

本文引用: 李帅成, 金春子, 成宪武. 铁蛋白自噬与铁死亡: 心血管健康中的双刃剑[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(2): 93-102. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.02.001.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-02-0093-10

· 专家论坛 ·

铁蛋白自噬与铁死亡: 心血管健康中的双刃剑

李帅成, 金春子, 成宪武

延边大学附属医院(延边医院), 吉林省延吉市 133002

[专家简介] 成宪武, 博士, 主任医师, 延边医院心血管内科兼高血压科主任, 延边大学二级教授, 博士研究生导师。国家级“千人计划”引进高层次人才, 全国学术影响力心血管领域百强学者(第 25 位), 享受国务院特殊津贴, 吉林省 A 类人才, 吉林省一层次拔尖人才。吉林省“长白英才-A 类杰出团队”、吉林省科技厅“应激与心血管病重点实验室”及吉林省“第三批吉林省高校黄大年式教师团队”负责人。担任 2022 年国际动脉硬化化学会亚太地区常务理事, *Circ J* 等 8 种 SCI 杂志的副主编、编辑及编委。主要从事慢性应激与心血管疾病方面的研究。近年来, 主持国家自然科学基金项目 5 项, 发表 SCI 论文 180 余篇(累计影响因子 1 000 多分, 被引 4 000 余次), 获第九届中国侨界贡献奖。



[摘要] 铁蛋白自噬是一种由核受体辅激活因子 4(NCOA4) 介导的选择性自噬途径, 通过降解储铁蛋白(铁蛋白)释放可动用的游离铁, 在铁死亡的调控中扮演着关键角色。

铁死亡是一种铁依赖性、由脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式, 近年来在细胞死亡研究领域备受关注。在心血管系统中, 铁蛋白自噬与铁死亡的协同调控对维持铁稳态及细胞代谢平衡至关重要。然而, 其异常激活可能诱发心肌损伤、动脉粥样硬化及心力衰竭, 加剧病理进程。最新研究表明, 通过铁整合剂、抗氧化剂及铁死亡抑制剂等策略, 靶向调控铁蛋白自噬/铁死亡轴在心血管疾病治疗中展现出重要的临床潜力。本文系统综述铁蛋白自噬与铁死亡的分子机制, 探讨二者在心血管疾病发生、发展中的作用及其相互作用关系, 并重点评估针对该轴的靶向干预策略, 以期为准治疗心血管疾病提供新的理论依据和临床指导。

[关键词] 铁蛋白自噬; 铁死亡; 心血管疾病; 氧化应激; 精准医疗

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Ferritinophagy and ferroptosis: a double-edged sword in cardiovascular health

LI Shuaicheng, JIN Chunzi, CHENG Xianwu

Affiliated Hospital of Yanbian University & Yanbian Hospital, Yanji, Jilin 133002, China

[ABSTRACT] Ferritinophagy is a selective autophagic process mediated by nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4), which directs the degradation of the iron-storage protein ferritin to release bioavailable iron, thereby playing a pivotal role in the regulation of ferroptosis. Ferroptosis is a distinct form of programmed cell death characterized by its dependency on iron and driven by lipid peroxidation, and it has garnered growing attention in recent years within the field of cell death research. In the cardiovascular system, the coordinated regulation of ferritinophagy and ferroptosis is essential for maintaining iron homeostasis and cellular metabolic balance. However, dysregulation or sustained activation of this pathway may result in iron overload, oxidative stress, and lipid peroxidation, ultimately contributing to myocardial injury, atherosclerosis, and heart failure, thereby accelerating disease progression. Recent studies have highlighted the significant therapeutic potential of targeting the ferritinophagy/ferroptosis axis using iron chelators, antioxidants, and ferroptosis inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases. This review provides a comprehensive overview of the molecular mechanisms underlying ferritinophagy and ferroptosis, elucidates their roles and crosstalk in the onset and progression of cardiovascular disorders, and critically evaluates emerging targeted therapeutic strategies. The aim is to offer a theoretical foun-

[收稿日期] 2025-05-19

[修回日期] 2025-09-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82370424, 82160062 和 81770845)

[作者简介] 李帅成, 硕士, 住院医师, 研究方向为心血管疾病的研究, E-mail: 2903354738@qq.com。通信作者成宪武, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事慢性应激与心血管疾病的研究, E-mail: chengxw0908@163.com。

ation and novel clinical insights for the precision management of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] ferritinophagy; ferroptosis; cardiovascular diseases; oxidative stress; precision medicine

