铁死亡在糖尿病心肌病中的作用及研究进展

陈慕帆[1]　邓永辉[1]　范致星[2]　蒋梦雪[1]
(1. 深圳市龙岗中心医院全科医学科, 广东 深圳 518000; 2. 宜昌市中心人民医院心血管内科, 湖北 宜昌 443000)

【摘要】糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者心血管并发症和死亡的重要原因,其发病机制复杂,涉及多种病理生理过程。近年来,铁死亡作为一种新型的铁依赖性调节性细胞死亡方式,因其独特的脂质过氧化和铁稳态失调特征而备受关注。研究表明,铁死亡在 DCM 的发生发展中扮演着关键角色,与氧化应激、脂质代谢紊乱和线粒体功能障碍等病理过程密切相关。本文详细介绍了铁死亡的基本概念、调控机制及其在 DCM 中的作用,以期为 DCM 的防治提供新思路。

【关键词】糖尿病心肌病;铁死亡;氧化应激;脂代谢紊乱;线粒体功能障碍
【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2026. 06. 007

The Role and Research Progress of Ferroptosis in Diabetic Cardiomyopathy

CHEN Mufan[1], DENG Yonghui[1], FAN Zhixing[2], JIANG Mengxue[1]
(1. *Department of General Practice, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen* 518000, *Guangdong, China*; 2. *Department of Cardiology, Yichang Central People's Hospital, Yichang* 443000, *Hubei, China*)

【**Abstract**】Diabetic cardiomyopathy(DCM) is an important cause of cardiovascular complications and death in diabetic patients. Its pathogenesis is complex and involves a variety of pathophysiological processes. In recent years, ferroptosis, as a novel iron-dependent regulated cell death, has attracted much attention because of its unique characteristics of lipid peroxidation and iron homeostasis imbalance. Studies have shown that ferroptosis plays a key role in the occurrence and development of DCM and is closely related to pathophysiological processes such as oxidative stress, lipid metabolism disorder, and mitochondrial dysfunction. This article elaborately introduces the basic concept of ferroptosis, its regulatory mechanism and its role in DCM, with the aim of providing new ideas for the prevention and treatment of DCM.

【**Keywords**】Diabetic cardiomyopathy; Ferroptosis; Oxidative stress; Lipid metabolism disorder; Mitochondrial dysfunction

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是指在糖尿病患者中,排除冠状动脉疾病、高血压和心脏瓣膜病等其他已知病因后,以心肌结构和功能异常为特征的一种特异性心肌病变[1]。近年来,随着全球糖尿病患病率的持续上升,DCM 已成为糖尿病患者心血管并发症和死亡的重要原因[2]。流行病学研究[3]显示,在 2 型糖尿病患者中,DCM 的患病率至少为 2. 9%,且在无症状的心力衰竭 B 期患者中占比达 16. 2%。尽管 DCM 的临床意义日益凸显,但其发病机制尚未完全阐明,现有的治疗策略仍不尽如人意[4]。近年来,铁死亡作为一种新型的铁依赖性调节性细胞死亡方式,因其独特的脂质过氧化和铁稳态失调特征而备受关注[5]。多项研究[6-7]表明,铁死亡在 DCM 的发生发展中扮演着关键角色,与氧化应激、脂质代谢紊乱和线粒体功能障碍等病理过程密切相关。因此,深入探讨铁死亡在 DCM 中的作用机制,有望为 DCM 的防治提供新的靶点和策略[4]。本文旨在系统阐述铁死亡的基本概念、调控机制及其在 DCM 中的作用,并展望铁死亡相关治疗策略在 DCM 防治中的应用前景。

1　铁死亡的基本概念和调控机制

1. 1　铁死亡的定义和特征

铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性调控性细胞死亡方式,其特征在于铁依赖性膜脂质过氧化的压倒性积累[8-9]。与凋亡、坏死和自噬等传统细胞死亡方式不同,铁死亡具有独特的形态学和生化特征[10-11]。在形态学上,铁死亡细胞表现为线粒体体积缩小、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失及线粒体外膜破裂,而细胞核形态基本保持正常[11]。在生物化学层面,铁死亡的发生依赖于细胞内铁离子的积累和脂质过氧化反应的失控,最终导致质膜离子转运功能障碍和膜通透性增加,引发细胞死亡[8,12]。这一过程可被铁螯合剂(如去铁胺、去铁酮)和亲脂性抗氧化剂(如

