

本文引用: 郝艺芳, 李婷, 牛枫楠, 等. 铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(12): 1097-1104. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.12.012.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-12-1097-08

· 文献综述 ·

铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用

郝艺芳¹, 李婷¹, 牛枫楠¹, 任雨萌¹, 李圣耀²

1. 山西中医药大学, 山西省太原市 030000; 2. 中国中医科学院西苑医院国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京 100091

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是急性心肌梗死患者介入术后死亡率高的原因之一,细胞凋亡、自噬、焦亡等多种细胞死亡方式参与其中。新近研究表明,一种独特的程序性细胞死亡方式——铁死亡可能是治疗 MIRI 的重要靶点,但其分子机制尚未完全明确。该综述系统总结了铁死亡参与 MIRI 的作用机制,包括线粒体功能障碍、内质网应激(ERS)、氧化应激、钙超载、表观遗传修饰、细胞凋亡、自噬等。此外,与 MIRI 相关的铁死亡信号通路被阐述,旨在为靶向抑制铁死亡治疗 MIRI 提供思路。

[关键词] 铁死亡; 心肌缺血再灌注损伤; 信号通路

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Role of ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury

HAO Yifang¹, LI Ting¹, NIU Fengnan¹, REN Yumeng¹, LI Shengyao²

1. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

[ABSTRACT] Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is one of the reasons for the high mortality in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention, which is regulated by several cell death pathways including apoptosis, autophagy, and pyroptosis. Recently, it has been found that ferroptosis, a unique programmed cell death, appears to be a therapeutic target for MIRI. However, the mechanisms remain incompletely elucidated. This review summarizes the latest research progress on the role of ferroptosis in MIRI, including mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress (ERS), oxidative stress, calcium overload, epigenetic modification, apoptosis, autophagy, etc.

Moreover, the signaling pathways between ferroptosis and MIRI are elaborated, which will provide new insights for the prevention and treatment of MIRI.

[KEY WORDS] ferroptosis; myocardial ischemia-reperfusion injury; signaling pathway

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)会对心肌细胞结构和功能造成损伤,严重影响急性心肌梗死患者的预后。具体机制涉及多种因素的相互作用,主要包括氧化应激、炎症、钙超载、能量代谢障碍、焦亡和铁死亡,其中铁死亡与 MIRI 的发生发展密切相关^[1]。研究表明,在 MIRI 小鼠模型中,小鼠冠状动脉结扎 30 min 后,心肌缺血区域有大量铁蛋白积聚^[2]。阻断铁死亡的发生,挽救心肌细胞,被认为是防治 MIRI 最有前景的干预策略之一^[3]。目前对于铁死亡参与 MIRI 的机制研究主要集中在

线粒体功能障碍、氧化应激、钙超载、表观遗传修饰、自噬等方面(图 1)。本文将对其进行综述,以期以铁死亡为靶点治疗 MIRI、改善急性心肌梗死患者预后提供新的思路。

1 铁死亡参与 MIRI 的相关机制

1.1 线粒体功能障碍

线粒体能量代谢障碍是铁死亡参与 MIRI 的初始因素^[4]。线粒体是细胞能量储存和供给的结构,主要通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TAC)和氧化磷酸化合成 ATP,为细胞提供能量。为 TAC

[收稿日期] 2023-10-16

[修回日期] 2023-12-18

[基金项目] 国家区域中医医疗中心心血管专项基金(XGZX202101)

[作者简介] 郝艺芳,硕士研究生,研究方向为中医药防治心血管疾病的临床研究,E-mail:15735213562@163.com。通信作者李圣耀,博士,研究生导师,研究方向为中西医结合防治心血管疾病的临床研究,E-mail:lsycardio@163.com。