铁作为生物体必需的微量元素,其广泛参与氧气运输、能量代谢和 DNA 合成等关键生理过程,主要以游离亚铁(Fe^{2+})和蛋白结合的三价铁(Fe^{3+})两种氧化态存在^[1]。然而,当铁代谢失衡,特别是在铁过载状态下,过量的游离铁通过与过氧化氢(H_2O_2)生成高活性的羟基自由基($\cdot\text{OH}$),即芬顿(Fenton)反应,生成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),诱发氧化应激并导致细胞功能障碍^[2]。在这一背景下,铁死亡(ferroptosis)作为一种独特的程序性细胞死亡机制逐渐受到关注,其主要特征包括脂质过氧化物(lipid hydroperoxide, LOOH)的异常累积以及细胞膜的破裂^[2]。不同于凋亡依赖的核碎裂或炎症反应,铁死亡主要由铁代谢异常和 ROS 介导的脂质过氧化驱动,最终导致细胞死亡^[3-4]。与此同时,铁蛋白自噬(ferritinophagy)作为维持细胞铁稳态的重要机制,在铁死亡的调控中发挥关键作用。该过程由核受体辅激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导,通过降解铁蛋白(ferritin)释放储存铁,以满足细胞正常代谢需求^[3,5]。然而,铁蛋白自噬的过度激活可能导致细胞内游离铁水平升高,进而通过 Fenton 反应产生更多 ROS,触发铁死亡^[6]。因此,铁蛋白自噬与铁死亡形成了复杂的相互作用关系,在生理状态下维持铁稳态和细胞存活,但在病理条件下可能成为促发细胞损伤的关键因素^[7]。深入研究铁蛋白自噬与铁死亡的相互作用及其在心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)中的作用机制,有助于探索新的治疗靶点并开发精准干预策略。本文综述二者在心血管疾病中的交互网络,探讨其作为潜在治疗靶点的可能性及临床应用挑战。

1 铁蛋白自噬与铁死亡的经典机制

1.1 铁蛋白自噬的分子机制

Mancias 等^[8]首次发现 NCOA4 选择性富集于自噬体,并在铁蛋白自噬过程中发挥关键作用。NCOA4 能够特异性识别并结合铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1),形成 NCOA4-FTH1 复合物,这一过程标志着铁蛋白自噬的启动^[9-10]。随后,该复合物通过 NCOA4 与自噬体膜上微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)蛋白的相互作用被封装并递送至自噬

体(autophagosome)^[11]。当自噬体与溶酶体(lysosome)融合后,铁蛋白在溶酶体的酸性环境及水解酶的作用下被降解,释放储存的铁离子(Fe^{2+}),用于细胞生物代谢,如铁硫簇合成或血红素生成^[9-10](图 1)。NCOA4 的活性受细胞内铁水平的调控^[6,12]。Goodall 等^[13]研究表明,NCOA4 上保守的 C 端结构域对其与 FTH1 亚基的结合以及铁蛋白递送至自噬溶酶体的过程至关重要。此外,当细胞内铁含量升高时,NCOA4 可被含 HECT 结构域和 RLD 结构域的 E3 泛素蛋白连接酶 2(HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2, HERC2)介导的泛素化降解,从而抑制铁蛋白自噬,防止铁过载引发的氧化应激^[14]。

1.2 铁死亡的分子机制

铁死亡作为一种铁依赖性、由脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,其标志是脂质膜上多不饱和脂肪酸磷脂(polyunsaturated fatty acid-phospholipid, PUFA-PL)过氧化物的大量积累破坏膜结构,与凋亡、坏死及自噬等细胞死亡途径明显不同^[15-16]。首先,当胞质内可动用铁池(labile Fe^{2+})通过转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1)摄取增强及 NCOA4 介导的铁蛋白自噬释放时, Fe^{2+} 与 H_2O_2 发生芬顿反应,生成 $\cdot\text{OH}$ 自由基,这些自由基或脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)催化氧化 PUFA-PL(如花生四烯酸-磷脂酰乙醇胺),可抽提 PUFA-PL 上的氢原子,引发链式脂质过氧化,生成致命性 LOOH 并破坏膜结构^[2,10,15,17-18]。长链酰基辅酶 A 合成酶 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)作为最早被发现的促铁死亡基因产物^[15],将花生四烯酸等多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)酯化并整合入膜磷脂,从而提高铁死亡敏感性^[19]。在主要单倍体细胞系 KBM7 中进行的插入诱变筛选显示,ACSL4 或 LPCAT3 缺失可显著抵抗 Ras 选择性致死分子 3(Ras selective lethal 3, RSL3)和 ML162 等含硒酶谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抑制剂诱导的铁死亡^[15,19]。

