

本文引用: 廖 韦, 夏梦蝶, 向 琼, 等. 铁死亡在心力衰竭中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 821-828.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.09.013.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-09-0821-08

· 文献综述 ·

铁死亡在心力衰竭中的研究进展

廖 韦, 夏梦蝶, 向 琼, 崔雨婷, 甘 霓, 周雅婷, 彭 娟

(南华大学衡阳医学院心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病
国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 铁死亡; 心力衰竭; 心脏重塑; 氧化应激; 线粒体功能障碍; 铁超载

[摘 要] 铁死亡是一种新型程序性细胞死亡方式,其特征是细胞内铁超载诱导脂质过氧化物产生并在细胞内大量积累导致细胞死亡。心力衰竭是严重的心功能障碍,心肌细胞的减少是导致其发生发展的主要原因。最近研究表明,在心力衰竭中发生了铁死亡,并证实铁死亡在其发病过程中发挥了至关重要的作用。本文拟就铁死亡的机制及其对心力衰竭的影响进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of ferroptosis in heart failure

LIAO Wei, XIA Mengdie, XIANG Qiong, CUI Yuting, GAN Ni, ZHOU Yating, PENG Juan

(Institute of Cardiovascular Disease, Hengyang Medical College, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] ferroptosis; heart failure; cardiac remodeling; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; iron overload

[ABSTRACT] Ferroptosis is a novel form of programmed cell death, characterized by intracellular iron overload-induced production of lipid peroxides and massive accumulation in cells leading to cell death. Heart failure is a serious cardiac dysfunction, and the reduction of cardiomyocytes is the main reason for its occurrence and development. Recent studies have shown that ferroptosis occurs in heart failure and confirmed that ferroptosis plays a crucial role in its pathogenesis. This article intends to review the mechanism of ferroptosis and its impact on heart failure.

心力衰竭(heart failure, HF)是由于心脏收缩和(或)舒张功能障碍导致心功能不全的一组复杂临床综合征。最新流行病学调查显示,全世界 HF 患病率逐年增加,并有年轻化的趋势^[1],而且 HF 的死亡率近年也呈上升趋势^[2]。因此,阐明 HF 的发病机制,寻找 HF 的治疗靶标是亟待解决的问题。铁死亡是最近发现的一种新型程序性细胞死亡方式,其特征是铁超载诱导大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生并导致脂质过氧化物积累^[3]。研究表明,铁死亡在肿瘤、神经退行性疾病等疾病中发挥重要的作用^[4]。最近,有研究证实在 HF 中发

生了铁死亡,且铁死亡具有促 HF 的作用^[5-6]。本文在介绍铁死亡的基础上,对铁死亡相关机制在 HF 中的研究进展进行综述。

1 铁死亡的主要特点及其机制

Dixon 等^[7]发现铁死亡诱导剂 erastin、RAS 选择性致死小分子 3(RAS-selective lethal small molecule 3, RSL3)等化合物可特异性诱导细胞发生新型程序性死亡,而一些铁螯合剂可逆转其发生,故将这种新的细胞死亡形式命名为铁死亡。铁死

[收稿日期] 2022-03-03

[修回日期] 2022-04-21

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2017JJ3277);湖南省卫健委 2020 年重点指导课题(20201905)

[作者简介] 廖韦,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail:2523925033@qq.com。通信作者 彭娟,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail:pengjuan98@sina.com。

亡是一种铁依赖性、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。在形态学上主要表现为线粒体皱缩、线粒体嵴数量减少;在生物化学上表现为伴随细胞内铁和自由基的积聚,可引起谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭。

铁死亡的发生涉及脂质代谢、GSH 代谢、铁代谢和线粒体功能障碍等方面,归因于细胞内脂质过氧化物的产生和清除失衡(图 1)。当细胞内发生铁超载,通过芬顿反应使铁相关 ROS 产生增多,大量的 ROS 与细胞膜上多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)相互作用以诱导脂质发生过氧化,

导致脂质过氧化物在细胞内大量累积。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是细胞内主要的抗氧化酶,可将还原型 GSH 氧化为氧化型 GSH,同时将有害的脂质过氧化物还原为无害的脂质醇。然而,当细胞内 GSH 合成减少或 GPX4 失活时,细胞清除脂质过氧化物的能力下降,导致细胞发生铁死亡。线粒体是细胞内铁、脂和氨基酸代谢的主要细胞器,线粒体功能和结构的完整对于铁死亡具有至关重要的作用^[8]。线粒体铁超载导致线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)生成增加从而促进细胞发生铁死亡^[9]。