基金项目:国家自然科学基金(82371597)
通信作者:邓永辉, E-mail:745902015@ qq. com

ferrostatin-1、liproxstatin-1)有效抑制,但对细胞凋亡抑制剂不敏感[9,11]。值得注意的是,铁死亡的调控涉及分布在线粒体、内质网、脂滴、过氧化物酶体等多个细胞器的代谢途径,这些通路通过影响铁代谢、脂质代谢和氧化还原平衡共同调节细胞对铁死亡的敏感性[8]。

1.2 铁死亡的核心调控机制

1.2.1 脂质过氧化调控

脂质过氧化是铁死亡执行过程的核心事件,其特征在于膜磷脂中多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA)的过度氧化[8,13]。含铁酶脂氧合酶是促进铁死亡的主要驱动因素,其功能依赖于长链脂酰辅酶 A 合成酶 4(long-chain acyl-CoA synthetase 4,ACSL4)依赖的脂质生物合成途径激活,该途径催化 PUFA(特别是花生四烯酸和肾上腺酸)整合入膜磷脂,形成易于过氧化的底物[10,13]。铁死亡性脂质过氧化首先在内膜(如内质网膜和线粒体膜)启动,随后扩散至质膜,最终触发致死性离子失衡和膜通透化[8]。研究[12-13]表明,脂质代谢酶网络和内源性代谢物通过干预脂质过氧化的起始或传播过程来抑制这一进程。相反,单不饱和脂肪酸的富集可通过竞争性抑制 PUFA 的整合而赋予细胞抗铁死亡能力[13]。此外,脂肪酸 β 氧化、甲羟戊酸途径等多个脂质代谢通路均直接影响细胞对脂质过氧化和铁死亡的敏感性[10,12]。

1.2.2 铁代谢调控

铁代谢失衡是铁死亡发生的必要条件,细胞内铁离子的过度积累通过芬顿(Fenton)反应催化活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成,进而驱动脂质过氧化反应[9-10]。铁稳态的维持涉及铁摄取、储存、利用和输出等多个环节的精密调控[12]。转铁蛋白受体 1 介导的转铁蛋白摄取是细胞获取铁的主要途径,而铁蛋白作为主要的铁储存蛋白,其通过铁自噬降解释放游离铁可促进铁死亡[9-10]。研究[9]表明,铁输出蛋白的表达下调或功能受损会导致细胞内铁积累,增加铁死亡敏感性。值得注意的是,线粒体作为细胞铁代谢的重要场所和 ROS 的主要来源,在铁死亡调控中发挥双重作用:一方面线粒体呼吸链功能障碍可促进 ROS 生成和脂质过氧化,另一方面线粒体通过维持细胞氧化还原平衡和氧化防御系统来对抗铁死亡[14-15]。因此,铁螯合剂通过降低游离铁的生物利用度可有效阻断铁死亡进程[11]。

1.2.3 抗氧化系统调控

细胞抗氧化防御系统是抵抗铁死亡的关键屏障,其中谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)被公认为是铁死亡最核心的负调控因子[10,12]。GPX4 是一种硒依赖性酶,以谷胱甘肽(glutathione,GSH)为还原当量,将有毒的脂质氢过氧化物还原为无害的脂质醇,从而直接抑制脂质过氧化的传播[8,12]。GPX4 的活性依赖于胱氨酸-谷氨酸反向转运体(SLC7A11,又称 System Xc^-)介导的胱氨酸摄取和随后的 GSH 合成[9-10]。近年来,研究发现了独立于 GPX4 的抗铁死亡通路,包括 NAD(P)H/铁死亡抑制蛋白 1/辅酶 Q10 轴和 DHODH/辅酶 Q 系统,这些通路通过不同机制清除脂质过氧化自由基[12,14]。此外,核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)作为转录主调控因子,通过上调多种抗氧化酶和铁代谢相关基因的表达,全面提升细胞的抗铁死亡能力[8,11]。线粒体在抗氧化防御中同样扮演重要角色,线粒体综合应激反应可通过限制氧化应激和保护氧化磷酸化缺陷的心肌细胞免受铁死亡损伤[14]。