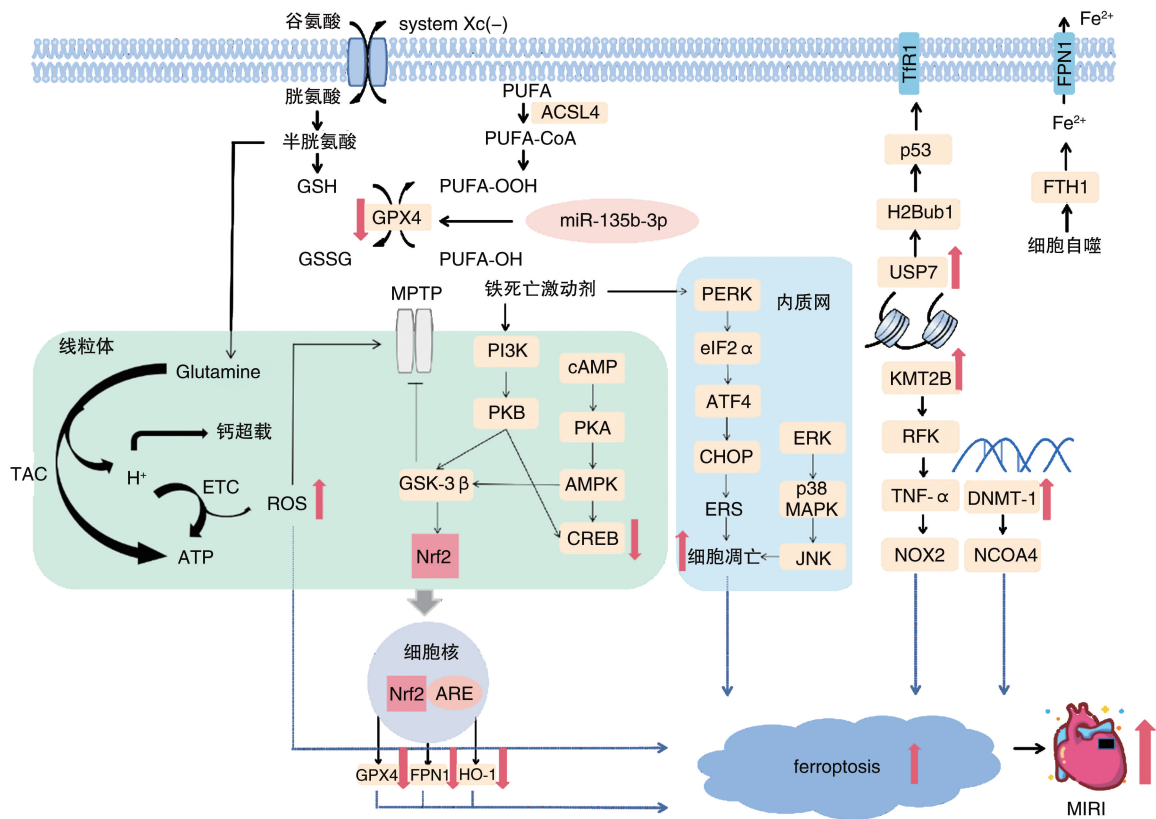


图 1. 铁死亡参与 MIRI 的机制图

system Xc(-): 胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白; GSH: 谷胱甘肽 (glutathione, GSH); GSSG: 二硫化谷胱甘肽 (glutathione disulfide, GSSG); PUFA-OOH: 脂质过氧化物; PUFA-OH: 脂质醇; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4); glutamine: 谷氨酰胺; ETC: 电子传递链 (electron transfer chain, ETC); MPTP: 线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP); cAMP: 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP); PKA: 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA); AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK); CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, CREB); PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K); PKB: 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB); GSK-3 β : 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β); PERK: 蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK); eIF2 α : 真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α); ATF4: 转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4); CHOP: CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT enhancer binding protein homologous protein, CHOP); ERS: 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS); MAPK: 促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK); KMT2B: 赖氨酸特异性甲基转移酶 2B (lysine-specific methyltransferase 2B, KMT2B); RfK: 核黄素激酶 (riboflavin kinase, RfK); TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α); NOX2: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases 2, NOX2); DNMT-1: DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT-1); NCOA4: 核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4); Nrf2: 核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2); ARE: 抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE); FPN1: 铁转运蛋白 1 (ferroportin1, FPN1); HO-1: 血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1); FTH1: 铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1); ferroptosis: 铁死亡。

Figure 1. Mechanism diagram of ferroptosis involved in MIRI

提供碳源的是维持细胞氧化还原稳态的半胱氨酸。研究表明半胱氨酸缺乏时会引起谷氨酰胺分解, 诱导线粒体膜电位超极化和 PUFA-OOH 积累, 造成铁死亡, 使用谷氨酰胺酶 1 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默心肌细胞, 可在早期阶段防止铁死亡^[5-6]。Gao 等^[7]发现使用谷氨酰胺酶抑制剂化合物 968 能改善半胱氨酸缺乏, 抑制铁死亡, 预防缺血再灌注引发的心脏损伤。半胱氨酸缺乏与 MIRI 相关的机制研究尚少, 可能与 TAC 被破

坏, 无法为氧化磷酸化提供原料有关。

氧化磷酸化是线粒体生成能量的主要途径。心肌缺血、缺氧时, 内源性抗氧化系统酶活性降低, 线粒体呼吸链复合物 I、III 减少, 电子传递作用被破坏, 导致电子漏, 使活性氧 (reactive oxygen, ROS) 大量堆积。缺血再灌注时, 线粒体氧化磷酸化发生障碍, 使 ATP 的生成减少, 造成细胞能量代谢障碍; 同时由于乳酸堆积, 细胞内 H⁺ 增加, 刺激 Na⁺/H⁺、Na⁺/Ca²⁺ 交换, 导致 Ca²⁺ 内流, 造成钙超载。再灌注

期间 ROS 的增加和钙超载损伤线粒体的结构和功能,导致 MPTP 延长开放,诱发氧化应激反应,导致心肌细胞凋亡。研究发现,铁死亡抑制剂 Lip-1 可通过减少线粒体 ROS 的产生,增加 GPX4 水平,同时可以不延长细胞 Ca^{2+} 诱导的 MPTP 开放时间,保护线粒体结构和功能的完整性,抑制铁死亡,达到防治 MIRI 的目的^[8]。