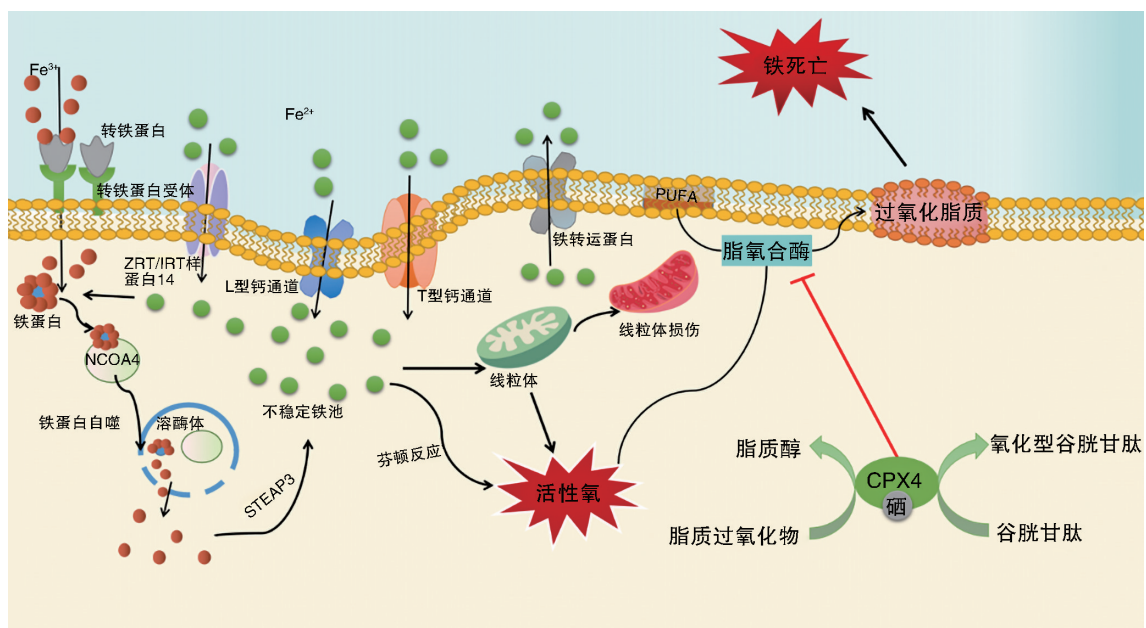


图 1. 铁死亡信号通路

Figure 1. The ferroptosis signaling pathway

2 铁死亡与心力衰竭

HF 是高血压、心肌肥厚、遗传性心肌病、扩张型心肌病和心肌梗死等众多心血管疾病的终末期^[10]。心脏重塑被普遍认为是这些疾病进展为 HF 的主要机制。心脏重塑使心肌发生纤维化和肥厚从而使心脏大小、形态和功能发生改变,最终导致心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍^[11]。目前研究发现铁死亡相关机制,如铁稳态失衡、GSH 缺乏、氧化应激和线粒体功能障碍等均在心脏重塑中发挥着重要作用。随着对 HF 及铁死亡机制研究的不断深入,越来越多的证据表明, HF 发病与铁死亡机制间存在密切联系。本部分综述了铁死亡相关机制在 HF 中的影响。

2.1 谷胱甘肽代谢异常所致铁死亡与心力衰竭

无论是在 HF 动物模型^[12-13],还是在 HF 患者^[14],均发现其左心室总还原型 GSH 降低,而总还原型 GSH 缺乏可以引起肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和可溶性肿瘤坏死因子受体 1(soluble tumor necrosis factor receptor 1, sTNFR1)表达增加, TNF 和 sTNFR1 是 HF 严重程度和不良预后的标志物^[15-16],因此, GSH 水平与 HF 的严重程度和预后有关。Ren 等^[17]研究表明,抑制 GSH 的合成可以使小鼠心脏中脂质过氧化物和 ROS 生成增多,导致心肌收缩功能受到抑制,舒张时间延长,从而导致心脏功能障碍。同样, Watanabe 等^[18]研究发现,在压力超负荷诱导的 HF 小鼠中,抑制 GSH 的生成可以使心脏的氧化应激增加同时加重心肌纤维化和左心室功能