2 铁死亡在 DCM 中的作用

铁死亡在 DCM 的发生发展中扮演着关键角色,其病理过程涉及多个相互关联的环节(见图 1)。在糖尿病高糖环境下,心肌组织铁代谢失衡启动铁死亡级联反应,表现为铁摄取增加、铁输出减少和铁自噬过度激活,导致游离铁过度积累。积累的游离铁通过 Fenton 反应催化 ROS 大量生成,引发脂质过氧化级联反应,同时抗氧化防御系统 System Xc^-/GSH/GPX4 轴功能受损,使心肌细胞丧失保护能力。线粒体作为铁代谢和氧化应激的重要场所,其功能障碍进一步放大铁死亡效应。最终,铁死亡导致心肌细胞大量死亡,触发炎症反应和心肌纤维化,引发心肌重塑与心脏功能障碍。铁螯合物通过维持铁稳态发挥心肌保护作用,为 DCM 治疗提供了重要靶点。

2.1 铁代谢失衡驱动 DCM 心肌损伤

铁代谢失衡是铁死亡驱动 DCM 发生发展的起始环节。在糖尿病状态下,心肌组织中游离铁(尤其是 Fe^{2+})沉积显著增加,这种铁过载通过多个环节破坏铁稳态[16-17]。研究[18-20]表明,DCM 心肌细胞中转铁蛋白受体表达上调增加了铁摄取,而铁输出蛋白表达下调导致铁排出受阻,共同促进细胞内铁积累。铁自噬在 DCM 铁代谢失衡中发挥关键作用,自噬受体核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4,NCOA4)选择性介导铁蛋白的自噬降解,释放大量游离铁促进 Fenton 反应[21-22]。此外,血红素加氧酶 1 表达升高在 DCM 中具有双重作用:一方面其分解血红素释放游离铁促进铁死亡,另一方面其敲低可通过减少铁过载改善心脏功能[17-18]。因此,铁摄取增加、铁输出减少和铁自噬过度激活共同导致 DCM 心肌细胞内游离铁过度积累。

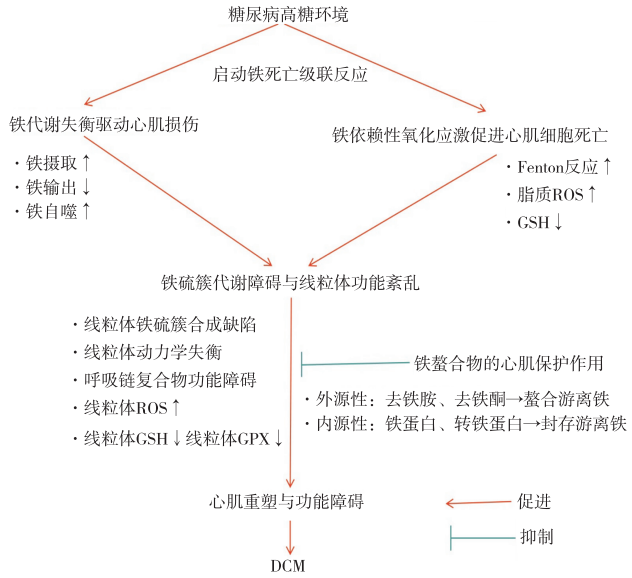


图 1　铁死亡在 DCM 中的作用模式图

2.2　铁依赖性氧化应激促进心肌细胞死亡

游离铁过载通过 Fenton 反应催化 ROS 大量生成，直接驱动脂质过氧化和心肌细胞死亡[17,23]。Fe^{2+} 与过氧化氢反应产生高活性的羟自由基（·OH），攻击细胞膜磷脂中的 PUFA，引发脂质过氧化级联反应[16,20]。研究[17,24]发现，高糖和棕榈酸联合处理可诱导心肌细胞产生典型的铁死亡特征，包括脂质 ROS 产生增加、丙二醛水平升高、GSH 耗竭及线粒体质量减少。在分子层面，高糖诱导下心肌细胞抗氧化蛋白 GPX4 和 SLC7A11 表达显著降低，而促铁死亡标志物 PTGS2 和 ACSL4 表达明显升高，提示抗氧化防御系统 System Xc^-/GSH/GPX4 轴功能受损[17,24-25]。此外，高糖还通过激活 DNA 损伤反应和 DNA-PK 复合物，上调促铁死亡基因（*TFRC*、*ACSL4*、*PTGS2*）表达，下调抗铁死亡基因（*GPX4*、*SLC7A11*）表达，从而加速脂质过氧化进程[19]。因此，铁依赖性 Fenton 反应催化的氧化应激与脂质过氧化构成了 DCM 铁死亡发生的核心病理机制。

