏过度收缩。神经突起导向因子 1 可通过抑制 PKCα/MAPK 信号通路逆转血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚和心肌纤维化。敲除 PKCβ 基因可减小梗死面积, 增强左心室功能恢复, 过表达 PKCβ 基因可导致心肌肥厚和猝死。P2X7 受体通过调控 PKCβ 和胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 改善链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的心脏损伤和重塑<sup>[25]</sup>。PKCγ 单基因敲除无特殊心脏表型变化。PKCδ 缺失可导致心肌代谢功能紊乱。稳心颗粒通过调控 H9c2 细胞中 PKCδ/NOx2/ROS 信号途径改善线粒体缺氧/复氧诱导的氧化应激。PKCε 基因敲除小鼠对缺血再灌注 (ischemia reperfusion, IR) 损伤的易感性更高, 过表达 PKCε 引起心肌肥厚。肥大细胞中的 Gi 偶联受体 (如组胺 H4、腺苷 A3 和鞘氨醇 1-磷酸-S1P1 受体) 激活 PKCε/ALDH2 通路, 提供抗肾素-血管紧张素系统心脏保护作用。PKCθ 基因敲除导致扩张型心肌病, 表明 PKCθ 对心肌细胞存活和重塑有重要作用。

PKC $\zeta$  基因敲除没有心脏表型变化。黑茄水提取物通过抑制 PKC $\zeta$  来减轻血管紧张素 II 诱导的心脏肥大并改善心脏功能<sup>[26]</sup>。

近来研究表明 PKC 参与铁死亡的调控。瞬时电位亚家族受体 7 (transient receptor potential melastatin, TRPM7) 通过抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流来降低 PKC $\alpha$  依赖氮氧化物 (nitrogen oxide, NOx) 活性, 调节类风湿关节炎关节软骨细胞铁死亡<sup>[27]</sup>。PKC $\beta$  II 通过直接磷酸化 ACSL4 的 Thr328 位点快速提高细胞膜脂质过氧化水平, 加速铁死亡<sup>[28]</sup>。PKC $\theta$  介导的自噬受体海马样蛋白 1 (hippocalcin like 1, HPCAL1) 在 Thr149 上的磷酸化激活选择性降解钙黏蛋白 2 (cadherin-2, CDH2), 降低膜张力和增加脂质过氧化, 增加铁死亡易感性<sup>[29]</sup>。转录

因子 KRAB 家族成员 ZNF498 通过干扰 p53 Ser46 位点的磷酸化竞争 p53 结合并抑制 PKC $\delta$  和 p53 INP1 结合来抑制肝细胞癌变中的铁死亡<sup>[30]</sup>。

激活 PKC 促使 ATP 水解为 ADP 引起 ATP/ADP 比值降低, ATP/ADP 比值降低诱发  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道开放, 调控心肌细胞代谢从而发挥心脏保护作用。选择性抑制 PKC $\alpha/\beta$  激活心肌  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道将时间依赖性葡萄糖心脏毒性转换为心脏保护作用<sup>[26]</sup>。气体信号小分子  $\text{H}_2\text{S}$  介导 PKC $\delta$  和 PKC $\zeta$  易位激活促进  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道开放, 调节胞内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态发挥心脏保护作用。阿片肽类药物 (deltorphin II) 减少心肌梗死发生的作用是通过 PKC $\delta$ 、磷脂酰肌醇 3 激酶、ERK1/2 的激活,  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道的打开和线粒体通透性转换孔的关闭介导的<sup>[31]</sup> (见图 1)。



注: Netrin-1, 神经轴突导向因子 1; RAS, 肾素-血管紧张素系统。

图 1 铁死亡介导  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道功能受损致心力衰竭的调控机制

#### 4 靶向铁死亡/ $\text{K}_{\text{ATP}}$ 通道的临床价值与展望

近年来研究<sup>[32-35]</sup>发现在蒽环类药物、赫赛汀、血管紧张素 II、异丙肾上腺素等药物诱导的心肌肥厚模型中, 铁死亡起着重要调控作用。SLC7A11/xCT 可通过抑制铁死亡防止心肌肥厚<sup>[36]</sup>。黄芪中活性物质黄芪甲苷通过减轻 CD36 介导的铁死亡, 减少扩张型心肌病的心肌功能障碍<sup>[37]</sup>。阿托伐他汀通过逆转铁死亡抑制异丙肾上腺素诱导的心功能紊乱和心肌重