障碍,相反补充 GSH 可以改善左心室重塑和心脏收缩功能障碍。这些研究提示,GSH 的缺乏所诱导的铁死亡可能是促进 HF 发生发展的潜在机制。

硒是 GPX4 的活化中心硒代半胱氨酸的重要组成部分,可以预防脂质 ROS 引起的铁死亡^[19]。大量的研究表明,硒缺乏是 HF 的重要危险因素^[20-21]。Mirdamadi 等^[22]研究发现,与正常人相比,慢性 HF 患者的血清硒水平显著降低,且硒水平与左心室容积、肺动脉压呈显著负相关。Bomer 等^[20]研究发现,在 HF 患者中,血清低硒浓度与死亡率和再住院率增加相关;体外细胞实验发现,硒缺乏会损害心肌细胞的线粒体功能及增加心肌细胞的 ROS 水平。此外,硒在 HF 患者心肌损伤和心脏重塑中也发挥着重要作用。Alexanian 等^[23]研究表明,硒与左心室射血分数呈正相关,与肌钙蛋白 T 呈负相关,且当 HF 患者出现轻度或中度硒缺乏时可进一步加重心肌损伤。在一项十年的随访研究中表明,硒缺乏可以通过降低 GPX4 的活性来促进慢性克山病进展为充血性 HF,相反补充硒可以提高 HF 患者的存活率^[24]。补充硒可以提高 GPX4 的表达和活性,抑制氧化应激从而促进心肌细胞周期有序进行,改善 HF 时心肌细胞的减少^[25]。此外,补充硒显著减轻 HF 症状^[26]且高硒水平可以降低非吸烟患者新发 HF 的风险^[27]。他汀类药物导致 HF 发生的机制是抑制 GPX4 的合成使氧化应激增加^[28]。综上所述,硒缺乏通过抑制 GPX4 的表达来诱导铁死亡,而硒缺乏又可通过抑制 GPX4 的表达和活性来影响 HF 的发生发展,提示硒缺乏相关的铁死亡可能参与 HF 的病理过程,但还需要更多的研究来确定 GPX4 介导的铁死亡是否参与 HF 的病理过程。

2.2 铁代谢异常所致铁死亡与心力衰竭

铁稳态是一个复杂的过程,依赖于多种铁代谢蛋白的调控,铁稳态失衡可引起铁超载和铁死亡^[29]。研究表明,铁稳态在维持心脏正常功能中起着至关重要的作用^[30]。研究发现,心脏易受铁超载的影响,导致氧化应激,促进 HF 的发生发展^[31]。本部分重点梳理铁超载以及铁代谢相关蛋白在 HF 中可能的作用机制。

2.2.1 心肌铁超载所致铁死亡对心力衰竭的影响

铁超载以转铁蛋白(transferrin, Tf)饱和度升高和非转铁蛋白结合铁(non-transferrin-bound iron, NTBI)的形成作为特征。在血浆中,铁与 Tf 结合形成转铁蛋白结合铁(transferrin-bound iron, TBI),TBI 随后与转铁蛋白受体结合进入细胞;当血浆铁超过 Tf 的结合能力时,形成 NTBI。与 TBI 不同,NTBI 可

以不受转铁蛋白受体和其他铁调节分子调节而进入细胞^[32-33]。因此,即使细胞内的铁含量非常高,心肌摄取 NTBI 也会继续进行,导致细胞内铁超载。NTBI 可通过 L 型钙通道、T 型钙通道和 ZRT/IRT 样蛋白 14(ZRT-/IRT-like protein 14, ZIP14) 锌通道进入心肌细胞^[31]。Yu 等^[34]研究表明 ZIP14 通过介导 NTBI 的摄取促进铁死亡。Olgar 等^[35]研究发现,在 HF 患者的心脏组织中,ZIP14 的表达显著升高,提示 ZIP14 可能通过转运 NTBI 来促进铁超载从而在 HF 中发挥作用。在铁超载小鼠模型中,钙通道阻滞剂可通过减少铁沉积来改善心脏功能^[36]。有研究表明,钙通道阻滞剂可能会减少输血依赖性 β 地中海贫血症患者的心肌细胞铁超载^[37]。过量的游离铁通过 Haber-Weiss 和芬顿反应产生大量的 ROS,导致氧化应激、线粒体损伤和功能障碍,引起细胞铁死亡^[38-39]。心肌细胞铁超载会导致氧化应激和线粒体损伤,最终引起收缩/舒张功能障碍及心肌纤维化^[31]。Oudit 等^[40]研究表明,不稳定铁池的增加,特别是游离铁的增加,直接影响心肌细胞的兴奋-收缩偶联,从而使心肌发生舒张功能障碍。在 β 地中海贫血症患者和血色素沉着症患者中,铁超载会损害心脏功能,导致 HF^[41-42]。此外,在慢性铁治疗导致心脏铁超载的雄性 Wistar 大鼠和 β 地中海贫血小鼠中,心脏都表现出收缩功能和自主神经功能障碍,相反,用铁螯合剂治疗可以减少 ROS 的形成,减轻心脏线粒体功能障碍,并改善铁超载引起的心脏自主神经功能和收缩功能障碍^[43-44]。综上所述,铁超载导致的铁死亡可能参与 HF 的发生和发展。