2.3　铁硫簇代谢障碍与线粒体功能紊乱

线粒体作为铁代谢的重要场所和铁硫簇合成的核心部位，其功能障碍是 DCM 铁死亡的关键环节[26]。铁硫簇是线粒体呼吸链复合物的重要辅基，参与电子传递和 ATP 生成。Wang 等[27]首次阐明 DCM 中线粒体铁硫簇合成缺陷通过触发 PARP1 依赖性细胞死亡导致心肌损伤的分子机制，并提出硫化氢干预可作为潜在治疗策略。在 DCM 中，线粒体呈现典型的铁死亡形态学改变，包括线粒体体积缩小、嵴断裂消失、膜密度增加和外膜破裂[17,28]。线粒体动力学失衡在 DCM 铁死亡中发挥重要作用，线粒体融合蛋白 2 表达下调导致线粒体过度分裂，促进 ACSL4 向线粒体转位，加剧线粒体相关铁死亡[29]。研究[30]表明，PACS2/CPT1A/DHODH 信号通路通过调控线粒体功能参与 DCM 铁死亡，沉默 PACS2 可逆转高糖和棕榈酸诱导的铁死亡。此外，线粒体呼吸链复合物功能障碍增加 ROS 生成，线粒体 GSH（mitoGSH）耗竭和线粒体 GPX4（mitoGPX4）活性降低削弱了线粒体抗氧化防御能力，而 SS-31 可通过激活 mitoGSH/mitoGPX4 通路缓解线粒体依赖性铁死亡[31]。线粒体生物发生受损也参与 DCM 铁死亡病理过程，LGR6 通过调控 STAT3/PGC-1α 信号通路促进线粒体生物发生，缓解铁死亡[32]。

2.4　铁死亡介导的心肌重构与功能障碍

铁死亡不仅直接导致心肌细胞死亡，更重要的是通过诱发心肌重构和微血管损伤，最终导致心脏收缩与舒张功能障碍[23,33]。研究[17,34]表明，心肌细胞铁死亡触发炎症反应和成纤维细胞活化，促进胶原沉积和心肌纤维化，导致心室壁僵硬度增加和顺应性下降。值得关注的是，内皮细胞铁死亡在 DCM 微血管功能障碍中发挥关键作用，高糖诱导的 DNA-PK 复合物激活促进内皮细胞铁死亡，导致内皮细胞通透性增加、微血管灌注减少和心肌缺血缺氧[19,35]。功能层面，铁死亡导致的心肌细胞大量丢失和能量代谢障碍直接损害心肌收缩力，进而导致心肌纤维化和舒张功能受损[36]。重要的是，多项研究[36-37]证实抑制铁死亡可显著改善 DCM 心脏功能，如钠-葡萄糖共转运蛋白 2（sodium-glucose cotransporter 2，SGLT2）抑制剂达格列净和恩格列净通过激活 Nrf2/GSH 合成通路抑制铁死亡，改善心肌重构和心脏功能。此外，胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动剂利拉鲁肽也通过上调 Nrf2 表达抑制心肌铁死亡[37]。因此，铁死亡介导的心肌重构与功能障碍是 DCM 进展的关键病理环节，靶向铁死亡治疗具有重要的临床应用价值。

2.5　铁螯合物调控铁稳态的心肌保护作用

铁螯合物通过结合游离铁离子维持铁稳态，在 DCM 防治中展现出重要的治疗潜力。外源性铁螯合剂如去铁胺和去铁酮能够与游离 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 形成稳定的螯合复合物，降低游离铁的生物利用度，从而有效阻断 Fenton 反应和脂质过氧化[20,38]。研究[39]发现，铁螯合剂去铁胺可显著降低 DCM 心肌组织中铁沉积，减轻氧化应激和心肌损伤，改善心脏功能。内源性铁螯合蛋白在 DCM 心肌保护中同样发挥关键作用。铁蛋白作为主要的铁储存和螯合蛋白，通过封存游离铁发挥保护作用，而其表达下调或过度降解导致游离铁释放增加，加剧铁死亡[22,28]。重要的是，成纤维细胞生长因子 21 可直接结合铁蛋白并延长其半衰期，增强内源性铁螯合能力，从而抑制铁死亡并改善

