

本文引用: 孔湘柠, 兰玥, 严文静, 等. 铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 369-374. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.05.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-05-0369-06

· 专家论坛 ·

铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用

孔湘柠¹, 兰玥¹, 严文静^{2,3}, 王雯^{2,3}

(1. 首都医科大学基础医学院, 2. 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系, 3. 代谢紊乱相关心血管疾病北京市重点实验室, 北京市 100069)

[专家简介] 王雯, 首都医科大学基础医学院教授, 博士研究生导师, 基础医学院教学委员会委员, 生理学与病理生理学系副主任, 代谢紊乱相关心血管疾病北京市重点实验室副主任。主要从事代谢性心血管疾病的机制研究, 主持国家自然科学基金项目 5 项及多项省部级基金项目。在 *Cardiovasc Res*、*Antioxid Redox Signal*、*Free Radic Biol Med* 及 *Atherosclerosis* 等期刊发表学术论文 60 余篇。获得教育部霍英东教育基金会高等院校青年教师奖、华夏医学科技奖二等奖、北京市高等学校教学名师奖。

[摘要] 铁死亡是一种程序性细胞死亡方式, 其特征是细胞亚铁离子及大量脂质过氧化物的积累。代谢性心血管疾病是由一系列代谢因素参与的以心血管功能损害为特征的疾病。越来越多的研究表明铁死亡在代谢性心血管疾病的发生发展中发挥着重要的作用。探究铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用, 对揭示代谢性心血管疾病的发病机制和防治策略具有重要的临床意义。

[关键词] 铁死亡; 代谢性心血管疾病; 代谢紊乱

[中图分类号] R541

[文献标识码] A



The role of ferroptosis in metabolic cardiovascular diseases

KONG Xiangning¹, LAN Yue¹, YAN Wenjing^{2,3}, WANG Wen^{2,3}

(1. School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, 2. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, 3. Beijing Key Laboratory of Metabolic Disorders Related Cardiovascular Diseases, Beijing 100069, China)

[ABSTRACT] Ferroptosis is a form of programmed cell death, which is characterized by the accumulation of ferrous ions and a large number of lipid peroxides in cells. Metabolic cardiovascular diseases are characterized by cardiovascular dysfunction involving a series of metabolic factors. More and more studies have shown that ferroptosis plays an important role in the occurrence and development of metabolic cardiovascular diseases. Therefore, exploring the role of ferroptosis in metabolic cardiovascular diseases has vital clinical significance for revealing the pathogenesis and prevention strategies of metabolic cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] ferroptosis; metabolic cardiovascular disease; metabolic disorder

随着时代的发展和人们生活水平的提高, 代谢紊乱相关疾病的发病率越来越高。调查显示代谢相关的心血管疾病是我国居民死亡的重要原因^[1]。代谢性心血管疾病是指排除其他病因, 由代谢紊乱直接导致的心血管疾病的总称, 通过治疗代谢紊乱

可改善其预后。铁死亡 (ferroptosis) 是一种与代谢紊乱密切相关的细胞死亡方式。随着对铁死亡的研究不断深入, 越来越多的证据表明铁死亡参与许多代谢性疾病的发生发展^[2-3]。深入探索铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用并寻找新的治疗靶点

[收稿日期] 2022-12-20

[修回日期] 2023-02-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(91839107)

[作者简介] 孔湘柠, 研究方向为代谢紊乱与心血管衰老, E-mail: ning_0424@qq.com。通信作者王雯, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为代谢紊乱相关心血管疾病的发病机制及干预, E-mail: wangwen@ccmu.edu.cn。