1.2 内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是蛋白质合成、修饰和加工的关键部位。缺血、缺氧会导致 ER 中未折叠或错误折叠的蛋白质过度积累,引起 ERS^[9]。一方面 ERS 通过破坏 ER Ca^{2+} 稳态,导致钙超载,引发 ROS 急剧增加,诱导铁死亡,损伤心肌细胞^[10]。Li 等^[11]发现 MIRI 模型组的铁死亡和 ERS 标志物升高,使用铁死亡抑制剂 Fer-1 可以减轻糖尿病大鼠心肌细胞的 ERS 和 MIRI。另一方面,研究发现铁死亡激动剂 erastin 能抑制 system Xc(-)系统,激活 ERS 和 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路,促进多种促凋亡蛋白表达,诱导铁死亡^[12]。Fan 等^[13]发现乌头成分 fuziline 可以通过 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路抑制 ROS 触发的 ERS,减少心肌细胞凋亡,防治 MIRI。

1.3 氧化应激

铁死亡参与 MIRI 发生与氧化应激密切相关^[2]。氧化应激由氧化与抗氧化机制的不平衡引起,表现为 ROS、PUFA-OOH 等生物标志物升高,以及 GPX4 的降低^[14]。

1.3.1 抗氧化机制

①System Xc(-)/GSH/GPX4

System Xc(-)/GSH/GPX4 是拮抗铁死亡的主要抗氧化系统,参与调节氨基酸、GSH 的代谢,其主要功能是介导胱氨酸与谷氨酸在细胞内外的交换。胱氨酸在谷氨酸半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合成酶的催化作用下合成 GSH, GSH 在 GPX4 催化下,将 PUFA-OOH 还原为 PUFA-OH,发挥保护心肌细胞的作用^[15]。若 system Xc(-)系统受到抑制,细胞内 GSH 生成不足,或 GPX4 失活,细胞内 ROS 和 PUFA-OOH 积累会导致细胞发生铁死亡。研究发现铁死亡激动剂 erastin 可以通过抑制 system Xc(-)耗竭 GSH、抑制 GPX4 的活性、提高脂质 ROS 水平促进铁死亡,加剧 MIRI^[16]。铁死亡抑制剂 Lip-1 可以通过增加 GPX4 水平,降低 ROS 水平,抑制铁死亡,改善 MIRI^[8]。铁死亡激动剂 RSL3 一直以来被认为是 GPX4 抑制剂,能够消耗 GSH 生成原料,

参与 MIRI 和铁死亡过程。但最近 Cheff 等^[17]发现, RSL3 并非直接作用于 GPX4,而是选择性地作用于硫氧还蛋白还原酶 1(thioredoxin reductase 1, TXNRD1),且该过程可以被铁死亡抑制剂 Fer-1 所阻断,对于 TXNRD1 是否参与调节铁死亡和 MIRI 及其具体机制有待进一步研究。

②Nrf2

Nrf2 是一种细胞转录因子,可通过调控心肌细胞凋亡、ERS、线粒体功能、抗氧化以及自噬等多个途径发挥心肌保护作用^[15]。正常情况下, Nrf2 与细胞质的 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-like epichlorohydrin-related protein-1, Keap1)结合后发生泛素化并降解。当发生氧化应激时, Nrf2 易位至细胞核,与 ARE 相互作用,激活 Nrf2 下游的基因表达,其下游基因包括 FPN1、HO-1、GPX4 等^[18]。其中 FPN1 是唯一与铁释放相关的哺乳动物蛋白质,介导铁的外流,维持铁稳态,与铁死亡相关。研究表明应用 Nrf2 激活剂萝卜硫素(sulforaphane, SFN)上调 Nrf2/FPN1 信号通路可以调节铁代谢,显著缓解糖尿病大鼠 MIRI,而应用铁死亡激动剂可以减弱 SFN 对心脏的保护作用^[19]。HO-1 能促进血红素降解产生 Fe^{2+} ,有抗氧化的作用,已有 Nrf2/HO-1 信号通路参与铁死亡、MIRI 的证据^[20]。GPX4 是一种重要的抗氧化酶,研究表明柚皮素通过调节 Nrf2/system Xc(-)/GPX4 信号通路抑制铁死亡,缓解 MIRI。使用中成药参麦注射液预处理 MIRI 大鼠模型后,发现与其他组相比,参麦注射液预处理组大鼠心脏组织中 Nrf2、GPX4 含量减少,铁死亡及 MIRI 得到缓解^[21-22]。

③HIF-1 α

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是一种内源性抗氧化应激调节因子,能通过多种机制维持铁稳态与细胞氧化还原,抑制铁死亡,发挥保护心肌的作用^[23-24]。其上游调控分子是叉头盒蛋白(forkhead box protein, FOX)家族。Wang 等^[25]发现 FOXN4 可以与 HIF-1 α 结合,上调基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达,而敲低 FOXN4 可以通过减轻氧化应激,抑制铁死亡,缓解 MIRI。红花中的主要活性成分羟基红花黄色素 A 能提高 MIRI 小鼠模型体内抗氧化剂溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7a member 11, SLC7A11)、HIF-1 α 和 GPX4 的蛋白质水平,清除 ROS,减轻铁死亡激动剂 erastin 或 HIF-1 α siRNA 诱导的损伤,减轻心肌组织病理学损伤,抑制铁