DCM[34-35]。此外,转铁蛋白作为铁转运螯合蛋白,其功能异常也参与 DCM 铁代谢紊乱[16]。因此,无论是补充外源性铁螯合剂还是增强内源性铁螯合蛋白能力,均为 DCM 的临床治疗提供了重要靶点。

3 结论与展望

DCM 作为糖尿病最严重的心血管并发症之一,是糖尿病患者死亡的主要原因,然而其治疗和预防策略的进展仍然有限。铁死亡在 DCM 中通过多个相互关联的机制发挥关键驱动作用。铁代谢失衡是起始环节,表现为铁摄取增加(转铁蛋白受体表达上调)、铁输出减少(铁输出蛋白表达下调)和铁自噬过度激活(NCOA4 介导的铁蛋白降解),共同导致游离铁过度积累。铁依赖性氧化应激是核心病理机制,游离铁通过 Fenton 反应催化 ROS 生成,驱动脂质过氧化级联反应,同时抗氧化防御系统 System Xc^-/GSH/GPX4 轴功能受损,使细胞丧失保护能力。线粒体功能障碍放大铁死亡效应,表现为线粒体动力学失衡、呼吸链复合物功能障碍、ROS 生成增加和线粒体抗氧化防御能力降低。铁死亡最终导致心肌重构与功能障碍,通过诱发炎症反应、心肌纤维化和微血管损伤,导致心脏收缩与舒张功能障碍。铁螯合物(包括外源性铁螯合剂如去铁胺和内源性铁螯合蛋白如铁蛋白)通过维持铁稳态发挥心肌保护作用。这些机制相互交织、协同作用形成正反馈循环,共同驱动 DCM 的病理进程。令人鼓舞的是,研究[40-41]发现多种降糖药(如 SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂)、植物提取物及铁死亡抑制剂可通过缓解铁死亡改善 DCM,显示出良好的治疗前景。然而,当前研究仍存在诸多局限:首先,铁死亡在 DCM 中的精确分子机制尚未完全阐明,不同细胞类型(心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞)在铁死亡中的作用需要进一步探索;其次,现有研究主要依赖动物模型和细胞实验,缺乏临床样本验证和前瞻性临床试验数据;最后,铁死亡检测方法尚不完善,需要建立更全面、标准化的评价体系。未来研究应深入解析铁死亡的表观遗传调控和转录后调控机制,开发更特异、更安全的铁死亡调控剂,探索多靶点联合治疗策略,推进个体化精准医疗干预,并加强基础研究向临床转化。总之,靶向铁死亡通路代表了 DCM 防治的创新方向,为改善 DCM 患者预后提供了新的理论依据和治疗靶点,具有重要的临床应用价值和广阔的发展前景。

参 考 文 献

[1] Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2019, 124(8): 1160-1162.

[2] Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2019, 10: 2042018819834869.

[3] Swiatkiewicz I, Patel NT, Villarreal-Gonzalez M, et al. Prevalence of diabetic cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes in a large academic medical center[J]. BMC Med, 2024, 22(1): 195.

[4] Zhang H, Li X. Ferroptosis targeting: a novel therapeutic regimen in diabetic cardiomyopathy[J]. Cell Signal, 2025, 135: 112053.

[5] Berndt C, Alborzinia H, Amen VS, et al. Ferroptosis in health and disease[J]. Redox Biol, 2024, 75: 103211.

[6] Song Z, Wang J, Zhang L. Ferroptosis: a new mechanism in diabetic cardiomyopathy[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(4): 612-622.

[7] Ke D, Zhang Z, Liu J, et al. Ferroptosis, necroptosis and cuproptosis: novel forms of regulated cell death in diabetic cardiomyopathy[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1135723.

[8] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424-442.

[9] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 49.

[10] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054-2081.

[11] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(3): 369-379.

[12] Zheng J, Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis[J]. Cell Metab, 2020, 32(6): 920-937.

[13] Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(12): 1077-1087.

[14] Ahola S, Langer T. Ferroptosis in mitochondrial cardiomyopathy[J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(2): 150-160.

[15] Gao M, Yi J, Zhu J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. Mol Cell, 2019, 73(2): 354-363. e3.

[16] Yan X, Xie Y, Liu H, et al. Iron accumulation and lipid peroxidation: implication of ferroptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1): 161.

[17] Yang H, Xiao G, Wang D, et al. Inhibition of HMOX1 alleviates diabetic cardiomyopathy by targeting ferroptosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2025, 57(9): 1420-1432.