具有重要的临床意义。

1 铁死亡与代谢紊乱

1.1 铁死亡

铁死亡是一种以细胞亚铁离子及大量脂质过氧化物的积累为特征的新型细胞死亡方式^[4]。铁死亡的发生机制是游离二价亚铁离子在细胞内蓄积,通过芬顿反应产生大量自由基氧化膜磷脂,致使脂质过氧化物堆积,最终导致细胞发生死亡。在代谢层面上,铁死亡与铁代谢紊乱、氨基酸代谢紊乱(尤其半胱氨酸代谢紊乱)、脂质代谢紊乱以及糖代谢紊乱高度相关。在细胞层面上,铁死亡会导致线粒体缩小、膜密度增加和嵴变少;并且,在铁死亡过程中细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,细胞膜脂质成分发生脂质过氧化破坏胞膜完整性^[5]。近年来,影响铁死亡的上游通路逐渐被阐明。研究发现,铁死亡的上游通路最终都是通过降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPx4) 的活性调控铁死亡的, GPx4 活性降低致使 ROS 堆积,最终诱导细胞发生铁死亡^[4]。铁死亡的上游调节通路之一是通过调节胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(system Xc⁻)的活性调控细胞向胞内转运胱氨酸的水平。胱氨酸在细胞内会被还原成半胱氨酸,用于谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成,由此影响 GPx4 的活性,最终参与铁死亡的调节^[6]。溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)是组成 system Xc⁻的一种重要的氨基酸转运蛋白。GPx4、GSH、SLC7A11 为铁死亡通路的负调节因子。有研究表明肿瘤抑癌基因 p53 可以通过调节 SLC7A11 的活性影响铁死亡^[7]。RAS 选择性致死小分子 3 (RAS-selective lethal small molecule 3, RSL3)、爱拉斯汀(erastin)等铁死亡诱导剂正是通过影响 SLC7A11 通路,最终使细胞死亡^[8]。此外,有研究表明,铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)可作为一种 GPx4 非依赖性铁死亡抑制因子参与铁死亡的调节, FSP1 通过将泛醌(ubiquinone)还原为泛醇(panthenol)清除自由基,从而抑制铁死亡的进程^[9]。本文以代谢紊乱为出发点,就铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用进行阐述。

1.2 铁死亡与铁代谢紊乱

铁是体内一种必需的微量元素,在代谢过程中起着氧运输、电子传递以及 DNA 合成等多种作用。由于铁可通过价键转化接受和提供电子,病理性铁

积累会导致细胞氧化损伤甚至死亡。血液中的三价铁离子与转铁蛋白(transferrin, TF)结合, TF 通过与膜转铁蛋白受体(transferrin receptor 1, TfR1)结合使三价铁离子内吞进入细胞,而后还原为二价亚铁离子。细胞内的二价亚铁离子只有一小部分作为游离铁发挥作用,大部分又氧化成三价铁离子储存在铁蛋白(ferritin, Fer)中,另有少部分铁通过膜铁转运蛋白(ferroptortin, FPN)实现外排输出^[10]。铁在细胞内有游离铁和贮存铁两种形式。游离铁是具有氧化还原活性的二价亚铁离子,参与形成血红蛋白(hemoglobin, Hb)等生理活动,是铁代谢中主要发挥作用的物质。在铁摄入不足及游离铁需求量增加时,贮存铁从铁蛋白中释放至胞质发挥作用。当铁代谢发生紊乱时,游离铁增多参与芬顿反应产生 ROS,使膜磷脂发生损伤,最终使细胞发生铁死亡^[11]。有三种途径可使胞内游离铁增多,分别是细胞吸收铁增多、贮存铁减少以及铁外流减少^[12]。研究表明,铁死亡诱导剂爱拉斯汀可以通过降解铁蛋白和诱导 TfR1 表达,减少贮存铁和增加铁吸收,从而导致细胞发生铁死亡^[8]。此外, FPN 是目前唯一已知的细胞铁离子外排蛋白,去泛素化酶中的泛素特异性加工酶家族 35(ubiquitin-specific protease 35, USP35)可以通过靶向 FPN 使其降解,使铁外排受阻,从而使肺癌细胞发生铁死亡^[13]。因此,铁稳态调节剂会影响细胞对铁死亡的敏感性。总体而言,铁代谢通过铁吸收、铁贮存以及铁外流三种方式调控铁死亡。

