

本文引用: 甘霓, 崔雨婷, 周雅婷, 等. 铁死亡在高血压发病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 441-448.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.05.011.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-05-0441-08

· 文献综述 ·

铁死亡在高血压发病中的作用

甘霓^{1,2}, 崔雨婷², 周雅婷², 向琼², 彭娟², 唐志晗²

(1. 南华大学附属长沙中心医院, 湖南省长沙市 410004; 2. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬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)

[摘要] 铁死亡是一种新发现的铁依赖性的细胞程序性死亡方式, 主要特征为细胞内铁超载、谷胱甘肽耗竭及脂质过氧化。高血压是心脑血管疾病发生的重要危险因素之一, 越来越多的研究证明高血压与铁死亡密切相关。本文将综述铁死亡与高血压之间的联系, 以及铁死亡影响高血压的相关可能机制, 以期为高血压的治疗提供新的思路。

[关键词] 高血压; 铁死亡; 铁代谢; 氨基酸代谢; 脂质过氧化; 线粒体功能障碍

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of ferroptosis in the pathogenesis of hypertension

GAN Ni^{1,2}, CUI Yuting², ZHOU Yating², XIANG Qiong², PENG Juan², TANG Zhihan²

(1. Changsha Central Hospital Affiliated to University of South China, Changsha, Hunan 410004, China; 2. Institute of Cardiovascular Disease, 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)

[ABSTRACT] Ferroptosis is a newly discovered iron-dependent mode of programmed cell death, characterized by intracellular iron overload, glutathione depletion and lipid peroxidation. Hypertension is one of the important risk factors for the occurrence of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and more and more studies have shown that hypertension is closely related to ferroptosis. This article will review the association between ferroptosis and hypertension, as well as the possible mechanisms of ferroptosis affecting hypertension, in order to provide new ideas for the treatment of hypertension.

[KEY WORDS] hypertension; ferroptosis; iron metabolism; amino acid metabolism; lipid peroxidation; mitochondrial dysfunction

高血压是一种严重威胁人类健康的公共卫生问题, 同时也是动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌梗死等心脑血管疾病发生的危险因素之一。高血压是一种以动脉压升高为特征, 可伴有血管、大脑、肾脏和心脏等器官功能性改变的全身性疾病, 其病理生理机制主要是与血管阻力增加有关, 表现为内皮功能障碍、血管收缩增加和动脉重塑。然而, 现有的预防和治疗高血压的方法并不理想。因此, 为了预防和治疗高血压, 迫切需要探讨高血压新的发病机制和治疗策略。近年来, 一种新型的程序性细胞死亡方式——铁死亡, 被发现参与了心血管疾病的发

生发展^[1]。Dixon 等^[2]于 2012 年首次提出铁死亡这个概念, 它是一种区别于细胞凋亡、坏死、自噬的新型程序性死亡, 其形态上主要表现为细胞肿胀、线粒体缩小、嵴减少或消失以及线粒体膜密度增加; 生物化学上主要表现为铁超载、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭及脂质过氧化。近年来, 有越来越多的研究发现铁死亡与高血压的发病机制密切相关^[3-5]。现有研究发现, 铁死亡可导致内皮细胞功能障碍^[6], 而后者会导致血管舒缩功能发生改变, 引起高血压。血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 作为血管壁的主要细胞成分之

[收稿日期] 2023-01-04

[修回日期] 2023-03-09

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2021JJ30600 和 2022JJ30510)

[作者简介] 甘霓, 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: ganniya9857@163.com。通信作者唐志晗, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础, E-mail: 9906430@qq.com。

一,可以通过缓慢轻度地收缩来维持血管壁张力,VSMC的表型转换与高血压的病理生理过程密切相关^[7]。最新研究发现,铁死亡可以促进高静水压处理(模拟高血压)的VSMC由收缩表型向合成表型转变^[8],这提示铁死亡可能通过促进VSMC的表型转换进而影响高血压。综上所述,铁死亡在高血压的发生发展中具有重要作用。本文将综述铁死亡与高血压之间的联系,以及铁死亡影响高血压的相关可能机制,以期为高血压的治疗提供新的思路。