2.2.2 铁代谢调节蛋白异常所致铁死亡在心力衰竭中的作用

铁蛋白是细胞中主要的铁储存蛋白,可以结合过量的铁来避免氧化应激从而抑制铁死亡^[45]。在一项美国社区动脉粥样硬化风险研究中表明,血浆铁蛋白浓度的降低与人群发生 HF 的风险增加有关^[46],提示铁蛋白调节的铁稳态在 HF 中发挥着重要作用。铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)具有铁氧化酶活性,催化细胞质中的 Fe^{2+} 转化为铁形式(Fe^{3+}),然后储存在铁蛋白中,维持细胞内铁的稳态^[47]。Rui 等^[48]研究发现,FTH 的缺失可以促使小鼠神经元细胞发生铁死亡,提示 FTH 在抗细胞铁死亡中发挥着有益作用。Omiya 等^[49]研究发现,FTH 在 HF 小鼠中的表达显著减少,而下调 FTH 基因表达可增加心肌细胞中游离铁的含量和氧化应激水平,导致心肌细胞死亡。在另一项研究中,予以心肌细胞特异性敲除 FTH 的小鼠

高铁饮食,会诱导心肌细胞发生铁死亡,心脏表现出典型的 HF 表型,表明铁蛋白在预防心脏铁死亡和 HF 中发挥着重要作用^[50]。最近,Zheng 等^[51]进一步证实了 FTH1 介导的铁死亡和 HF 之间的关系,研究表明下调 FTH1 的表达可以引起心肌细胞铁超载从而导致铁死亡,参与 HF 的发生发展。这些研究共同说明了铁蛋白通过调节铁稳态来抑制铁死亡,可能在预防 HF 中发挥着重要的作用。

铁转运蛋白(ferroportin, FPN)是唯一已知的心肌细胞铁输出蛋白^[52],对于调节心肌细胞铁稳态具有至关重要的作用。FPN 是铁死亡的负性调节因子,FPN 缺乏可以导致细胞发生铁死亡^[53]。研究发现,在心肌细胞特异性敲除 FPN 的小鼠中,心肌细胞内铁大量沉积,引起严重的左心室功能障碍^[54]。这些发现提示 FPN 缺失可能引起心肌细胞铁超载从而导致 HF 的发生发展,但这一过程是否与铁死亡有关还需要进一步探究。

核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)通过介导铁蛋白自噬降解导致细胞内游离 Fe^{3+} 的水平增加,随后被前列腺六跨膜表皮抗原 3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} ,从而使细胞发生铁死亡^[55]。Ito 等^[56]研究发现,在压力超负荷诱导的 HF 小鼠中,心肌细胞特异性敲除 NCOA4 可以抑制铁超载和随后的脂质过氧化,同时减轻小鼠的心脏重塑,包括心肌肥大和功能障碍、心腔扩张和纤维化,从而改善心功能,表明 NCOA4 的激活会导致 HF 的发展。他汀类药物是 HF 患者的一线治疗药物,最近研究发现阿托伐他汀通过抑制 NCOA4 诱导的铁死亡来改善心脏重塑和心功能障碍,从而对异丙肾上腺素引起的小鼠 HF 具有保护作用^[57]。因此,这些研究提示 NCOA4 介导的铁死亡在 HF 的发生发展中发挥着重要作用。

2.3 活性氧、脂质过氧化异常所致铁死亡与心力衰竭

ROS 在细胞内大量累积是铁死亡重要的生物化学标志^[58]。在生理条件下,细胞内会产生少量的 ROS,在心脏中发挥信号传导功能,然而在病理条件下,ROS 的产生超过了机体的清除能力会导致 ROS 在细胞内大量累积,促进氧化应激和心肌细胞损伤^[59]。大量的研究证明,在 HF 中 ROS 产生增加,且引起氧化应激从而参与 HF 的发生发展^[60-62]。Takimoto 等^[63]研究发现,HF 小鼠心肌 ROS 产生增加,而减少 ROS 的产生可以改善心肌肥厚、收缩功能障碍和左心室重塑。进一步的研究发现,ROS 通