1.3 铁死亡与氨基酸代谢紊乱

铁死亡通路中的调节蛋白 system Xc⁻以相同的比例向胞内转运胱氨酸(cystine)以交换胞内的谷氨酸(glutamic acid, Glu)^[14],在氨基酸代谢中有着不容忽视的作用。胱氨酸在细胞内会被还原成半胱氨酸(cysteine, Cys),用于 GSH 的生物合成,进而影响 GPx4 的活性^[3]。研究表明,爱拉斯汀作为 system Xc⁻的抑制剂,可以抑制半胱氨酸代谢,进而诱导细胞铁死亡的发生^[8]。当缺乏半胱氨酸时,某些细胞会通过转硫途径利用甲硫氨酸(methionine, Met)生物合成半胱氨酸。甲硫氨酸脱甲基后产生同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy),胱硫醚 β-合成酶(cystathionine β-synthase, CBS)催化同型半胱氨酸形成胱硫醚,然后通过胱硫醚 γ-裂解酶(cystathionine γ-lyase, CSE)的催化作用转化为半胱氨酸。研究表明, CBS 的抑制剂可增强肝癌细胞的铁死亡^[15]。CBS 的表达受小分子核糖核酸(microRNA, miRNA)

6852 的负调控,这提供了一种通过转硫途径调节铁死亡的可能机制^[16]。

三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)是人体最重要的能量代谢途径之一,线粒体的正常代谢功能主要通过三羧酸循环发挥作用。铁死亡引起线粒体的结构和功能发生改变,进一步影响三羧酸循环。研究表明,system Xc⁻所转运的谷氨酸在胞内主要转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, KGA),最终进入三羧酸循环代谢途径。此代谢通路与线粒体呼吸高度相关,同时可以促进 ROS 生成^[17]。以上证明了铁死亡、三羧酸循环与线粒体之间的相关性,但具体机制仍待进一步探索。

1.4 铁死亡与脂代谢紊乱

脂肪酸(fatty acid, FA)是所有生物膜脂质的重要前体,是能量代谢的重要底物。研究表明,脂肪酸能够通过脂肪酸转运酶(fatty acid translocase, FAT)/CD36 等脂肪酸转运蛋白进入细胞^[18]。2019 年的一项研究发现,前列腺癌细胞高表达 CD36 可显著提高细胞摄取脂肪酸的能力^[19]。摄入进细胞的脂肪酸没有被氧化利用而是以原始形式储存在细胞中,导致脂肪酸堆积引起脂质代谢紊乱,同时还增加了前列腺癌细胞对铁死亡的敏感性^[19]。此外,甘油(glycerine)、脂肪酸等可作为原料在细胞内质网上合成磷脂(phospholipid, PL),而后被运送至各生物膜,与膜相融合,更新生物膜。适当的铁能促进磷脂的形成^[20],但当铁超载时,细胞膜上已存在的磷脂会发生脂质过氧化,磷脂双层结构和功能被破坏,最终导致细胞发生铁死亡。这是由于膜磷脂的主要组分多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)中连接两个碳碳双键的亚甲基(-CH₂-)十分活跃,在酶的催化下可依次与 ROS 和氧分子反应,最终形成脂质过氧自由基(lipid peroxy radical)。该自由基可继续与 PUFA 发生反应,由此形成链式反应,导致 PUFA 发生脂质过氧化。PUFA 中尤其以花生四烯酸(archidonic acid, AA)和肾上腺酸(adrenic acid, AdA)最易发生脂质过氧化^[21]。研究表明,脂质过氧化过程受三种合成酶乙酰辅酶 A 合成酶长链家族 4(acetyl-CoA synthetase 2, ACS2)、溶血卵磷脂酰基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyl-transferase 3, LPCAT3)和脂肪氧合酶(lipoxygenase, LOX)调控,当抑制上述三种合成酶的活性时均可抑制铁死亡的发生^[8]。此外,线粒体膜虽同样富含 PUFA,但不易发生脂质过氧化。研究表明,线粒体内膜上存在二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH),可将泛醌还原为泛醇,进而清