1 铁死亡在高血压中的作用及可能机制

1.1 铁代谢紊乱所致铁死亡与高血压

铁是人体必需的一种微量元素,细胞内铁稳态依赖于铁的吸收、输出和利用之间的动态平衡,因此,必须严格调控铁的吸收、运输、代谢和储存。循环铁通过与转铁蛋白结合以 Fe^{3+} 的形式存在, Fe^{3+} 通过膜蛋白转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)进入细胞内,然后定位于内体。在内体中, Fe^{3+} 被前列腺6跨膜表皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} ,最后,二价金属转运蛋白1介导 Fe^{2+} 从内体释放到细胞质的不稳定铁池中。多余的 Fe^{2+} 则由膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)转出胞外。然而,当细胞内 Fe^{2+} 超载时,会通过芬顿反应导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生增加,促进脂质过氧化,进而诱导细胞死亡^[9]。因此,细胞内铁水平升高会增加铁死亡的敏感性。

铁超载与高血压密切相关。韩国的一项横断面研究报告称,血清铁蛋白与高血压患病率呈正相关^[10]。此外,在一项对中国人群的大规模纵向研究中,发现血红蛋白和转铁蛋白的水平与高血压风险呈正相关^[11],提示铁稳态在高血压的发生发展中具有重要作用。有人群研究发现,铁调节蛋白主要组织相容性复合体I类跨膜蛋白(major histocompatibility complex class I-like transmembrane protein, HFE)的H63D基因位点突变和铁超载相关基因铁调素调节蛋白(hemojuvelin, HJV)基因突变均会导致轻微铁超载,进而增加高血压的风险^[12-13]。相反,在实验动物中,限制饮食铁摄入减轻了Dahl盐敏感高血压大鼠的血管壁增厚、纤维化和炎症等现象^[14],进一步研究发现限制饮食铁还可以通过减少氧化应激来防止醛固酮/盐诱导的高血压小鼠的高血压和肾

脏纤维化的发展^[15]。此外, Yang等^[4]发现,与正常血压大鼠脑组织相比,高血压大鼠脑组织中铁含量升高、脂质过氧化物含量升高以及铁死亡相关指标的改变。但该研究尚未明确铁死亡与高血压之间的因果关系,究竟是铁死亡引起高血压进而损伤脑组织,还是高血压发生后促进铁死亡加剧脑损伤,两者之间的关系尚不明确。并且,高血压又是如何导致脑内铁超载以及高血压脑损伤中铁死亡的具体机制是什么,都需要更深入的研究去探讨。以上研究提示,铁稳态失衡引起的铁超载可能导致细胞损伤,参与高血压中的铁死亡,但其潜在机制还需要进一步探究。

1.2 氨基酸代谢异常所致铁死亡与高血压

有研究表明,GSH耗竭、半胱氨酸缺乏以及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活都能引起铁死亡的发生^[16]。GPX4主要是利用GSH将脂质过氧化的过氧键转变成羟基,使其失去过氧化物活性,从而抑制脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)介导的脂质过氧化,进而起到抑制铁死亡的作用^[17]。而向细胞内补充GPX4抑制剂RSL3,能促进大量脂质过氧化和ROS产生,从而促进铁死亡的发生。Jin等^[3]发现,高血压患者主动脉中膜中GPX4的表达明显低于正常人,同时,用高静水压装置(200 mmHg)处理VSMC,细胞内胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢水平下调,进一步减少GSH的产生,从而抑制GPX4的表达,导致铁死亡。半胱氨酸是合成GSH所必须的,胞外的胱氨酸经过细胞膜表面溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)组成的二聚体胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白系统XC-输入细胞质还原成半胱氨酸,同时将胞内的谷氨酸输出到胞外。Zhang等^[18]发现,抑制SLC7A11会加剧血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)诱导的心肌细胞肥大,并升高铁死亡相关指标前列腺素内过氧化物酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和ROS水平,反之,过表达SLC7A11可以逆转该现象,这表示SLC7A11可以通过抑制铁死亡来缓解高血压性心肌肥厚,能作为高血压性心肌肥厚的潜在治疗靶点。这些证据表明GSH缺乏和GPX4失活引起的铁死亡在高血压中具有重要作用,GPX4下调会促进脂质过氧化,造成铁死亡进而加剧高血压的进展。

GPX4是一种硒蛋白,而硒以硒半胱氨酸的形

式存在于 GPX4 的活性中心^[19],因此血清或细胞质中硒的缺乏可能会损害 GPX4 的功能,引起脂质过氧化,进而导致铁死亡^[20]。在高血压患者血清中观察到较低的硒水平^[21],另外,在一项 20 年人群队列研究中,Xie 等^[22]发现高硒摄入与高血压低风险相关。在青春期酗酒引起的高血压大鼠模型中,肾脏和血清中硒明显降低,补充硒能够提高 GPX4 活性,降低血清醛固酮水平,进而降低收缩压^[23]。这提示硒缺乏引起的铁死亡可能参与高血压的发生发展。