过改变兴奋-收缩偶联中心的蛋白质而直接损害心脏收缩功能,此外,还可以引起心脏成纤维细胞增殖和基质金属蛋白酶激活,导致细胞外基质重塑,促进 HF 的发生和发展^[61]。NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, Nox)是细胞内产生 ROS 的关键酶^[64]。Wang 等^[65]研究表明,激活 Nox4 可引起脂质过氧化物的产生从而诱导细胞铁死亡。Chen 等^[5]研究发现,在 HF 大鼠中 Nox4 显著上调,且阻断 Nox4 的表达可抑制心肌细胞发生铁死亡并显著改善心功能。由此可以推测,氧化应激可能是铁死亡与 HF 之间的桥梁,但还需要更多的研究来进一步明确。

脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)可催化细胞膜上的多不饱和脂肪酸发生过氧化,形成脂质过氧化物从而促进细胞发生铁死亡^[66];另外,脂质过氧化物诱导巨噬细胞向促炎表型极化,促进铁死亡过程中炎症的发生^[67]。12/15-LOX 是 LOX 家族中的成员,12/15-LOX 在铁死亡和 HF 中表达上调,且在铁死亡和 HF 的发生发展中都发挥着重要的作用^[68-69]。抑制 12/15-LOX 的表达可以显著减少 erastin、RSL3 诱导的铁死亡^[66]。Kayama 等^[69]研究证明,心肌细胞过表达 12/15-LOX 可上调单核细胞趋化蛋白 1 表达,促进巨噬细胞浸润到心脏,引起心脏纤维化和收缩功能障碍从而导致 HF 的发生;相反,12/15-LOX 缺乏能显著改善慢性压力超负荷,引起心肌收缩功能障碍,表明 12/15-LOX 参与了 HF 的发生发展。肺动脉高压可导致右心后负荷过重,最终发展为右心室衰竭^[70]。Zhu 等^[71]研究发现 15-LOX 在肺动脉高压患者的肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞中表达上调。Shen 等^[72]进一步发现,在肺动脉高压大鼠中,15-LOX 可以促进血小板活化和肺血管血栓形成,而 15-LOX 抑制剂可逆转这种作用,表明 15-LOX 在肺动脉高压发病过程中发挥着重要作用。心肌梗死后持续性的炎症和心脏重塑会导致其进展为 HF^[73-74]。有研究证明,12/15-LOX 基因缺失可以促进心肌梗死后炎症的消退和心脏重塑的减轻,改善左心室功能,从而延缓 HF 的进程^[75-76]。最近一项研究证明,12/15-LOX 缺失促进巨噬细胞向修复表型极化,使炎症迅速消退,改善心功能,从而提高进展期 HF 患者的存活率^[77]。尽管 12/15-LOX 对 HF 和铁死亡均有影响,但 12/15-LOX 介导的铁死亡是否与 HF 有关尚不清楚,还需要更多的研究来明确。

2.4 铁死亡相关的线粒体功能障碍与心力衰竭

线粒体功能障碍在 HF 中被广泛观察到^[78-80],

包括线粒体电子传递链活性受损、mtROS 产生增加、代谢底物利用改变、线粒体动力学异常和离子稳态改变,而这些异常都可以导致 HF 的发生和发展^[81-82]。线粒体功能障碍可以引起心脏收缩功能障碍和心脏重塑从而导致 HF 的发展,被认为是治疗 HF 的重要靶点^[83]。mtROS 对心脏的损伤已被证明是 HF 的主要致病机制之一^[78,80],靶向清除 mtROS 可以预防和治疗 HF^[84-85]。在阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导的心肌病小鼠中,线粒体靶向抗氧化剂通过抑制线粒体脂质过氧化诱导的铁死亡来达到治疗心肌病的效果,而非线粒体靶向抗氧化剂仅轻度缓解了阿霉素诱导的心肌病,表明线粒体氧化损伤诱导的铁死亡是引起心脏损伤的主要机制^[86]。此外,减少线粒体脂肪酸氧化可以改善 HF 的心功能^[87]。以上研究提示线粒体损伤可能是铁死亡的终末过程,靶向线粒体代谢途径和氧化还原反应可能是治疗 HF 的有效策略,而这一过程与铁死亡密切相关。