在稳态条件下,GPX4 及其依赖的谷胱甘肽(glutathione, GSH)可以将 LOOH 还原为无毒的脂质醇(lipid alcohol, L-OH),有效阻断脂质过氧化链式反应^[20]。系统 Xc⁻[由轻链溶质载体家族 7 成员 11

(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和重链溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 组成的胱氨酸/谷氨酸反向转运体]介导胞外胱氨酸-胞内谷氨酸交换, 提供 GSH 合成所需的胱氨酸, 因此 Erastin 抑制系统 Xc^- 或 RSL3 直接抑制 GPX4 都会导致 GSH 耗竭, GPX4 失活并诱发铁死亡^[21-22]。GPX4 是铁死亡的中枢抑制剂^[3]。近年研究又发现了多条 GPX4 非依赖性防御通路: 铁死亡抑制蛋白 1/凋亡诱导因子线粒体相关 2 (ferroptosis suppressor protein 1/apoptosis-inducing factor mitochondrial 2, FSP1/AIFM2) 可通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸) [nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) hydride, NAD(P)H] 将辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 还原为还原型辅酶 Q10 (reduced coenzyme Q 10, CoQ10H₂), 进而捕获脂质自由基, 提供与 GPX4 平行的抗氧化防护^[15]。二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 和鸟苷三磷酸环水解酶 1/四氢生物蝶呤(GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin, GCH1/BH4) 系统亦能抑制脂质过氧化, 共同构建多元化的抗铁死亡网络^[15]。

上游信号方面, 肿瘤抑制因子 p53 通过转录抑制 SLC7A11 降低 GSH 水平, 从而增强铁死亡敏感性^[23]。相反, p62/Keap1/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 轴激活可上调 SLC7A11、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 及 FSP1, 强化抗氧化防御并抵御铁死亡^[24]。铁池与脂质过氧化的相互放大则依赖于 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 该途径通过降解铁蛋白释放游离铁 (Fe^{2+}), 进一步助长芬顿反应与脂质过氧化, 形成正反馈循环^[6, 25]。上述各环节环环相扣, 共同决定了细胞对铁死亡的易感性和抵抗能力。

2 铁蛋白自噬/铁死亡轴调控心血管疾病病理进程的分子机制

铁蛋白自噬/铁死亡轴在心血管系统中发挥着至关重要的作用, 其调控机制表现出高度的复杂性与动态性, 具有明显的“双刃剑”效应。一方面, 适度激活铁蛋白自噬可通过降解过量储铁蛋白、释放生理水平的游离铁, 参与红细胞生成和线粒体功能维持, 从而在心肌缺血预适应、轻度压力负荷等应激状态下起到保护作用^[6, 10, 26]。在急性缺血早期, NCOA4 介导的铁蛋白清除有助于避免铁负荷积聚

引发的 ROS 暴增, 为心肌细胞提供稳定的代谢支持^[27]。然而, 长期或过度激活的铁蛋白自噬将释放过量游离铁 (Fe^{2+}), 在 GPX4 功能缺陷或抗氧化系统失衡的背景下, 驱动脂质过氧化物堆积, 从而不可逆性诱导铁死亡, 造成心肌细胞损伤和炎症级联反应^[3, 5-6]。在糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 模型中, NCOA4 表达显著上调, 铁蛋白显著减少, Fe^{2+} 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平升高, 而 GPX4 和 GSH 水平降低, 提示过度铁蛋白自噬是铁死亡的重要诱因^[28]。因此, 该轴的致病效应可能存在器官特异性和时相依赖性。例如, 铁蛋白自噬在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 早期或轻度高血压诱导模型中可能具有保护作用, 而在慢性心力衰竭后期则可能通过促进铁过载与氧化应激加重心肌重构与纤维化。所以铁蛋白自噬并非始终是铁死亡的恒定触发因素, 更可能是一种与病理阈值密切相关的放大机制, 在不同疾病阶段具有不同生物学结果。综上, 深入解析铁蛋白自噬/铁死亡轴在特定病理环境中的时空表达与动态作用, 将为个体化精准干预心血管疾病提供重要理论基础 (图 1)。