除自由基以抑制膜脂质过氧化^[11]。其次,PUFA 是人体前列腺素(prostaglandin, PG)的前体物质,可有效降低循环中甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)的水平,同时降低血液黏稠度,有效预防心血管疾病^[22]。以上研究提示,脂质代谢在人体中极其重要,且与铁死亡密切相关。

1.5 铁死亡与糖代谢紊乱

糖类和脂质均是人体重要的能量物质,代谢关系十分密切,可相互转化。单磷酸腺苷(adenosine 5'-monophosphate, AMP)依赖的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是能量代谢调节的关键分子。研究表明,AMPK 可促进脂肪酸合成限速酶乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)磷酸化致使其失活,FA 合成受阻,从而抑制铁死亡。而 FA 合成的底物乙酰辅酶 A(acetyl coenzyme A, acetyl-CoA)主要来自葡萄糖,这使得糖代谢与铁死亡间接联系起来。研究人员进一步研究发现,当葡萄糖缺乏(又称葡萄糖饥饿)时,可激活 AMPK,抑制铁死亡^[23]。由此可见糖代谢与铁死亡有一定相关性,AMPK 是其中的桥梁。此外,有研究表明,铁死亡诱导剂爱拉斯汀通过激活 AMPK 促进铁死亡,其具体机制是活化的 AMPK 促进 Beclin1(BECN1)磷酸化,磷酸化的 BECN1 可直接结合 SLC7A11 抑制 system Xc⁻活性,进而促进细胞发生铁死亡^[24]。总之,AMPK 在铁死亡中起着双重作用,但目前葡萄糖饥饿抑制铁死亡的具体作用机制仍不清楚,需进一步研究。

NADPH 是所有生物体中必不可少的电子供体,可由与糖酵解平行的葡萄糖相关代谢途径磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)产生。研究表明,NADPH 与铁死亡密切相关,在铁死亡调控中是把双刃剑。一方面,NADPH 参与谷胱甘肽二硫化物还原酶(glutathione disulfide reductase, GSR)将氧化型谷胱甘肽(glutathione oxidized, GSSG)还原为 GSH 的过程,当 NADPH 水平升高时,可抑制铁死亡。NADPH 水平可作为预测铁死亡敏感性的生物标志物^[25]。爱拉斯汀和 RSL3 可通过降低 NADH 和 NADPH 水平促进铁死亡^[26]。另一方面,NADPH 可充当 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)的电子供体,NOX 是一种跨膜酶,可通过催化电子从 NADPH 转移到 O₂ 上,进而产生一种活性氧自由基 O₂⁻,从而促进铁死亡^[4]。研究表明,NADPH 氧化酶 1(NADPH oxidase 1, NOX1)和 NADPH 氧化酶 4(NADPH oxidase 4, NOX4)均可通