3 结 论

近年来,有关铁死亡在心血管疾病中的作用的研究受到广泛关注,然而对 HF 中铁死亡的研究还处于起步阶段,尚有许多问题需要解决。首先,目前对于铁死亡与 HF 的相关研究大多只是揭示现象,铁死亡在 HF 发生发展中的具体作用机制、发生在病灶器官的区域以及发生的阶段尚需进一步研究。其次,有研究观察到,在主动脉环扎所致的 HF 大鼠中发生了铁死亡,葛根素可通过显著抑制心肌细胞铁超载和脂质过氧化来减轻铁死亡,从而达到缓解 HF 的作用^[6]。该研究发现葛根素抑制铁死亡发挥心脏保护作用,可以进一步探索是否存在更多的中药通过抗铁死亡而发挥心脏保护作用,为 HF 寻求可替代的中医治疗。另外, Fang 等^[50]研究发现铁死亡抑制剂可以显著减轻 HF 小鼠的心肌损伤和左心室肥厚,表明铁死亡是治疗 HF 的重要靶点,可以进一步探索铁死亡抑制剂减轻 HF 症状的具体机制,为未来铁死亡抑制剂应用于临床治疗 HF 提供理论基础。最后,铁死亡具有复杂的调控网络,目前只有部分铁死亡的病理过程在 HF 中得到验证,仅证实了脂质和铁代谢紊乱、氧化应激和线粒体功能障碍与 HF 的发生发展有关,但还需更多的研究来完善铁死亡其他调节机制对 HF 的影响。总之,铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡方式,在 HF 中发挥着重要作用,然而其具体机制和干预措

施还需要更加深入地探究,为 HF 的治疗和预防提供新的策略。

[参考文献]

- [1] GROENEWEGEN A, RUTTEN F H, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [2] ROGER V L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1421-1434.
- [3] DIXON S J, PATEL D N, WELSCH M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. *Elife*, 2014, 3: e02523.
- [4] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [5] CHEN X, XU S, ZHAO C, et al. Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(1): 37-43.
- [6] LIU B, ZHAO C, LI H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 233-240.
- [7] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [8] WANG H, LIU C, ZHAO Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(1): 151058.
- [9] LI N, WANG W, ZHOU H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 303-318.
- [10] DE COUTO G, OUZOUNIAN M, LIU P P. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(6): 334-344.
- [11] COHN J N, FERRARI R, SHARPE N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 569-582.
- [12] BOURRAINDELOUP M, ADAMY C, CANDIANI G, et al. N-acetylcysteine treatment normalizes serum tumor necrosis factor-alpha level and hinders the progression of cardiac injury in hypertensive rats [J]. *Circulation*, 2004, 110(14): 2003-2009.
- [13] ADAMY C, MULDER P, KHOUZAMI L, et al. Neutral sphingomyelinase inhibition participates to the benefits of N-acetylcysteine treatment in post-myocardial infarction failing heart rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(3): 344-353.