[18] Zhen J, Sheng X, Chen T, et al. Histone acetyltransferase Kat2a regulates ferroptosis via enhancing Tfrc and Hmox1 expression in diabetic cardiomyopathy[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(6): 406.

[19] Luo C, Fang C, Zou R, et al. Hyperglycemia-induced DNA damage response activates DNA-PK complex to promote endothelial ferroptosis in type 2 diabetic cardiomyopathy[J]. Theranostics, 2025, 15(10): 4507-4525.

[20] Zhao Y, Pan B, Lv X, et al. Ferroptosis: roles and molecular mechanisms in diabetic cardiomyopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1140644.

[21] Zhang X, Dong X, Jie H, et al. Downregulation of the (pro) renin receptor alleviates ferroptosis-associated cardiac pathological changes via the NCOA4-mediated ferritinophagy pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 138: 112605.

[22] Wang J, Li Y, Li L, et al. Effect of NLRP3 gene knockdown on pyroptosis and ferroptosis in diabetic cardiomyopathy injury[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 351.

[23] Li S, Shu Y, Yang S, et al. Oxidative stress and ferroptosis in diabetic cardiomyopathy: mechanistic interplay and therapeutic implications[J]. Apoptosis, 2025, 30(11-12): 2635-2653.

[24] Ye H, Guo J, Wang X, et al. Irisin protects against diabetic cardiomyopathy by suppressing ferroptosis[J]. Drug Dev Res, 2025, 86(4): e70077.

[25] Lin Y, Yang S, Guo J. Antioxidant proteins can be potential targets in ameliorating ferroptosis in diabetic cardiomyopathy: a literature review[J]. Diabetol Metab Syndr, 2025, 17(1): 199.

[26] Liu X, Ma Y, Wang X, et al. Cross-regulatory mechanisms linking ferroptosis, epigenetics, and circadian rhythm to mitochondrial quality control in diabetic cardiomyopathy[J]. J Adv Res, 2026, 84: 937-963.

[27] Wang M, Zhang S, Tian J, et al. Impaired iron-sulfur cluster synthesis induces mitochondrial PARthanatos in diabetic cardiomyopathy[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(1): e2406695.

[28] Du S, Shi H, Xiong L, et al. Canagliflozin mitigates ferroptosis and improves myocardial oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1011669.

[29] Zhao T, Chen C, Zhao W, et al. SAP30BP aggravates mitochondrial-related ferroptosis in diabetic cardiomyopathy by regulating MFN2-ACSL4 axis[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1005: 178046.

[30] Xiang L, Jiang Z, Le Y, et al. Walnut peptides alleviate ferroptosis by activating the bile acids-TGR5-DHHC4-CD36 pathway and glutathione synthesis to ameliorate diabetic cardiomyopathy[J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(41): 26114-26129.

[31] Xiong L, Hu H, Zhu F, et al. New insight for SS-31 in treating diabetic cardiomyopathy: activation of mitoGPX4 and alleviation of mitochondria-dependent ferroptosis[J]. Int J Mol Med, 2024, 54(6): 112.

[32] Zhao M, Shen Z, Zheng Z, et al. Cardiomyocyte LGR6 alleviates ferroptosis in diabetic cardiomyopathy via regulating mitochondrial biogenesis[J]. Metabolism, 2024, 159: 155979.

[33] Liu B, Jin Q, Sun YK, et al. From bench to bedside: targeting ferroptosis and mitochondrial damage in the treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1563362.

[34] Wang R, Zhang X, Ye H, et al. Fibroblast growth factor 21 improves diabetic cardiomyopathy by inhibiting ferroptosis via ferritin pathway[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 394.

[35] Chen K, Wang S. New insights into FGF21 alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing ferroptosis: a commentary[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 424.

[36] Cui M, Zhang J, Wang Z, et al. Empagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy via inhibiting cardiomyocyte ferroptosis through the USP7/NRF2 signaling pathway[J]. Antioxid Redox Signal, 2026, 44(1-3): 41-60.

[37] Chen X, Wang T, Gao Y, et al. Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy via NRF2 protein upregulation-driven glutathione synthesis to inhibit myocardial ferroptosis[J]. Life Sci, 2025, 378: 123819.

[38] Lou X, Zhang Y, Guo J, et al. What is the impact of ferroptosis on diabetic cardiomyopathy: a systematic review[J]. Heart Fail Rev, 2024, 29(1): 1-11.