过催化 NADPH 电子转移产生 ROS 启动铁死亡^[27-28]。综上,铁死亡与糖代谢紊乱存在关联,但具体机制仍待进一步探索。

2 铁死亡与代谢性心血管疾病

2.1 铁死亡与血脂异常相关心血管疾病

高脂血症可导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生发展,是心血管疾病的元凶。有研究表明,血红素降解释放游离铁可以加速氧化低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),使 LDL 更快地转化为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),从而导致巨噬细胞吞噬过多脂质形成 As 的特征性病理细胞——泡沫细胞。ox-LDL 还可损伤主动脉内皮细胞,对主动脉内皮细胞具有极强的细胞毒性^[29]。除此以外,As 的机制与炎症刺激也密切相关,巨噬细胞募集并迁移到内皮下是 As 发生发展的关键步骤之一。核苷酸结合寡聚结构域 1(nucleotide-binding oligomerization domain 1, NOD1)是一种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)。有研究表明,在缺失 NOD1 的情况下,小鼠脾脏、心脏和肝脏中的铁水平都会降低,同时脾脏中的 CXC 趋化因子受体 2(CXC-chemokine receptor 2, CXCR2)会促进巨噬细胞向 As 斑块炎症区域募集^[30]。总之,铁失衡可以影响巨噬细胞的募集、迁移及转化等过程,与 As 的发生发展密切相关。此外,As 与脂质过氧化损伤有关。有研究表明,铁死亡相关的信号通路参与 As 的发生发展。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)信号通路可通过维持细胞铁平衡,提高 GSH、GPx4 的活性以及增加 NADPH 的产生,抑制脂质过氧化,进而阻止 As 的进展^[31]。总而言之,铁死亡的上游信号通路会导致脂质代谢异常引起高脂血症,诱发 As 从而增加相关心血管疾病的发生风险。

2.2 铁死亡与糖尿病相关心血管疾病

近年来,糖尿病尤其是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在我国人群中发病率节节攀升。研究表明,铁超载与糖尿病患病风险呈正相关^[32]。血糖水平失调几乎可引起身体所有组织器官的并发症,特别是心血管系统、视觉系统以及泌尿系统。研究发现糖尿病患者的心肌缺血发生率较正常人高,约为 2.5 倍^[33]。表明铁超载、糖尿病和心血管疾病三者之间存在相关性。

在 T2DM 患者中可能出现心肌缺血症状进而发生心肌细胞铁死亡。已经证实,缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)与 ROS 高度相关。在体内 IRI 过程中,心肌细胞和非心肌细胞都会发生铁超载,改变细胞氧化应激水平。铁死亡抑制剂 Fer-1(Ferrostatin-1)在糖尿病大鼠心肌缺血再灌注中通过抑制铁死亡可以减轻内质网应激和心肌损伤^[34]。还有证据表明 Fer-1 处理的小鼠在体内 IRI 中梗死面积和心肌损伤血清标志物均减少,其他一些铁死亡抑制剂如铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)能够通过减少梗死面积减轻 IRI^[35]。以上研究结果表明,在心肌 IRI 过程中,糖尿病导致的代谢异常会增加细胞铁死亡,进一步加重心肌损伤。

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病患者的一种常见微血管并发症。高血糖状态下的氧化应激和抗氧化系统受损会导致 ROS 过度产生,心肌细胞发生铁死亡,进而引发 DCM。有研究表明 Nrf2 可通过调控谷胱甘肽等抗氧化基因,维持细胞氧化还原平衡。在动物模型中,激活 Nrf2 可以抑制铁死亡,Nrf2 对铁死亡的调节作用有望成为 DCM 治疗的一个新方向^[36]。除此之外,2023 年的一项研究可为 DCM 的治疗提供另一新方向。加格列净是新型降糖药物钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)的代表药物,研究发现加格列净显著抑制炎症因子环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,并且加格列净可通过激活 AMPK 通路抑制炎症反应和铁死亡发生,减轻心肌细胞的脂质毒性^[37]。在糖尿病心肌病和血管病变中,均能看到铁死亡的影响,这也为治疗糖尿病相关心血管疾病提供新思路。

2.3 铁死亡与心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)是心血管疾病的终末阶段,与多种铁死亡相关代谢紊乱密切相关^[38]。射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患病率占有心力衰竭的 40% ~ 60%,铁死亡可能是 HFpEF 发生发展的一个关键机制。研究表明,加格列净可通过部分减轻铁死亡改善大鼠 HFpEF,对 HFpEF 的心血管具有明显保护作用^[39],但具体机制仍待进一步研究。此外,研究表明葛根素可以通过上调 GPx4 的水平阻断爱拉斯汀诱导的心肌细胞铁死亡,恢复细胞活力,以缓解心力衰竭^[38]。