- [14] DAMY T, KIRSCH M, KHOUZAMI L, et al. Glutathione deficiency in cardiac patients is related to the functional status and structural cardiac abnormalities [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4871.
- [15] DESWAL A, PETERSEN N J, FELDMAN A M, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST)[J]. *Circulation*, 2001, 103(16): 2055-2059.
- [16] VALGIMIGLI M, CECONI C, MALAGUTTI P, et al. Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the cytokine-activation and long-term prognosis in myocardial infarction (C-ALPHA) study[J]. *Circulation*, 2005, 111(7): 863-870.
- [17] REN J, PRIVRATSKY J R, YANG X, et al. Metallothionein alleviates glutathione depletion-induced oxidative cardiomyopathy in murine hearts[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(7): 2106-2116.
- [18] WATANABE Y, WATANABE K, KOBAYASHI T, et al. Chronic depletion of glutathione exacerbates ventricular remodeling and dysfunction in the pressure-overloaded heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(2): 282-292.
- [19] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422.
- [20] BOMER N, GROTE B N, HOES M F, et al. Selenium and outcome in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1415-1423.
- [21] ZHANG Z, CHANG C, ZHANG Y, et al. The association between serum selenium concentration and prognosis in patients with heart failure in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14533.
- [22] MIRDAMADI A, RAFIEI R, KHAZAPOUR G, et al. Selenium level in patients with heart failure versus normal individuals[J]. *Int J Prev Med*, 2019, 10: 210.
- [23] ALEXANIAN I, PARISSIS J, FARMAKIS D, et al. Selenium contributes to myocardial injury and cardiac remodeling in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(1): 272-273.
- [24] ZHU Y H, WANG X F, YANG G, et al. Efficacy of long-term selenium supplementation in the treatment of chronic keshan disease with congestive heart failure[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(2): 237-242.
- [25] SUN W, ZHU J, LI S, et al. Selenium supplementation protects against oxidative stress-induced cardiomyocyte cell cycle arrest through activation of PI3K/AKT [J]. *Metallomics*, 2020, 12(12): 1965-1978.
- [26] KARAYE K M, SA'IDU H, BALARABE S A, et al. Selenium supplementation in patients with peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept trial [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 457.
- [27] AL-MUBARAK A A, GROTE B N, SUTHAHAR N, et al. High selenium levels associate with reduced risk of mortality and new-onset heart failure: data from PREVEND [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(2): 299-307.
- [28] OKUYAMA H, LANGSJOEN P H, HAMAZAKI T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2): 189-199.
- [29] BOGDAN A R, MIYAZAWA M, HASHIMOTO K, et al. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 274-286.
- [30] LAKHAL-LITTLETON S. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 234-237.
- [31] PATEREK A, MACKIEWICZ U, MACZEWSKI M. Iron and the heart: a paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 21613-21629.
- [32] CABANTCHIK Z I. Labile iron in cells and body fluids: physiology, pathology, and pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 45.
- [33] LV H H, SHANG P. The significance, trafficking and determination of labile iron in cytosol, mitochondria and lysosomes[J]. *Metallomics*, 2018, 10(7): 899-916.
- [34] YU Y, JIANG L, WANG H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis[J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739.
- [35] OLGAR Y, DURAK A, TUNCAY E, et al. Increased free Zn^{2+} correlates induction of sarco (endo) plasmic reticulum stress via altered expression levels of Zn^{2+} -transporters in heart failure[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1944-1956.
- [36] KUMFU S, KHAMSEEKAEW J, PALEE S, et al. Combined iron chelator and T-type calcium channel blocker exerts greater efficacy on cardioprotection than monotherapy in iron-overload thalassemic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 822: 43-50.
- [37] SADAF A, HASAN B, DAS J K, et al. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7): CD011626.
- [38] GALARIS D, BARBOUTI A, PANTOPOULOS K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(12): 118535.
- [39] SUMNEANG N, SIRI-ANGKUL N, KUMFU S, et al.

- The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 680: 108241.
- [40] OUDIT G Y, TRIVIERI M G, KHAPER N, et al. Role of L-type Ca^{2+} channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(5): 349-364.
- [41] LEKAWANVIJIT S, CHATTIPAKORN N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(4): 213-218.
- [42] ALLEN K J, GURRIN L C, CONSTANTINE C C, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(3): 221-230.
- [43] KHAMSEKAEW J, KUMFU S, WONGJAIKAM S, et al. Effects of iron overload, an iron chelator and a T-type calcium channel blocker on cardiac mitochondrial biogenesis and mitochondrial dynamics in thalassemic mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 799: 118-127.
- [44] WONGJAIKAM S, KUMFU S, KHAMSEKAEW J, et al. Restoring the impaired cardiac calcium homeostasis and cardiac function in iron overload rats by the combined deferiprone and N-acetyl cysteine [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44460.
- [45] DARSHAN D, VANOAICA L, RICHMAN L, et al. Conditional deletion of ferritin H in mice induces loss of iron storage and liver damage[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 852-860.
- [46] SILVESTRE O M, GONÇALVES A, NADRUZ W J, et al. Ferritin levels and risk of heart failure-the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(3): 340-347.
- [47] GOZZELINO R, SOARES M P. Coupling heme and iron metabolism via ferritin H chain [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(11): 1754-1769.
- [48] RUI T, WANG H, LI Q, et al. Deletion of ferritin H in neurons counteracts the protective effect of melatonin against traumatic brain injury-induced ferroptosis[J]. *J Pineal Res*, 2021, 70(2): e12704.
- [49] OMIYA S, HIKOSO S, IMANISHI Y, et al. Downregulation of ferritin heavy chain increases labile iron pool, oxidative stress and cell death in cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(1): 59-66.
- [50] 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.
- [51] ZHENG H, SHI L, TONG C, et al. circSnx12 is involved in ferroptosis during heart failure by targeting miR-224-5p [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 656093.
- [52] GANZ T. Cellular iron: ferroportin is the only way out [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(3): 155-157.
- [53] GENG N, SHI B J, LI S L, et al. Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3826-3836.
- [54] LAKHAL-LITTLETON S, WOLNA M, CARR C A, et al. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(10): 3164-3169.
- [55] SANTANA-CODINA N, MANCIAS J D. The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in health and disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 114.
- [56] ITO J, OMIYA S, RUSU M C, et al. Iron derived from autophagy-mediated ferritin degradation induces cardiomyocyte death and heart failure in mice[J]. *Elife*, 2021, 10: e62174.
- [57] 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.
- [58] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 5080843.
- [59] SINGAL P K, KHAPER N, PALACE V, et al. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease[J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 40(3): 426-432.
- [60] PRASAD K, KALRA J. Oxygen free radicals and heart failure[J]. *Angiology*, 1988, 39(5): 417-420.
- [61] TSUTSUI H, KINUGAWA S, MATSUSHIMA S. Oxidative stress and heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): H2181-H2190.
- [62] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [63] TAKIMOTO E, CHAMPION H C, LI M, et al. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1221-1231.
- [64] BEDARD K, KRAUSE K H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 245-313.
- [65] WANG Z, DING Y, WANG X, et al. Pseudolaric acid B