1.3 脂质过氧化所致铁死亡与高血压

脂质过氧化,即 ROS、活性氮和活性脂类与细胞膜上的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 反应生成脂质过氧化物的过程,该过程是铁死亡发生的核心环节,4-羟基壬烯和 MDA 等脂质过氧化物会损伤细胞膜,导致细胞铁死亡发生^[24]。目前,基础和临床证据均证实脂质过氧化可介导高血压,例如,脂质过氧化物 MDA 在高血压中已显示出明显的增强和导致内皮损伤的作用^[25];在多项临床研究结果中显示,高血压患者血浆中脂质过氧化物水平明显高于健康对照者^[26-27]。这些证据提示,在高血压中存在脂质过氧化的现象,但脂质过氧化是否通过促进铁死亡途径来影响高血压尚不明确,未来需要更深入的研究来探究。

大量研究表明,ROS 在高血压相关的血管重建和内皮功能障碍中起重要作用,ROS 增加能促进内皮功能障碍、加速 VSMC 增殖和血管重构,导致外周阻力增加和血压升高^[28-29]。细胞内 ROS 水平增加是铁死亡的一个重要特征^[30]。一项体外实验发现高静水压下 VSMC 发生铁死亡,伴随着 ROS 表达明显增加^[3],提示铁死亡参与了高血压的病理生理过程。

Shintoku 等^[31]发现 LOX 可介导酶促脂质过氧化反应,从而促进铁死亡的发生;而 Shah 等^[32]发现抑制或敲除 LOX 可以抑制细胞铁死亡;这说明 LOX 可参与铁死亡的调控过程。LOX 包括 15-脂氧合酶 (15-lipoxygenase, 15-LOX) 和 12-脂氧合酶 (12-lipoxygenase, 12-LOX),均是产生 ROS 的关键酶,在高血压的发病机制中发挥重要的作用,12-LOX、15-LOX 能增加 VSMC 的收缩功能,提高 Ang II 诱导的小鼠血压^[33-34]。此外,12-LOX、15-LOX 抑制剂黄芩素也被证明可以显著降低 Ang II 诱导的高血压小鼠的心脏 MDA 水平、心肌肥大及纤维化,改善小鼠的收缩功能^[35]。以上研究表明 LOX 参与铁死亡和高血压过程,但 LOX 是否直接导致铁死亡从而影响高血压以及 LOX 如何调控铁死亡从而影响高血压病理过程,

需要更多的研究来确定。

酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 可以激活 PUFA 形成长链酰基辅酶 A,进而参与脂质过氧化过程^[36]。Müller 等^[37]研究发现,在人纤维肉瘤细胞中,敲除 ACSL4 可以保护细胞免于铁死亡诱导剂谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制剂 (RAS-selective lethal 3, RSL3) 所致的死亡,这表明 ACSL4 是铁死亡新出现的可靠生物标志物。此外,ACSL4 过表达降低了 GPX4 的活性,导致乳酸脱氢酶释放增加,细胞存活率下降。然而,与常压 (100 mmHg) 相比,高静水压引起 VSMC 发生铁死亡的同时,铁死亡相关基因 ACSL4 表达上调,而 GPX4 显著下调^[3],该研究提示 ACSL4 参与了高血压 VSMC 发生铁死亡的过程,但其潜在的机制还需要进一步探索。

由 PTGS2 编码的环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是铁死亡的标志基因,其升高是铁死亡可靠的生物标志^[38-39]。在高血压患者和高血压动物模型的肾脏和胸主动脉中均发现 COX-2 的表达增加^[40-41],进一步的研究发现高静水压诱导 VSMC 发生铁死亡,也伴随着 COX-2 上调^[3]。综上,提示 COX-2 上调可以作为高血压发生铁死亡的可靠生物标志物,反过来,COX-2 增强可能会促进氧化应激,进一步加重高血压的进展。

外源性单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFA) 可有效抑制铁死亡,这种保护作用主要依赖于酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 3 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 3, ACSL3),进而抑制质膜上的 ROS 积累^[42]。Lee 等^[43]发现高 MUFA 摄入对高血压具有保护作用,可以有效降低高血压的风险。尽管 MUFA 对铁死亡和高血压都有影响,但 MUFA 对高血压的保护作用是否通过抑制铁死亡的方式以及在多大程度涉及铁死亡的过程尚不清楚。