构<sup>[32]</sup>。吡咯并喹啉酮通过诱导 Yes 相关蛋白相关的抗铁死亡活性来减缓或预防心肌肥厚病理进展从而延缓心力衰竭<sup>[38]</sup>。血清磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5) 减少 Keap1/Nrf2/ROS 信号通路诱导的氧化应激和铁死亡, 所以 PGAM5 可作为治疗心力衰竭潜在治疗靶点<sup>[39]</sup>。 $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道激活剂 (左西孟旦) 通过激活连接蛋白 43 逆转心力衰竭期间的心脏功能障碍和心肌细胞铁死亡<sup>[40]</sup>。综上, 激

活  $K_{ATP}$  通道可逆转由铁死亡诱导心力衰竭的进展。

铁死亡介导  $K_{ATP}$  通道功能改变在心力衰竭病程中发挥重要作用。心力衰竭时 PKC 以膜激活方式作用于细胞膜,长时间、过度 PKC 激活,造成 ACSL4 磷酸化诱导铁死亡发生;铁死亡发生时,细胞膜脂质过氧化导致细胞膜损伤,引起  $K_{ATP}$  通道损伤,尤其是调节亚基 SUR;损伤  $K_{ATP}$  通道导致细胞内  $Ca^{2+}$  超载,进而加重心肌肥厚、心肌纤维化等,最后引起心力衰竭。因此,靶向铁死亡关键调控因子,激活  $K_{ATP}$  通道,延缓、逆转心力衰竭病理进展,具有重大临床价值。