- triggers ferroptosis in glioma cells via activation of Nox4 and inhibition of xCT[J]. *Cancer Lett*, 2018, 428: 21-33.
- [66] SHINTOKU R, TAKIGAWA Y, YAMADA K, et al. Lipoxygenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2187-2194.
- [67] YU Y, YAN Y, NIU F, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193.
- [68] SHAH R, SHCHEPINOV M S, PRATT D A. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis[J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4(3): 387-396.
- [69] KAYAMA Y, MINAMINO T, TOKO H, et al. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(7): 1565-1574.
- [70] WELSH C H, HASSELL K L, BADESCH D B, et al. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 1996, 110(3): 710-717.
- [71] ZHU D, RAN Y. Role of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *J Physiol Sci*, 2012, 62(3): 163-172.
- [72] SHEN T, SHI J, WANG N, et al. 15-Lipoxygenase and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid regulate intravascular thrombosis in pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(5): L449-L462.
- [73] KAIN V, PRABHU S D, HALADE G V. Inflammation revisited: inflammation versus resolution of inflammation following myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(6): 444.
- [74] 吴学平, 李志宏, 王新艳, 等. 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 899-904.
- WU X P, LI Z H, WANG X Y, et al. Recent advances in cardiac repair and regeneration after myocardial infarction [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(10): 899-904.
- [75] KAIN V, INGLE K A, KABAROWSKI J, et al. Genetic deletion of 12/15 lipoxygenase promotes effective resolution of inflammation following myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 118: 70-80.
- [76] HALADE G V, KAIN V, TOURKI B, et al. Lipoxygenase drives lipidomic and metabolic reprogramming in ischemic heart failure[J]. *Metabolism*, 2019, 96: 22-32.
- [77] KAIN V, INGLE K A, RAJASEKARAN N S, et al. Activation of EP4 receptor limits transition of acute to chronic heart failure in lipoxygenase deficient mice[J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2742-2754.
- [78] GOH K Y, QU J, HONG H, et al. Impaired mitochondrial network excitability in failing guinea-pig cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(1): 79-89.
- [79] KARAMANLIDIS G, NASCIBEN L, COUPER G S, et al. Defective DNA replication impairs mitochondrial biogenesis in human failing hearts[J]. *Circ Res*, 2010, 106(9): 1541-1548.
- [80] DAI D F, JOHNSON S C, VILLARIN J J, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure[J]. *Circ Res*, 2011, 108(7): 837-846.
- [81] BROWN D A, PERRY J B, ALLEN M E, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(4): 238-250.
- [82] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3716-3726.
- [83] KUMAR A A, KELLY D P, CHIRINOS J A. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1435-1450.
- [84] HUANG Q H, ZHOU H J, ZHANG H F, et al. Thioredoxin-2 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis stress kinase-1 activity to maintain cardiac function[J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1082.
- [85] DEY S, DEMAZUMDER D, SIDOR A, et al. Mitochondrial ROS drive sudden cardiac death and chronic proteome remodeling in heart failure[J]. *Circ Res*, 2018, 123(3): 356-371.
- [86] 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.
- [87] FILLMORE N, MORI J, LOPASCHUK G D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(8): 2080-2090.
- (此文编辑 文玉珊)