1.4 线粒体功能障碍所致铁死亡与高血压

高血压与线粒体功能障碍密切相关,线粒体功能障碍引起的能量代谢障碍、线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 增多以及线粒体 DNA 突变都参与高血压的病理生理过程,线粒体功能障碍可以增加氧化应激,加剧内皮细胞功能障碍和血管重塑,促进高血压的发展^[44-47]。mtROS 增加引起内皮细胞功能障碍,是导致高血压关键机制之一^[48],MitoTEMPO 等药物靶向线粒体 ROS,可以有效降低高血压^[49]。目前,很多研究报道线粒体

功能障碍能介导铁死亡^[50-52],例如,敲除去乙酰化酶 Sirtuin 3 (Sirt3) 会降低线粒体清除 mtROS 的能力并促进铁死亡^[53],进一步的研究发现,高血压患者 Sirt3 缺失,会导致线粒体功能异常,加重内皮功能障碍、血管壁增厚、血管炎症和末端器官损伤^[46],提示 Sirt3 缺失导致线粒体功能障碍可能通过促进铁死亡进而促进高血压的进展。除此之外,高血压也与线粒体心磷脂的损伤和丢失显著相关,心磷脂是一种唯一存在于线粒体膜内的磷脂,是线粒体嵴形成所必需的。研究发现,在肾血管性高血压猪的心脏内心磷脂含量明显减少^[54];Niu 等^[55]发现恢复线粒体心磷脂的含量可以保护线粒体功能,抑制细胞铁死亡。这些证据提示,增加线粒体心磷脂可能会通过抑制铁死亡保护线粒体功能来降低血压。

1.5 铁死亡相关调节因子与高血压

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 是细胞抗氧化反应的关键调节因子, NRF2 介导多种靶基因的转录调控,作为抗氧化应激的靶核受体,在高血压的氧化还原调节中起关键作用^[56]。Farooqui 等^[57]发现抑制 NRF2 能促进氧化应激和炎症,进一步加重小鼠的高血压。相反,在输注 Ang II 12 ~ 14 天后的高血压小鼠中,激活 NRF2 可以抑制高血压进展^[58]。最近有研究发现,去乙酰化酶 7 通过增强 NRF2 表达,减轻高血压小鼠肾脏铁死亡和脂质过氧化,进一步缓解肾脏纤维化、损伤和功能障碍,而抑制 NRF2 可以显著增强 Ang II 介导的肾小管内皮细胞 ROS 生成、脂质过氧化以及铁死亡,同时抑制 GPX4 表达^[59]。提示 NRF2 可能通过抑制肾小管内皮细胞铁死亡来影响高血压,但需要更多研究来确定激活 NRF2 抑制铁死亡来保护高血压的潜在机制。

辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 是一种线粒体辅酶,能参与线粒体电子传递呼吸链,减少 ROS 的产生,同时,还具有抗氧化剂、清除自由基和血管扩张的作用。CoQ10 的还原形式是一种有效的亲脂性抗氧化剂,能够通过捕获脂质过氧化自由基来抑制脂质过氧化,从而抑制铁死亡^[60]。并且 CoQ10 可以直接作用于内皮细胞,刺激血管扩张和降低血压^[61]。此外,口服 CoQ10 可以通过减少下丘脑室旁核中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的活性来减轻高盐诱导的大鼠高血压^[62]。这些证据提示 CoQ10 可能通过减少内皮细胞线粒体脂质过氧化来抑制铁死亡,进而缓解高血压,但其具体如何参与调控抑制内皮细胞脂质过氧化的过程,还需要进一步探讨其上下游靶点对铁死亡的作用,为治

疗高血压提供一个新的策略。

2 靶向铁死亡在高血压治疗中的潜在价值

铁抑素 1 (ferrostatin-1, Fer-1) 是铁抑素家族的一员,它能通过抑制脂质过氧化反应来减少细胞铁死亡的发生^[63]。在最近的一项研究中, Fer-1 可以逆转高静水压诱导的 VSMC 铁死亡^[3]。此外,给予 Fer-1 也可以显著改善由乐伐替尼引起的小鼠高血压和内皮细胞铁死亡^[64]。综上研究表明, Fer-1 可能通过抑制 VSMC 和内皮细胞的铁死亡来缓解高血压,但其应用于临床治疗高血压还需要更深入、更全面地探索,以确保其安全性和有效性。