死亡^[26]。

1.3.2 氧化机制

①ROS

ROS 与铁死亡和 MIRI 密切相关。心肌缺血期间,线粒体结构改变与功能障碍导致大量的 ROS 产生,心肌缺血再灌注时 ROS 生成大量增加,过量的 ROS 与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)相互作用诱导脂质过氧化,导致铁死亡发生,加重 MIRI。Wang 等^[27]使用 MTT 和 CM-H₂DCFDA 分别检测细胞活力和 ROS 水平,发现黄芩素和木犀草素通过抑制 ROS 积累,能保护心肌细胞免受缺血再灌注诱导的铁死亡影响。Lin 等^[28]发现使用抗胆碱能药物盐酸戊乙奎醚(penehyclidine hydrochloride, PHC)预处理 MIRI 大鼠模型,可以降低 ROS 水平,并通过介导长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)抑制铁死亡的发生,减少心肌梗死的面积。

②NOX

NOX 家族是生成 ROS 的主要酶,其中 NOX2 和 NOX4 可以通过下调 HIF-1 α , 升高 ROS, 加重 MIRI^[29-30]。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是 NOX 的上游调节因子。在缺血缺氧条件下, PKC β II 被激活,通过磷酸化激活 ACSL4, 升高 PUFA-OOH, 诱导铁死亡^[31]。同时, PKC β II 能参与 NOX2 诱导的 ROS 生成,导致氧化应激,促进 MIRI。研究表明,柴胡三参胶囊能抑制 MIRI 大鼠模型心肌 PKC β II/NOX2/ROS 信号通路,抑制铁死亡,发挥对心肌细胞的保护作用^[32]。NOX4 通过损害线粒体功能,促进脂质过氧化,诱导铁死亡^[33]。Wu 等^[34]发现二甲双胍可以上调 AMPK α 表达,抑制 NOX4 和 NOX2 的表达,减少心肌缺血再灌注中的铁死亡。

1.4 表观遗传修饰

铁死亡调节的表观遗传修饰与 MIRI 的发病机制有关,主要包括组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA 调控等^[35]。

1.4.1 组蛋白修饰 组蛋白是存在于染色体内与 DNA 结合的碱性蛋白质。染色体由核小体构成,每个核小体由两个 H2A、两个 H2B、两个 H3、两个 H4 组成的八聚体和缠绕在外面的 DNA 组成。组蛋白游离在外的 N-端可以受到修饰,发生甲基化、泛素化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、ADP 核糖基化等^[36]。研究表明,组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸可以在 KMT2B 作用下发生甲基化,上调 H3 甲基化水平诱导 RFK 转录和介导 TNF- α /NOX2 信号通路可激发

再灌注诱导的细胞损伤和铁死亡^[37]。心肌细胞受到再灌注损伤时,组蛋白 H2B 在泛素特异性蛋白酶 7 的作用下发生泛素化,激活 p53 转录因子,上调转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1) 表达,促进大鼠心脏细胞铁死亡及 MIRI^[38]。

研究发现阻断不同组蛋白修饰过程对于 SLC7A11 参与铁死亡有相反的作用,可能与不同组蛋白的特点、功能有关。如组蛋白 H3 赖氨酸脱甲基酶可以通过上调 SLC7A11 表达,防止铁死亡激动剂 erastin 导致铁死亡;去泛素化酶 BAP1 通过降低组蛋白 H2A 泛素化抑制 SLC7A11 表达,致使脂质过氧化升高,促进铁死亡,但没有其对 MIRI 影响的研究^[39-40]。

1.4.2 DNA 甲基化 DNA 甲基化是一种主要的表观遗传修饰方式,指 DNA 序列上特定的碱基在 DNMT 的催化下,将活化的甲基加入到胞嘧啶的 5'-C 端,成为 5-甲基胞嘧啶^[35]。DNMT-1 作为 DNMT 家族的主要成员,被发现可以调节铁死亡和 MIRI^[41]。研究表明 MIRI 大鼠模型的 DNA 甲基化水平及相关酶的基因、线粒体基因、抗氧化基因、凋亡基因表达升高,靶向抑制 DNA 甲基化,能通过调控细胞凋亡、炎症、氧化应激和线粒体功能等改善 MIRI^[42-43]。Li 等^[44]研究表明抑制糖尿病大鼠的 DNMT-1 或使用 siRNA 敲低 NCOA4,可减少铁死亡和减轻心肌细胞 MIRI。