心力衰竭与线粒体功能障碍密切相关。研究

表明,线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)系统缺陷的线粒体疾病常引起心肌病和心力衰竭。抑制 OMA1/DELE1/激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)信号轴介导的整合应激反应(integrated stress response, ISR)会影响心脏 GSH 代谢,抑制 GPx4 的硒依赖性积累,从而导致心肌细胞脂质过氧化,发生铁死亡。由此可以将铁死亡与 OXPHOS 缺乏及线粒体疾病联系起来,OMA1/DELE1 介导的 ISR 对心肌细胞具有保护作用,可以改善由线粒体疾病导致的心肌病及心力衰竭^[40]。

2.4 铁死亡与其他代谢性心血管疾病

肥胖可由内分泌、营养和代谢性因素引起,其特征是脂肪在体内过度堆积和储存,可导致各种代谢异常,是心血管疾病的独立风险因子^[41]。近年来,已发现铁死亡在肥胖相关代谢性心血管疾病中起着关键作用。热休克因子 1(heat shock factor 1, HSF1)通过调节铁稳态和促进 GPx4 表达,在抵抗棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导的心肌细胞死亡中发挥作用。研究发现,PA 以剂量和时间依赖性方式降低 HSF1 和 GPx4 的表达水平,过表达 HSF1 可通过调节铁代谢相关基因如溶质载体家族 40 成员 1(solute carrier family 40 member 1, SLC40A1)等基因的转录及促进 GPx4 的表达来改善铁超载^[42]。

血清尿酸(serum uric acid, SUA)是人体内嘌呤降解的终产物。SUA 升高,已被认为是痛风和心血管疾病的危险因素。研究表明,血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、血红蛋白水平与高尿酸血症(hyperuricaemia, HUA)对心血管疾病的影响呈正相关^[43]。2022 年的一项研究表明,HUA 可诱导巨噬细胞发生铁死亡,并且此过程与 As 斑块的形成有关。HUA 可增强 ox-LDL 处理过的巨噬细胞的铁积累和脂质过氧化,并促进泡沫细胞的形成。此外,激活 Nrf2 抑制铁死亡有望改善 HUA 诱导的 As^[44]。以上发现证明了铁死亡、高尿酸血症及 As 三者之间的联系,深入挖掘了 HUA 在 As 发病机制中的作用,并为 As 伴 HUA 提供治疗靶点。

3 结论与展望

铁死亡是一种铁依赖的细胞程序性死亡,以细胞内亚铁离子蓄积、氧化应激及脂质过氧化为特点,在多种疾病的发生发展中发挥着重要作用。近年来,越来越多的证据证明铁死亡与代谢紊乱密切相关。本文概述了铁死亡与铁代谢、氨基酸代谢、

脂代谢及糖代谢等多种代谢紊乱的关系,并总结了铁死亡在代谢性心血管疾病中的研究进展,为研究铁死亡在代谢性心血管疾病发生发展中的作用提供新思路。干预铁死亡过程进而调节代谢紊乱是代谢性心血管疾病防治的新策略,但目前对其具体机制的研究仍有待深入。阐明铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用机制有助于为相关临床药物的研发提供新的、更有效的治疗靶点。

[参考文献]

- [1] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2): 12.
- [2] REICHERT C O, DE FREITAS F A, SAMPAIO-SILVA J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8765.
- [3] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B Y. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.
- [4] 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.
- [5] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [6] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [7] JIANG L, KON N, LI T Y, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [8] 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.
- [9] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [10] WANG K, CHEN X Z, WANG Y H, et al. Emerging roles of ferroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 394.
- [11] GAN B. Mitochondrial regulation of ferroptosis [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(9): e202105043.
- [12] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296.
- [13] TANG Z, JIANG W L, MAO M, et al. Deubiquitinase USP35 modulates ferroptosis in lung cancer via targeting ferroportin [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(4): e390.
- [14] KOPPULA P, ZHANG Y L, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 12.
- [15] WANG L, CAI H, HU Y T, et al. A pharmacological probe iden-