Elabela 是最近发现的一种含有 32 种氨基酸的激素肽,在心血管功能、血管生成和体液稳态等多种生理过程中发挥着重要作用^[65]。Zhang 等^[5]发现 Elabela 可以显著抑制 Ang II 诱导的高血压小鼠铁水平上调和脂质过氧化,进一步的研究发现 Elabela 通过调节 IL-6/STAT3/GPX4 信号通路来抑制心脏微血管内皮细胞铁死亡、不良心肌重塑、纤维化和心功能障碍,提示 Elabela 通过抑制铁死亡途径在治疗高血压及高血压相关的心脏疾病方面具有一定的潜力。

脂质过氧化自由基水平的升高与铁死亡的发生有关。在美国食品和药物管理局批准的各种药物和激素中,目前研究发现了一些具有抗铁死亡的作用^[66],其中就包括卡维地洛。卡维地洛是一种经典的抗高血压药物,主要是通过阻断 β -肾上腺素能受体和扩张血管来降低血压^[67];另外,已有研究表明卡维地洛作为抗氧化剂,可以通过清除脂质过氧化自由基和铁离子螯合作用达到抑制铁死亡的效果^[66],但其是否能通过抑制铁死亡途径来治疗高血压还有待进一步研究。除此之外,他汀类药物也具有抗铁死亡的作用。Ning 等^[68]研究表明阿托伐他汀可以抑制铁自噬介导的铁死亡,从而改善心功能障碍,达到保护心脏的功能。有研究发现,阿托伐他汀有可能通过改善血脂、主动脉一氧化氮信号和恢复血管氧化还原稳态来改善肾诱导的高血压^[69],提示他汀类药物也可能通过抗氧化能力抑制铁死亡发生来改善高血压。除了上述药物以外,其他化合物也有抑制铁死亡来治疗高血压的潜力。例如, N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC), 是一种含硫的化合物,是还原型 GSH 的前体,已有证据表明 NAC 通过调节 GPX4 的表达来发挥抗铁死亡的作用

用^[70]。NAC 也是一种抗氧化剂,具有降压作用,NAC 治疗对自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 雄性子代高血压具有保护作用^[71],提示 NAC 可能在调节铁死亡来治疗高血压中具有一定的临床应用前景。越来越多的研究发现中草药的有效活性成分也通过多种途径参与铁死亡,例如,葛根素是一种从葛根中提取的异黄酮,广泛用于治疗心脑血管疾病。同时,其在多种疾病中具有抗氧化和抗铁死亡作用,能通过减少铁超载和脂质过氧化缓解铁死亡^[72-73]。此外,研究发现,葛根素可以降低高盐诱导的高血压小鼠和 SHR 的血压^[74-75]。虽然目前并没有直接证据表明葛根素可以通过抑制铁死亡的方式来缓解高血压,但可为预防高血压提供一种潜在的治疗策略。尽管这些证据将抗氧化剂分别与高血压和铁死亡联系起来,但仍需要进一步研究来明确三者之间的关系。

3 结语与展望

目前,高血压发生铁死亡的机制尚不明确,能否找到可靠的生物标志物来预测高血压中铁死亡的发生至关重要,尽管在高血压动物模型和体外实验中均发现了铁死亡的现象,但参与这一过程的具体机制尚不清楚,需要更多的研究来探究其潜在的分子机制。因此,在基于动物或细胞实验的结果最终应用于临床之前,还有很长的路要走。除此之外,一些药物可以通过抑制铁死亡及脂质过氧化来改善高血压,但到目前为止,还没有临床试验针对铁死亡的抑制剂来治疗高血压,这一领域还需要进一步探索,需要更多的基于人群的数据来确定通过抑制铁死亡是否可以改善高血压的情况。总之,铁死亡与高血压的发病机制密切相关(图 1),随着研究的不断深入,通过抑制细胞铁死亡来降低血压很有可能成为治疗高血压的有效策略。