2.1 心肌梗死

铁死亡在心肌梗死中起着至关重要的作用, 其通过铁积累和 ROS 的激活加速心肌梗死的进展^[3, 29]。早在 20 世纪 90 年代, Salonen 团队^[30]的研究已揭示血清铁蛋白水平与心肌梗死风险密切相关。研究表明, 在血清铁蛋白超出正常范围 ($>200 \mu\text{g/L}$) 的中年男性中, 心肌梗死的发生风险是正常范围男性的 2.2 倍。此外, 既往临床研究证实, 多种抗氧化剂可有效缓解心肌梗死相关症状^[31]。RNA-seq 分析发现, 在心肌梗死的早期和中期, GPX4 在转录水平上显著下调, 其缺失会导致脂质过氧化水平升高, 从而诱导 H9c2 心肌细胞发生铁死亡^[8]。在探究心肌梗死中铁死亡的调控机制时, Liu 团队^[32]发现, 白藜芦醇 (resveratrol, Res) 可通过诱导赖氨酸乙酰转移酶 5 (lysine acetyltransferase 5, KAT5)/GPX4 轴抑制铁死亡。同样, Nishizawa 团队^[33]研究表明, 转录因子 BTB 结构域和 CNC 同源蛋白 1 (BTB and CNC homology 1, BACH1) 通过调控血红素和铁代谢促进铁死亡, 而敲除 BACH1 或使用铁螯合剂 [如地拉罗司 (deferisirox, DFX)] 可有效缓解心肌梗死诱导的铁死亡及缺血损伤。近期研究发现, 调节 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m⁶A) 甲基化相关基因可以调控 AMI 中的铁死亡^[34]。

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 在心肌

梗死与铁死亡的复杂互作网络中发挥重要调控作用^[26]。Gao 团队^[35]发现,抑制长链非编码 RNA Gm47283 可有效上调 miR-706,进而提高 GPX4 表达水平,并降低铁死亡标志物环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX2) 的表达,从而减轻心肌梗死造成的损伤。另外, Li 团队^[36]研究发现,环状 RNA circRNA1615 通过吸附 miR-152-3p,抑制由低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LDLR-related protein 6, LRP6) 介导的心肌细胞自噬相关铁死亡。Zhang 等^[26,37]进一步证实, miR-30d 通过靶向并抑制自噬相关基因 5 (autophagy-related 5, ATG5),对 ATG5 介导的自噬进行调控,进而促进 H9C2 心肌细胞的铁死亡。

2.2 缺血再灌注损伤

目前,铁死亡是缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤过程中心肌细胞死亡机制之一,其核心在于铁过载及氧化应激所导致的 ROS 积累^[2,26,38-39]。Tang 团队^[40]的研究表明,在 I/R 过程中,氧化应激诱导细胞内 ROS 水平显著上升,进而氧化细胞膜中的多不饱和脂肪酸和生成有毒的 LOOH,破坏细胞膜完整性并最终触发铁死亡。此外,氧化和剧毒的磷脂酰胆碱的产生被认为是 I/R 诱导铁死亡的重要介质^[41]。铁死亡的机制涉及系统 Xc⁻/GSH/GPX4 抗氧化系统的失衡,其中 SLC7A11 和 GPX4 的表达下调会显著削弱细胞抗氧化能力,并增加铁死亡风险^[21,26]。进一步研究发现,泛素特异性蛋白酶 7 (ubiquitin-specific protease 7, USP7) 通过激活 p53/TfR1 通路,在心肌 I/R 损伤中调控铁死亡^[42]。此外,缺氧复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 诱导的内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 也与铁死亡密切相关^[3]。糖尿病 I/R 大鼠模型研究显示,铁死亡与 ERS 水平呈同步升高态势,而铁死亡抑制剂能够显著降低 ERS 相关标志物激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达水平^[43]。值得注意的是,坏死抑制剂 (如 Ponatinib) 与铁死亡抑制剂 [如去铁胺 (deferoxamine, DFO)] 联合使用可产生协同心脏保护作用,有效减轻心肌 I/R 损伤^[26,44]。Tian 团队^[45]发现, I/R 处理后心肌细胞中 GPX4 表达显著降低,铁死亡显著增加。Chen 团队^[46]利用 I/R 小鼠模型,揭示了铁死亡的分子机制之一,包括胚胎致死异常视觉样蛋白 1 (embryonic lethal abnormal vision-like 1, ELAVL1) 的上调、胞质铁过载及 GPX4、FTH1 和 GSH 水平的下降;此外,敲低 ELAVL1 可通过调控自噬缓解心肌 I/R 损伤。转录因子 FOXC1 亦可通过上调 ELAVL1 和自噬相关