### 参考文献

- [1] Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(2): 100-116.
- [2] Kaneko H, Yano Y, Itoh H, et al. Association of blood pressure classification using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline with risk of heart failure and atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2021, 143(23): 2244-2253.
- [3] Yu H, Zhang F, Yan P, et al. LARP7 protects against heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis[J]. *Circulation*, 2021, 143(20): 2007-2022.
- [4] Noma A. ATP-regulated  $K^+$  channels in cardiac muscle[J]. *Nature*, 1983, 305(5930): 147-148.
- [5] Kao YR, Will B. The cost of competency?[J]. *Cell*, 2023, 186(4): 685-687.
- [6] Guo Y, Zhang H, Yan C, et al. Small molecule agonist of mitochondrial fusion repairs mitochondrial dysfunction[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(4): 468-477.
- [7] Jiang X, Wu D, Jiang Z, et al. Protective effect of nicorandil on cardiac microvascular injury: role of mitochondrial integrity[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4665632.
- [8] Aziz Q, Chen J, Moyes AJ, et al. Vascular KATP channels protect from cardiac dysfunction and preserve cardiac metabolism during endotoxemia[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(8): 1149-1160.
- [9] Pertiwi KR, Hillman RM, Scott CA, et al. Ischemia reperfusion injury produces, and ischemic preconditioning prevents, rat cardiac fibroblast differentiation; role of  $K_{ATP}$  channels[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2019, 6(2): 22.
- [10] Iguchi K, Saotome M, Yamashita K, et al. Pinacidil, a KATP channel opener, stimulates cardiac  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger function through the NO/cGMP/PKG signaling pathway in guinea pig cardiac ventricular myocytes[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2019, 392(8): 949-959.
- [11] Bezerra Palácio P, Brito Lucas AM, Varila de Lacerda Alexandre J, et al. Pharmacological and molecular docking studies reveal that glibenclamide competitively inhibits diazoxide-induced mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation and pharmacological preconditioning[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174379.
- [12] Paggio A, Checchetto V, Campo A, et al. Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria[J]. *Nature*, 2019, 572(7771): 609-613.
- [13] Sakamoto K, Kurokawa J. Involvement of sex hormonal regulation of  $K^+$  channels in electrophysiological and contractile functions of muscle tissues[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 259-265.
- [14] Bai XJ, Hao JT, Zheng RH, et al. Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide attenuates pressure-overload induced cardiac hypertrophy and apoptosis through activating ATP sensitive potassium channels[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(1): 87-101.
- [15] Zhang F, Zhou GH, An Q, et al. Decreased gene expression of  $K_{ACH}$  and  $K_{ATP}$  channels in hyperthyroid rabbit atria[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2022, 15(3): 145-151.
- [16] Singh GK, McClenaghan C, Aggarwal M, et al. A unique high-output cardiac hypertrophy phenotype arising from low systemic vascular resistance in Cantu syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(24): e027363.
- [17] van Vlerken-Ysla L, Tyurina YY, Kagan VE, et al. Functional states of myeloid cells in cancer[J]. *Cancer cell*, 2023, 41(3): 490-504.
- [18] Cheu JW, Lee D, Li Q, et al. Ferroptosis suppressor protein 1 inhibition promotes tumor ferroptosis and anti-tumor immune responses in liver cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(1): 133-159.
- [19] Xu S, Li X, Li Y, et al. Neuroprotective effect of DL-3-n-butylphthalide against ischemia-reperfusion injury is mediated by ferroptosis regulation via the SLC7A11/GSH/GPX4 pathway and the attenuation of blood-brain barrier disruption[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1028178.
- [20] Costa I, Barbosa DJ, Benfeito S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 244: 108373.
- [21] Huang L, Feng J, Zhu J, et al. A strategy of Fenton reaction cycloacceleration for high performance ferroptosis therapy initiated by tumor microenvironment remodeling[J]. *Adv Health Mater*, 2023, 12(18): e2203362.
- [22] Chen L, Shi D, Guo M. The roles of PKC- $\delta$  and PKC- $\epsilon$  in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105716.
- [23] Liu X, Wang Y, Zhang H, et al. Different protein kinase C isoenzymes mediate inhibition of cardiac rapidly activating delayed rectifier  $K^+$  current by different G-protein coupled receptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(23): 4464-4477.
- [24] Rohde S, Sabri A, Kamasamudran R, et al. The  $\alpha(1)$ -adrenoceptor subtype- and protein kinase C isoform-dependence of Norepinephrine's actions in cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(7): 1193-1209.
- [25] Huang S, Wang W, Li L, et al. P2X7 receptor deficiency ameliorates STZ-induced cardiac damage and remodeling through PKC $\beta$  and ERK1[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 692028.
- [26] Lin HJ, Mahendran R, Huang HY, et al. Aqueous extract of Solanum nigrum attenuates Angiotensin-II induced cardiac hypertrophy and improves cardiac function by repressing protein kinase C- $\zeta$  to restore HSF2 deSUMOylation and Mel-18-IGF-IIR signaling suppression[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114728.
- [27] Zhou R, Chen Y, Li S, et al. TRPM7 channel inhibition attenuates rheumatoid arthritis articular chondrocyte ferroptosis by suppression of the PKC $\alpha$ -NOX4 axis[J]. *Redox Biol*, 2022, 55: 102411.
- [28] Zhang HL, Hu BX, Li ZL, et al. PKC $\beta$  II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 88-98.
- [29] Chen X, Song X, Li J, et al. Identification of HPCAL1 as a specific autophagy receptor involved in ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2023, 19(1): 54-74.
- [30] Zhang X, Zheng Q, Yue X, et al. ZNF498 promotes hepatocellular carcinogenesis by suppressing p53-mediated apoptosis and ferroptosis via the attenuation of p53 Ser46 phosphorylation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 79.
- [31] Popov SV, Mukhomedzyanov AV, Maslov LN, et al. The infarct-reducing effect of the  $\delta_2$  opioid receptor agonist deltorphin II: the molecular mechanism[J]. *Membranes (Basel)*, 2023, 13(1): 63.
- [32] 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.
- [33] Sun L, Wang H, Yu S, et al. Herceptin induces ferroptosis and mitochondrial dysfunction in H9c2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 17.
- [34] 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 Radic Biol Med*, 2022, 181: 130-142.
- [35] Liu J, Lane S, Lall R, et al. Circulating hemopexin modulates anthracycline cardiac toxicity in patients and in mice[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(51): ead9245.
- [36] Zhang X, Zheng C, Gao Z, et al. SLC7A11/xCT prevents cardiac hypertrophy by inhibiting ferroptosis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(3): 437-447.
- [37] Li X, Li Z, Dong X, et al. Astragaloside IV attenuates myocardial dysfunction in diabetic cardiomyopathy rats through downregulation of CD36-mediated ferroptosis[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(7): 3042-3056.
- [38] Zhou J, Yu T, Wu G, et al. Pyrroloquinoline quinone modulates YAP-related anti-ferroptotic activity to protect against myocardial hypertrophy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 977385.
- [39] Li S, Wen P, Zhang D, et al. PGAM5 expression levels in heart failure and protection ROS-induced oxidative stress and ferroptosis by Keap1/Nrf2[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2162537.
- [40] 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*, 2023. DOI: 10.1007/s10557-023-07441-4.

收稿日期: 2024-01-07