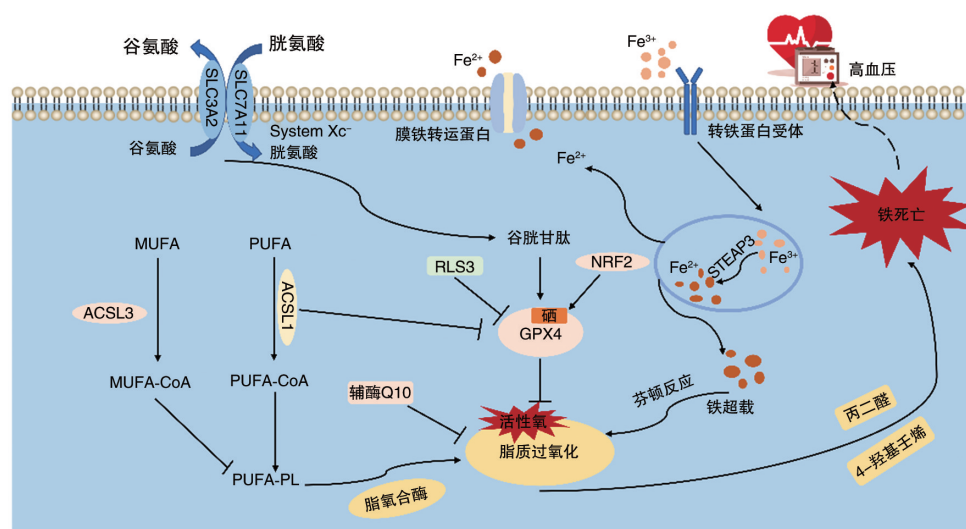


图 1. 铁死亡参与高血压发病的作用机制

Figure 1. The mechanism of ferroptosis involved in the pathogenesis of hypertension

[参考文献]

- [1] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1):7-23.
- [2] 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.
- [3] JIN R X, YANG R X, CUI C T, et al. Ferroptosis due to cystathionine γ lyase/hydrogen sulfide downregulation under high hydrostatic pressure exacerbates VSMC dysfunction[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 829316.

- [4] YANG J, WANG M, WANG S, et al. Study on ferroptosis pathway that operates in hypertensive brain damage[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(8): 748-752.
- [5] ZHANG Z Z, TANG J Q, SONG J W, 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.
- [6] BAI T, LI M X, LIU Y F, 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.
- [7] 葛未未, 单美玲, 陈渝, 等. 有氧运动抑制高血压大鼠肠系膜动脉 CaCCs 通道蛋白 TMEM16A 表达上调[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(2): 99-106.
- GE W W, SHAN M L, CHEN Y, et al. Aerobic exercise suppresses the upregulation of CaCCs channel protein TMEM16A expression in mesenteric artery of hypertensive rats[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(2): 99-106.
- [8] ZHANG S C, BEI Y R, HUANG Y L, et al. Induction of ferroptosis promotes vascular smooth muscle cell phenotypic switching and aggravates neointimal hyperplasia in mice [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 121.
- [9] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [10] LEE D H, KANG S K, CHOI W J, et al. Association between serum ferritin and hypertension according to the working type in Korean men: the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012[J]. *Ann Occup Environ Med*, 2018, 30: 40.
- [11] ZHU Y J, CHEN G Y, BO Y C, et al. Markers of iron status, blood pressure and incident hypertension among Chinese adults[J]. *NutrMetab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(8): 830-836.
- [12] MÄÄTTÄ K M, NIKKARI S T, KUNNAS T A. Genetic variant coding for iron regulatory protein HFE contributes to hypertension, the TAMRISK study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4): e464.
- [13] NIKKARI S T, VISTO A L, MÄÄTTÄ K M, et al. Minor variant of rs16827043 in the iron regulator hemojuvelin gene (HJV) contributes to hypertension: the TAMRISK study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5): e6052.
- [14] NAITO Y, HIROTANI S, SAWADA H, et al. Dietary iron restriction prevents hypertensive cardiovascular remodeling in Dahl salt-sensitive rats [J]. *Hypertension*, 2011, 57(3): 497-504.
- [15] SAWADA H, NAITO Y, OBOSHI M, et al. Iron restriction inhibits renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive mice [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(5): 317-322.
- [16] 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.
- [17] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [18] ZHANG X Y, ZHENG C T, GAO Z Q, et al. SLC7A11/xCT prevents cardiac hypertrophy by inhibiting ferroptosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(3): 437-447.
- [19] ROMAN M, JITARU P, BARBANTE C. Selenium biochemistry and its role for human health[J]. *Metallomics*, 2014, 6(1): 25-54.
- [20] 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. e21.
- [21] GAĆ P, CZERWIŃSKA K, POREBA M, et al. Serum zinc and selenium concentrations in patients with hypertrophy and remodelling of the left ventricle secondary to arterial hypertension [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11): 1803.
- [22] XIE C X, XIAN J L, ZENG M, et al. Regional difference in the association between the trajectory of selenium intake and hypertension: a 20-year cohort study[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1501.
- [23] SOBRINO P, OJEDA M L, NOGALES F, et al. Binge drinking affects kidney function, osmotic balance, aldosterone levels, and arterial pressure in adolescent rats: the potential hypotensive effect of selenium mediated by improvements in oxidative balance [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(10): 1495-1506.
- [24] ZHONG H Q, YIN H Y. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 193-199.
- [25] LI J B, TENG X, JIN S, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction by inhibiting the vicious cycle of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(8): 1633-1643.
- [26] VERMA M K, JAISWAL A, SHARMA P, et al. Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension[J]. *J Med Life*, 2019, 12(3): 253-259.
- [27] SERINKAN CINEMRE F B, CINEMRE H, BAHTIYAR N, et al. Apelin, omentin-1, and vaspin in patients with essential hypertension: association of adipokines with trace elements, inflammatory cytokines, and oxidative damage markers[J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190(1): 97-106.
- [28] CHEN Y Q, LI S, GUO Y X, et al. Astaxanthin attenuates hypertensive vascular remodeling by protecting vascular smooth muscle cells from oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4629189.
- [29] MONTEZANO A C, DULAK-LIS M, TSIROPOULOU S, et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5): 631-641.
- [30] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [31] SHINTOKU R, TAKIGAWA Y, YAMADA K, et al. Li-

- poxigenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2187-2194.
- [32] 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.
- [33] DOBRIAN A D, LIEB D C, COLE B K, et al. Functional and pathological roles of the 12- and 15-lipoxygenases [J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(1): 115-131.
- [34] LIMOR R, KAPLAN M, SHARON O, et al. Aldosterone up-regulates 12- and 15-lipoxygenase expression and LDL oxidation in human vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(5): 1203-1210.
- [35] WANG A W, SONG L N, MIAO J, et al. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF- κ B, and calcineurin signaling pathways in mice[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(4): 518-526.
- [36] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [37] MÜLLER T, DEWITZ C, SCHMITZ J, et al. Necroptosis and ferroptosis are alternative cell death pathways that operate in acute kidney failure [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(19): 3631-3645.
- [38] ZHU L, YANG F G, WANG L W, et al. Identification the ferroptosis-related gene signature in patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 124.
- [39] CHEN B, CHEN Z H, LIU M J, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 153: 122-132.
- [40] WEICHERT W, PALIEGE A, PROVOOST A P, et al. Upregulation of juxtaglomerular NOS1 and COX-2 precedes glomerulosclerosis in fawn-hooded hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280(4): F706-F714.
- [41] TOMIDA T, NUMAGUCHI Y S H, NISHIMOTO Y, et al. Inhibition of COX-2 prevents hypertension and proteinuria associated with a decrease of 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ formation in L-NAME-treated rats[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(3): 601-609.
- [42] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432. e9.
- [43] LEE H S I, JANG H B, YOO M G, et al. Protective effects of dietary MUFAs mediating metabolites against hypertension risk in the Korean genome and epidemiology study[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1928.
- [44] HICKEY A J, CHAI C C, CHOONG S Y, et al. Impaired ATP turnover and ADP supply depress cardiac mitochondrial respiration and elevate superoxide in nonfailing spontaneously hypertensive rat hearts [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(3): C766-C774.
- [45] DIKALOV S, ITANI H, RICHMOND B, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H639-H646.
- [46] DIKALOVA A E, PANDEY A, XIAO L, et al. Mitochondrial deacetylase Sirt3 reduces vascular dysfunction and hypertension while Sirt3 depletion in essential hypertension is linked to vascular inflammation and oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2020, 126(4): 439-452.
- [47] ZHAO X X, CUI L M, XIAO Y, et al. Hypertension-associated mitochondrial DNA 4401A>G mutation caused the aberrant processing of tRNAMet, all 8 tRNAs and ND6 mRNA in the light-strand transcript [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(19): 10340-10356.
- [48] DOUGHAN A K, HARRISON D G, DIKALOV S I. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction; linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction [J]. *Circ Res*, 2008, 102(4): 488-496.
- [49] DIKALOVA A E, BIKINEYEVA A T, BUDZYN K, et al. Therapeutic targeting of mitochondrial superoxide in hypertension[J]. *Circ Res*, 2010, 107(1): 106-116.
- [50] TAKASHI Y, TOMITA K, KUWAHARA Y, et al. Mitochondrial dysfunction promotes aquaporin expression that controls hydrogen peroxide permeability and ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 161: 60-70.
- [51] CHEN Y Q, LI S, YIN M, et al. Isorhapontigenin attenuates cardiac microvascular injury in diabetes via the inhibition of mitochondria-associated ferroptosis through PRDX2-MFN2-ACSL4 pathways[J]. *Diabetes*, 2023, 72(3): 389-404.
- [52] JIAQI L, SIQING H, QIN W, et al. Andrographolide promoted ferroptosis to repress the development of non-small cell lung cancer through activation of the mitochondrial dysfunction[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154601.
- [53] NOVGORODOV S A, VOLTIN J R, GOOZ M A, et al. Acid sphingomyelinase promotes mitochondrial dysfunction due to glutamate-induced regulated necrosis [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(2): 312-329.
- [54] EIRIN A, EBRAHIMI B, KWON S H, et al. Restoration of mitochondrial cardiolipin attenuates cardiac damage in swine renovascular hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*,