1.4.3 非编码 RNA 调控 非编码 RNA 包括短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA),是预防和治理铁死亡及 MIRI 的靶点。短链 RNA 包括微小 RNA (microRNA, miRNA) 和 siRNA 等。miRNA 是调节铁稳态的关键因子之一,与 MIRI 关系密切。Lei 等^[45]发现 miR-210-3p 通过抑制 TfR1 介导的铁死亡来缓解缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤。研究表明 MIRI 大鼠模型心肌细胞 miR-135b-3p 表达上调,进而下调 GPX4 表达加重铁死亡,促进 MIRI^[46]。Geng 等^[47]发现 miR-432-5p 上调后通过下调 Nrf2 的结合蛋白 Keap1,激活 Nrf2/SLC11A1/HO-1 信号通路抑制铁死亡和 MIRI。siRNA 是长度为 20 ~ 25 个碱基对的双链 RNA 分子。Zhang 等^[48]发现 Mir9-3hg siRNA 通过 Pumilio RNA 结合家族成员 2 (pumilio RNA binding family member 2, Pum2)/过氧化物还原酶 6 (peroxiredoxin 6, PRDX6) 信号通路降低 GSH 含量,增加 Fe²⁺ 含量,促进心肌细胞铁死亡,加重心肌缺血再灌注诱导的心脏损伤。Park 等^[49]发现用 siRNA 抑制 GPX4,导致 PUFA-OOH 积累,促进铁死亡和心肌梗死。

lncRNA 的长度一般大于 200 个核苷酸,其经典的调节机制是与 miRNA 相互作用。已有研究证明 lncRNA 参与 MIRI 过程,通过观察 MIRI 大鼠模型中的 lncRNA 表达谱,发现 lncAABR07025387.1 通过 miR-205/ACSL4 信号通路介导的铁死亡加重 MIRI^[50-51]。

1.5 自噬

自噬是一种细胞自我降解的过程。铁死亡的发生依赖于自噬,如 NCOA4 依赖性铁蛋白自噬、RAS 癌基因家族成员 7A(ras-related protein Rab-7a, RAB7A) 依赖性脂肪自噬、自噬体 1 (sequestosome 1, SQSTM1) 依赖性时钟自噬、伴侣介导的自噬、苜蓿素 1 (beclin-1, BECN1) 介导的氧化损伤、高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) 等通过氧化应激和代谢功能障碍途径促进铁死亡^[52]。自噬与 MIRI 具有潜在关系,作用机制包括非编码 RNA 调节和线粒体自噬等^[53-54]。目前在 MIRI、铁死亡和自噬中起关键作用的调节蛋白有 BECN1、Nrf2、p53、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等^[46]。但自噬对 MIRI 具有双向调节作用,研究表明自噬在早期缺血阶段是有益的,在再灌注阶段是有害的,可能与 ROS、ERS、蛋白酶降解等有关,如何把握自噬程度以缓解 MIRI 成为治疗难点^[55]。

2 铁死亡参与 MIRI 的相关信号通路

2.1 MAPK

MAPK 主要包括三条经典信号通路:细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路。MAPK 可以通过激活炎症因子促进铁死亡,通过氧化应激反应参与 MIRI 过程^[56-57]。研究发现达格列净通过抑制 ERK 和 P38 MAPK 磷酸化减轻氧化应激和脂质过氧化,抑制铁死亡,减少心肌缺血再灌注心律失常发生^[58]。Xu 等^[59]发现丹参的水溶性活性成分丹参酚酸 B 可以通过下调 JNK 磷酸化,减少心肌细胞凋亡,保护心肌细胞在 MIRI 期间免受氧化应激损伤,同时可以逆转 MIRI 期间改变的 TFR1、FTH1、GPX4 水平,抑制铁死亡。

2.2 AMPK

AMPK 在 MIRI 中起着至关重要的作用,通过调控炎症反应、氧化应激、自噬、凋亡和铁死亡减轻

MIRI^[60]。PKA 是激活 AMPK 的上游激酶,能够磷酸化 AMPK,进一步激活下游的转录因子,如 CREB、GSK-3 β 。抗焦虑药右美托咪定激动 α 2-肾上腺素受体诱导第二信使 cAMP 的产生,作用于 PKA,PKA 既可以促进 CREB 及其他蛋白激酶的活化,又可以增强 AMPK 和 GSK-3 β 的磷酸化,促进 Nrf2 的核易位,抑制心肌细胞铁死亡,缓解 MIRI^[61-62]。中药当归中提取的阿魏酸 (ferulic acid, FA) 可增加超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及 GPX 的活性,降低脂质过氧化产物丙二醛水平,清除 ROS,其作用与铁死亡抑制剂 Fer-1 作用相似,同时 FA 通过上调 AMPK α 2 的表达,发挥抗炎的作用,改善 MIRI,减少 MIRI 诱导的心肌梗死面积^[63]。