[39] Wang X, Chen X, Zhou W, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 708-722.

[40] Tian M, Huang X, Li M, et al. Ferroptosis in diabetic cardiomyopathy: from its mechanisms to therapeutic strategies[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1421838.

[41] Lei Q, Yang BB, Lyu J. Potential significance of targeting ferroptosis for intervention of diabetic cardiomyopathy[J]. J Diabetes, 2025, 17(6): e70116.

收稿日期：2025-11-03

(上接第 511 页)

[24] Xia Y, Niu Y, Cai J, et al. Effects of personal short-term exposure to ambient ozone on blood pressure and vascular endothelial function: a mechanistic study based on DNA methylation and metabolomics[J]. Environ Sci Technol, 2018, 52(21): 12774-12782.

[25] Paffett ML, Zychowski KE, Sheppard L, et al. Ozone inhalation impairs coronary artery dilation via intracellular oxidative stress: evidence for serum-borne factors as drivers of systemic toxicity[J]. Toxicol Sci, 2015, 146(2): 244-253.

[26] Fu G, Cheng H, Lu Q, et al. The synergistic effect of high temperature and ozone on the number of deaths from circulatory system diseases in Shijiazhuang, China[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1266643.

[27] Meza-Menchaca T, Albores-Medina A, Heredia-Mendez AJ, et al. Revisiting epigenetics fundamentals and its biomedical implications[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7927.

[28] Vecoli C, Pulignani S, Andreassi MG. Genetic and epigenetic mechanisms linking air pollution and congenital heart disease[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2016, 3(4): 32.

[29] Baccarelli AA, Byun HM. Platelet mitochondrial DNA methylation: a potential new marker of cardiovascular disease[J]. Clin Epigenetics, 2015, 7(1): 44.

[30] Jiang Y, Chen J, Guo L, et al. Short-term effects of ambient gaseous air pollution on blood platelet mitochondrial DNA methylation and myocardial ischemia[J]. Environ Int, 2024, 185: 108533.

[31] Ladd-Acosta C, Feinberg JI, Brown SC, et al. Epigenetic marks of prenatal air pollution exposure found in multiple tissues relevant for child health[J]. Environ Int, 2019, 126: 363-376.

[32] Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(21): 2331-2378.

[33] 孙国根，黄辛. 复旦大学发现臭氧致心血管代谢疾病机制[N]. 中国科学报，2021-09-03(4).

[34] Day DB, Xiang J, Mo J, et al. Association of ozone exposure with cardiorespiratory pathophysiologic mechanisms in healthy adults[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(9): 1344-1353.

[35] Gordon CJ, Johnstone AF, Aydin C, et al. Episodic ozone exposure in adult and senescent Brown Norway rats: acute and delayed effect on heart rate, core temperature and motor activity[J]. Inhal Toxicol, 2014, 26(7): 380-390.

[36] Hunter R, Baird B, Garcia M, et al. Gestational ozone inhalation elicits maternal cardiac dysfunction and transcriptional changes to placental pericytes and endothelial cells[J]. Toxicol Sci, 2023, 196(2): 238-249.

[37] Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, et al. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes[J]. Placenta, 2011, 32(3): 230-234.

[38] Zhang Z, Wang C, Lin C, et al. Association of long-term exposure to ozone with cardiovascular mortality and its metabolic mediators: evidence from a nationwide, population-based, prospective cohort study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 52: 101222.

[39] Zhang Y, Gong J, Hu X, et al. Glycerophospholipid metabolism changes association with ozone exposure[J]. J Hazard Mater, 2024, 475: 134870.

[40] Rich DQ, Schwartz J, Mittleman MA, et al. Association of short-term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias[J]. Am J Epidemiol, 2005, 161(12): 1123-1132.

[41] Pan Z, Han X, Cao M, et al. Short-term exposure to ozone and ECG abnormalities in China: a nationwide longitudinal study[J]. J Hazard Mater, 2023, 459: 132290.

[42] Chen H, Tong H, Shen W, et al. Fish oil blunts lung function decrements induced by acute exposure to ozone in young healthy adults: a randomized trial[J]. Environ Int, 2022, 167: 107407.

[43] Goodman JE, Prueitt RL, Chandalia J, et al. Evaluation of adverse human lung function effects in controlled ozone exposure studies[J]. J Appl Toxicol, 2014, 34(5): 516-524.

收稿日期：2025-10-21