- 2016, 5(6): e003118.
- [55] NIU B L, LEI X H, XU Q L, et al. Protecting mitochondria via inhibiting VDAC1 oligomerization alleviates ferroptosis in acetaminophen-induced acute liver injury[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(3): 505-530.
- [56] DOVINOVA I, KVANDOVÁ M, BALIS P, et al. The role of Nrf2 and PPARgamma in the improvement of oxidative stress in hypertension and cardiovascular diseases [J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 4): S541-S553.
- [57] FAROOQUI Z, MOHAMMAD R S, LOKHANDWALA M F, et al. Nrf2 inhibition induces oxidative stress, renal inflammation and hypertension in mice [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(2): 175-180.
- [58] WANG C, LUO Z M, CARTER G, et al. NRF2 prevents hypertension, increased ADMA, microvascular oxidative stress, and dysfunction in mice with two weeks of ANG II infusion[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(3): R399-R406.
- [59] LI X T, SONG J W, ZHANG Z Z, et al. Sirtuin 7 mitigates renal ferroptosis, fibrosis and injury in hypertensive mice by facilitating the KLF15/Nrf2 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 1): 459-473.
- [60] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [61] ZOZINA V I, COVANTEV S, GOROSHKO O A, et al. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases; current state of the problem [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(3): 164-174.
- [62] GAO H L, YU X J, QI J, et al. Oral CoQ10 attenuates high salt-induced hypertension by restoring neurotransmitters and cytokines in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30301.
- [63] MIOTTO G, ROSSETTO M, DI PAOLO M L, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferostatin-1 [J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101328.
- [64] LIANG C, ZHU D, XIA W, et al. Inhibition of YAP by lenvatinib in endothelial cells increases blood pressure through ferroptosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(1): 166586.
- [65] ZHENG Q, TIAN G, XU F, et al. The role of Elabela in kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(9): 1851-1857.
- [66] MISHIMA E K, SATO E, ITO J, et al. Drugs repurposed as anti-ferroptosis agents suppress organ damage, including AKI, by functioning as lipid peroxyl radical scavengers [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(2): 280-296.
- [67] ZHANG Q, WANG X, XUE H J, et al. Determination and comparison of the solubility, oil-water partition coefficient, intestinal absorption, and biliary excretion of carvedilol enantiomers [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(1): 43.
- [68] NING D, YANG X Q, 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.
- [69] SARATH T S, WAGHE P, GUPTA P, et al. Atorvastatin ameliorates arsenic-induced hypertension and enhancement of vascular redox signaling in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 280(3): 443-454.
- [70] LI Q, LIAO J, CHEN W, et al. Corrigendum to "NAC alleviative ferroptosis in diabetic nephropathy via maintaining mitochondrial redox homeostasis through activating SIRT3-SOD2/Gpx4 pathway" [Free Radic. Biol. Med. 187 (2022) 158-170] [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 189: 1.
- [71] HSU C N, HOU C Y, CHANG-CHIEN G P, et al. Maternal N-acetylcysteine therapy prevents hypertension in spontaneously hypertensive rat offspring: implications of hydrogen sulfide-generating pathway and gut microbiota [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 856.
- [72] HUANG Y, WU H G, HU Y M, et al. Puerarin attenuates oxidative stress and ferroptosis via AMPK/PGC1 α /Nrf2 pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1259.
- [73] DING Y, LI W H, PENG S, et al. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(4): 524-532.
- [74] ZHOU T T, WANG Z W, GUO M T, et al. Puerarin induces mouse mesenteric vasodilation and ameliorates hypertension involving endothelial TRPV4 channels [J]. *Food Funct*, 2020, 11(11): 10137-10148.
- [75] SHI W L, YUAN R, CHEN X, et al. Puerarin reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats by targeting eNOS [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 19-38.

(此文编辑 文玉珊)