2.3 PI3K/PKB

PI3K/PKB 途径通过激活或抑制 CREB、GSK-3 β 等下游基因,调控铁死亡参与 MIRI 过程。

氧化还原蛋白 Trx 可以清除羟自由基,维持心肌细胞的氧化还原平衡。Trx 过表达小鼠可以通过 PI3K/PKB/CREB 信号通路激活下游基因 CREB,促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha, PGC1 α) 表达,保护线粒体结构和功能,防止 MIRI^[64]。有研究表明中药提取物高良姜素可以消除 PI3K 抑制剂对 PI3K、PKB、CREB 蛋白磷酸化水平的抑制作用,发挥抗铁死亡的作用,是一种有效的铁死亡抑制剂^[65]。

GSK-3 β 不仅在调节细胞内铁稳态中发挥重要作用,还能通过影响线粒体 MPTP 的开放,促进铁死亡^[66]。在 MIRI 期间,PI3K 受到外界刺激后激活下游 PKB,活化的 PKB 使 GSK-3 β 被磷酸化而失活,抑制 MPTP 的开放,减少细胞凋亡,发挥保护心肌细胞的作用^[67]。

2.4 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP

PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号传导通路是关键 ER 介导凋亡途径,是连接铁死亡与 MIRI 的桥梁。铁死亡激动剂能诱导 PERK 激活,刺激 eIF2 α 磷酸化,选择性增强 ATF4 mRNA 翻译,增加 ATF4 合成,ATF4 易位到细胞核后可增加靶细胞 CHOP 表达,激活 ERS,促进铁死亡^[68]。Zhang 等^[69]发现五味子素 B 具有抗氧化、抗 ERS、抗炎等作用,可以抑制 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路,减少 ERS 诱导的细胞凋亡,抑制铁死亡,保护心肌细胞免受 MIRI。

3 总结与展望

随着抗栓药物及介入治疗的不断发展,我国急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的院内死亡率已下降至 5% 左右。然而, MIRI 成为制约死亡率进一步下降的关键因素,因此明确铁死亡在 MIRI 中的作用机制,对于心肌梗死患者的治疗及预后至关重要。本文主要对目前铁死亡参与 MIRI 的机制进行了综述,包括线粒体功能障碍、氧化应激、钙超载、表观遗传修饰、自噬等,但其机制仍在进一步探索中。此外,我们发现 MIRI 涉及多种细胞死亡方式,如凋亡、焦亡、自噬、铁死亡、铜死亡等,多种死亡方式之间可以相互串扰,这种混合死亡方式更为常见,可能是未来研究的新方向^[70]。

铁死亡参与 MIRI 的作用机制复杂,且多种机制交叉,相互影响,中医药具有多靶点、多通路、多层次的作用优势,可以从多种途径共同调节铁死亡及 MIRI。但是中药复方在其中的有效性、安全性及具体机制尚不完全清楚,需进一步研究。

随着铁死亡在 MIRI 中的作用机制进一步明确,从铁死亡入手将是改善心肌梗死患者预后富有希望的靶点。寻找靶向抑制铁死亡的药物,可以为临床患者提供新的治疗选择,对于进一步减少 MIRI 引起的心功能障碍和心力衰竭,保护心脏功能,降低患者的死亡率具有重要意义。

[参考文献]

- [1] HE J, LIU D, ZHAO L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanisms of injury and implications for management (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 430.
- [2] ZHAO W K, ZHOU Y, XU T T, et al. Ferroptosis: opportunities and challenges in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9929687.
- [3] DAVIDSON S M, FERDINANDY P, ANDREADOU I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1): 89-99.
- [4] ZHUANG Y, YU M L, LU S F. Purinergic signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Purinergic Signal*, 2023, 19(1): 229-243.
- [5] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363.
- [6] RODRÍGUEZ-GRACIANI K M, CHAPA-DUBOCQ X R, AYALA-ARROYO E J, et al. Effects of ferroptosis on the metabolome in cardiac cells: the role of glutaminolysis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 278.
- [7] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [8] FENG Y S, MADUNGWE N B, IMAM ALIAGAN A D, et al. Liproxstatin-I protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDACL1 levels and restoring GPX4 levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(3): 606-611.
- [9] MINAMINO T, KOMURO I, KITAKAZE M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1071-1082.
- [10] 李云翌, 吴辉, 刘滴. 内质网应激与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *生命的化学*, 2020, 40(6): 919-924.
- LI Y Z, WU H, LIU D. Progress in research on endoplasmic reticulum stress and myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Chem Life*, 2020, 40(6): 919-924.
- [11] LI W, LI W, LENG Y, et al. Ferroptosis is involved in diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(2): 210-225.
- [12] LEE Y S, LEE D H, CHOUDRY H A, et al. Ferroptosis-induced endoplasmic reticulum stress: cross-talk between ferroptosis and apoptosis[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1073-1076.
- [13] FAN C L, YAO Z H, YE M N, et al. Fuziline alleviates isoproterenol-induced myocardial injury by inhibiting ROS-triggered endoplasmic reticulum stress via PERK/eIF2 α /ATF4/Chop pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1332-1344.
- [14] CHEN G H, SONG C C, PANTOPOULOS K, et al. Mitochondrial oxidative stress mediated Fe-induced ferroptosis via the NRF2-ARE pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 95-107.
- [15] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [16] WU X, LI Y, ZHANG S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3052-3059.
- [17] CHEFF D M, HUANG C, SCHOLZEN K C, et al. The ferroptosis inducing compounds RSL3 and ML162 are not direct inhibitors of GPX4 but of TXNRD1[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102703.
- [18] TU H, TANG L J, LUO X J, et al. Insights into the novel function of system Xc- in regulated cell death[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3): 1650-1662.
- [19] TIAN H, XIONG Y, ZHANG Y, et al. Activation of NRF2/FPN1 pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats by regulating iron homeostasis and ferroptosis[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 27(2): 149-164.
- [20] ZHANG X, YU Y, LEI H, et al. The Nrf-2/HO-1 signaling axis: a ray of hope in cardiovascular diseases[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 5695723.
- [21] XU S, WU B, ZHONG B, et al. Naringenin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2)/system xc-/glutathione peroxidase 4 (GPX4) axis to inhibit ferroptosis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10924-10934.
- [22] MEI S L, XIA Z Y, QIU Z, et al. Shenmai injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting Nrf2/GPX4 signalling-mediated ferroptosis[J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(11): 983-991.