- tifies cystathionine β -synthase as a new negative regulator for ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1005.
- [16] WANG M, MAO C, OUYANG L L, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2329-2343.
- [17] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [18] PASCUAL G, AVGUSTINOVA A, MEJETTA S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36[J]. *Nature*, 2017, 541(7635): 41-45.
- [19] WATT M J, CLARK A K, SELTH L A, et al. Suppressing fatty acid uptake has therapeutic effects in preclinical models of prostate cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(478): eaau5758.
- [20] BUHNIK-ROSENBLAU K, MOSHE-BELIZOWSKI S, DANIN-POLEG Y, et al. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota [J]. *Biomaterials*, 2012, 25(5): 883-892.
- [21] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [22] MASON R P, LIBBY P, BHATT D L. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1135-1147.
- [23] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y L, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225-234.
- [24] SONG X X, ZHU S, CHEN P, et al. AMPK-mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc^- activity[J]. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-2399.
- [25] SHIMADA K N H, HAYANO M, PAGANO N C, et al. Cell-line selectivity improves the predictive power of pharmacogenomic analyses and helps identify NADPH as biomarker for ferroptosis sensitivity[J]. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(2): 225-235.
- [26] KIM H, LEE J H, PARK J W. Down-regulation of IDH2 sensitizes cancer cells to erastin-induced ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(2): 366-371.
- [27] XIE Y C, ZHU S, SONG X X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692-1704.
- [28] YANG W H, DING C K C, SUN T A, et al. The hippo pathway effector TAZ regulates ferroptosis in renal cell carcinoma[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(10): 2501-2508.
- [29] BALLA G, JACOB H S, EATON J W, et al. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury[J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(6): 1700-1711.
- [30] FERNÁNDEZ-GARCÍA V, GONZÁLEZ-RAMOS S, AVENDAÑO-ORTIZ J, et al. NOD1 splenic activation confers ferroptosis protection and reduces macrophage recruitment under pro-atherogenic conditions[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112769.
- [31] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [32] ZHANG Z Z, FUNCKE J B, ZI Z Z, et al. Adipocyte iron levels impinge on a fat-gut crosstalk to regulate intestinal lipid absorption and mediate protection from obesity [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1624-1639.
- [33] LASCAR N, BROWN J, PATTISON H, et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(1): 69-80.
- [34] BABA Y, HIGA J K, SHIMADA B K, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(3): H659-H668.
- [35] FANG X 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.
- [36] SHA W X, HU F, XI Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612.
- [37] ZHANG W Q, LU J H, WANG Y Y, et al. Canagliflozin attenuates lipotoxicity in cardiomyocytes by inhibiting inflammation and ferroptosis through activating AMPK pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1): 858.
- [38] 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.
- LIAO W, XIA M D, XIANG Q, et al. Research progress of ferroptosis in heart failure [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(9): 821-828.
- [39] MA S, HE L L, ZHANG G R, 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.
- [40] LIU B, ZHAO C X, LI H K, 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.
- [41] CONWAY B, RENE A. Obesity as a disease: no lightweight matter[J]. *Obes Rev*, 2004, 5(3): 145-151.
- [42] WANG N, MA H, LI J, et al. HSF1 functions as a key defender against palmitic acid-induced ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 150: 65-76.
- [43] LI X P, HE T C, YU K, et al. Markers of iron status are associated with risk of hyperuricemia among Chinese adults: nationwide population-based study[J]. *Nutrients*, 2018, 10(2): 191.
- [44] YU W, LIU W D, XIE D, et al. High level of uric acid promotes atherosclerosis by targeting NRF2-mediated autophagy dysfunction and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9304383.
- (此文编辑 许雪梅)