- [23] SHAH Y M, XIE L. Hypoxia-inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 630-642.
- [24] ZHENG J, CHEN P, ZHONG J, et al. HIF-1 α in myocardial ischemia-reperfusion injury (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 352.
- [25] WANG J, DENG M, YANG J, et al. FOXN4 affects myocardial ischemia-reperfusion injury through HIF-1 α /MMP2-mediated ferroptosis of cardiomyocytes[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(6): 214-225.
- [26] GE C, PENG Y, LI J, et al. Hydroxysafflor yellow a alleviates acute myocardial ischemia/reperfusion injury in mice by inhibiting ferroptosis via the activation of the HIF-1 α /SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3411.
- [27] WANG I C, LIN J H, LEE W S, et al. Baicalein and luteolin inhibit ischemia/reperfusion-induced ferroptosis in rat cardiomyocytes[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 375: 74-86.
- [28] LIN D, CUI B, QI Z, et al. A new aspect of penehyclidine hydrochloride in alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury: ferroptosis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(6): 1373-1382.
- [29] BEDARD K, KRAUSE K H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 245-313.
- [30] MATSUSHIMA S, KURODA J, AGO T, et al. Broad suppression of NADPH oxidase activity exacerbates ischemia/reperfusion injury through inadvertent downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α and upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α [J]. *Circ Res*, 2013, 112(8): 1135-1149.
- [31] ZHANG H L, HU B X, LI Z L, et al. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 88-98.
- [32] 胡雅琪, 孙丽, 李雪珂, 等. 基于 PKC β II/NOX2/ROS 信号通路探讨柴胡三参胶囊对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(5): 1361-1368.
- HU Y Q, SUN L, LI X K, et al. Chaihu sanshen capsules protect rats from myocardial ischemia reperfusion injury via PKC β II/NOX2/ROS signaling pathway[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(5): 1361-1368.
- [33] PARK M W, CHA H W, KIM J, et al. NOX4 promotes ferroptosis of astrocytes by oxidative stress-induced lipid peroxidation via the impairment of mitochondrial metabolism in Alzheimer's diseases[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101947.
- [34] WU Z, BAI Y, QI Y, et al. Metformin ameliorates ferroptosis in cardiac ischemia and reperfusion by reducing NOX4 expression via promoting AMPK α [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 886-896.
- [35] HANDY D E, CASTRO R, LOSCALZO J. Epigenetic modifications; basic mechanisms and role in cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(19): 2145-2156.
- [36] BURE I V, NEMTSOVA M V, KUZNETSOVA E B. Histone modifications and non-coding RNAs: mutual epigenetic regulation and role in pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5801.
- [37] CAO Y, LUO F, PENG J, et al. KMT2B-dependent RFK transcription activates the TNF- α /NOX2 pathway and enhances ferroptosis caused by myocardial ischemia-reperfusion[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 173: 75-91.
- [38] TANG L J, ZHOU Y J, XIONG X M, et al. Ubiquitin-specific protease 7 promotes ferroptosis via activation of the p53/TFR1 pathway in the rat hearts after ischemia/reperfusion[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 339-352.
- [39] WANG Y, ZHAO Y, WANG H, et al. Histone demethylase KDM3B protects against ferroptosis by upregulating SLC7A11[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(4): 637-643.
- [40] ZHANG Y, SHI J, LIU X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-1192.
- [41] YAN L, GENG Q, CAO Z, et al. Insights into DNMT1 and programmed cell death in diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115753.
- [42] BOOVARAHAN S R, ALASMARI A F, ALI N, et al. Targeting DNA methylation can reduce cardiac injury associated with ischemia reperfusion: one step closer to clinical translation with blood-borne assessment[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1021909.
- [43] BOOVARAHAN S R, KURIAN G A. Investigating the role of DNMT1 gene expression on myocardial ischemia reperfusion injury in rat and associated changes in mitochondria[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2022, 1863(6): 148566.
- [44] LI W, LI W, WANG Y, et al. Inhibition of DNMT-1 alleviates ferroptosis through NCOA4 mediated ferritinophagy during diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 267.
- [45] LEI D, LI B, ISA Z, et al. Hypoxia-elicited cardiac microvascular endothelial cell-derived exosomal miR-210-3p alleviate hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell injury through inhibiting transferrin receptor 1-mediated ferroptosis[J]. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101956.
- [46] SUN W, SHI R, GUO J, et al. miR-135b-3p promotes cardiomyocyte ferroptosis by targeting GPX4 and aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 663832.
- [47] GENG W, YAN S, LI X, et al. miR-432-5p inhibits the ferroptosis in cardiomyocytes induced by hypoxia/reoxygenation via activating Nrf2/SLC7A11 axis by degrading keap1[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2023, 2023: 1293200.
- [48] ZHANG J K, ZHANG Z, GUO Z A, et al. The BMSC-derived exosomal lncRNA Mir9-3hg suppresses cardiomyocyte ferroptosis in ischemia-reperfusion mice via the Pum2/PRDX6 axis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2): 515-527.
- [49] PARK T J, PARK J H, LEE G S, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 835.
- [50] JIANG W, AGRAWAL D K, BOOSANI C S. Non-coding RNAs as epigenetic gene regulators in cardiovascular diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1229: 133-148.
- [51] SUN W, WU X, YU P, et al. LncAABR07025387.1 enhances myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-205/ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 672391.
- [52] LIU J, KUANG F, KROEMER G, et al. Autophagy-dependent

- ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435.
- [53] WANG D, NIU Z, WANG X. The regulatory role of non-coding RNA in autophagy in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 822669.
- [54] YANG Y, LIN X. Potential relationship between autophagy and ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Genes Dis*, 2022, 10(6): 2285-2295.
- [55] MATSUI Y, KYOI S, TAKAGI H, et al. Molecular mechanisms and physiological significance of autophagy during myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Autophagy*, 2008, 4(4): 409-415.
- [56] CHEN Y, FANG Z M, YI X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 205.
- [57] MARCZIN N, EL-HABASHI N, HOARE G S, et al. Antioxidants in myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential and basic mechanisms[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 420(2): 222-236.
- [58] CHEN W, ZHANG Y, WANG Z, et al. Dapagliflozin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing ferroptosis via MAPK signaling inhibition[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1078205.
- [59] XU X, MAO C, ZHANG C, et al. Salvianolic acid B inhibits ferroptosis and apoptosis during myocardial ischemia/reperfusion injury via decreasing the ubiquitin-proteasome degradation of GPX4 and the ROS-JNK/MAPK pathways[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4117.
- [60] 胡雅琪, 刘建和. 中医药调控 AMPK 信号通路治疗心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 213-221.
- HU Y Q, LIU J H. Traditional Chinese medicine in treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase: a review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(13): 213-221.
- [61] MA X, XU J, GAO N, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via inhibiting ferroptosis by the cAMP/PKA/CREB pathway[J]. *Mol Cell Probes*, 2023, 68: 101899.
- [62] WANG Z, YAO M, JIANG L, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3 β /Nrf2 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113572.
- [63] LIU X, QI K, GONG Y, et al. Ferulic acid alleviates myocardial ischemia reperfusion injury via upregulating AMPK α 2 expression-mediated ferroptosis depression [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 79(4): 489-500.
- [64] SUBRAMANI J, KUNDUMANI-SRIDHARAN V, DAS K C. Thioredoxin protects mitochondrial structure, function and biogenesis in myocardial ischemia-reperfusion via redox-dependent activation of AKT-CREB-PGC1 α pathway in aged mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(19): 19809-19827.
- [65] CHEN K, XUE R, GENG Y, et al. Galangin inhibited ferroptosis through activation of the PI3K/AKT pathway in vitro and in vivo [J]. *FASEB J*, 2022, 36(11): e22569.
- [66] WANG L, OUYANG S, LI B, et al. GSK-3 β manipulates ferroptosis sensitivity by dominating iron homeostasis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 334.
- [67] 谢延峰, 马金, 邹旭. PI3K/Akt 信号通路串扰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及中医药防治进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24): 201-210.
- XIE Y Z, MA J, ZOU X. Effect of PI3K/Akt signal pathway crosstalk in myocardial ischemia reperfusion injury and prevention and treatment with traditional Chinese medicine therapy[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(24): 201-210.
- [68] 王培娜, 刘远远, 常彦忠. 铁死亡与内质网应激反应[J]. *中国科学(生命科学)*, 2021, 51(2): 126-134.
- WANG P N, LIU Y Y, CHANG Y Z. Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress[J]. *Sci Sin (Vitae)*, 2021, 51(2): 126-134.
- [69] ZHANG W, SUN Z, MENG F. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1903-1911.
- [70] WANG D, TIAN Z, ZHANG P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114830.

(此文编辑 王颖)