蛋白 Beclin 1,进一步促进铁死亡并加剧 I/R 诱导的心肌损伤^[47]。在铁死亡的上游调控机制中, p53 和 Nrf2 作为关键调节因子,通过调控系统 Xc⁻/GSH/GPX4 通路的核心蛋白 (如 SLC7A11 和 GPX4),显著缓解心肌 I/R 诱导的铁死亡^[23-24]。研究还表明,铁螯合剂 [如 DFO 和右丙亚胺 (dexrazoxane, DXZ)] 可有效减少游离铁含量,抑制铁死亡,并改善 I/R 诱导的心功能损伤^[26]。多项研究证实,铁代谢相关蛋白 [如 TfR1、铁蛋白 FTH1 和铁调素受体铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1)] 的异常表达显著升高胞内游离铁水平,加剧心肌损伤^[45,48-49]。例如, Baba 团队^[48]发现,在 I/R 诱导损伤 30 min 后,心肌瘢痕区域铁蛋白的快速积累主要受 TfR1 调控,并与铁死亡密切相关。另一项研究表明, FTH1 表达受损可导致心肌细胞内游离铁水平升高,同时抑制 SLC7A11 表达并减少 GSH 生成,最终加剧脂质过氧化和铁死亡^[49]。此外, Nrf2 不仅通过调节系统 Xc⁻/GSH/GPX4 通路增强抗氧化能力,还可直接靶向 FTH1 并介导 FPN1 转录,从而维持细胞内铁稳态,促进游离铁转化为稳定的铁蛋白^[45]。上述研究强调了 TfR1 在心肌铁死亡中的关键作用,并进一步阐明了铁死亡与 I/R 诱导心肌损伤之间的密切联系。

2.3 动脉粥样硬化

早在 1981 年, Sullivan 团队^[50]创新性地提出了“铁假说”。他们观察到女性因月经出血导致的铁损失与冠心病风险降低之间存在相关性,因此推测,调控体内铁水平可能为冠心病的预防提供新策略。Li 团队^[51]的研究进一步证实,出血斑块中铁调素 (hepcidin) 的显著增加与巨噬细胞中铁介导的白细胞介素 6/信号转导和转录激活因子 3 (interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3, IL-6/STAT3) 信号通路激活密切相关,这可能加剧铁死亡。这一发现为降低铁调素水平、稳定出血斑块的研究提供了新的研究方向。在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 进展过程中,血管内泡沫细胞的持续积累最终形成脂质条纹和斑块,这些病变如同“定时炸弹”,可通过激活蛋白酶,促进细胞外基质降解,从而增加斑块破裂风险。当 M1 型巨噬细胞内铁含量升高时,极易触发芬顿反应,产生大量 ROS 从而氧化低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL),加速泡沫细胞形成并促使 As 斑块不稳定^[52]。Gustafsson 团队^[53]的研究进一步证实,冠状动脉粥样硬化患者的冠状动脉斑块中铁浓度与斑块破裂

风险呈显著正相关。此外, Xiao 团队^[54]发现, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 可加剧 As 斑块中氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL) 诱导的铁积累, 而这种铁积累进一步促进 LDL 氧化, 并通过 Toll 样受体 4/核因子 κ B (Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B, TLR4/NF- κ B) 信号通路加剧泡沫细胞形成及炎症反应。上述研究进一步深化了对铁死亡在 As 发生发展进程中所起作用的认知。在高脂饮食诱导的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除小鼠模型中, 铁死亡抑制剂铁抑素 1 (ferrostatin-1, Fer-1) 能够通过调控 GPX4 和 SLC7A11 的表达, 同时上调其他与抗氧化相关的因子, 进而抑制铁元素的积累以及脂质过氧化反应, 显著减少 As 斑块的面积, 并增强其稳定性^[55]。最新研究发现, 瓜蒌薤白 (GLXB) 作为一种有效的抗 As 草药, 可通过抑制植物凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 激活以及调节下游环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激蛋白 (cyclic GMP-AMP synthase/stimulator of interferon gene, cGAS/STING) 通路, 下调 NCOA4 表达, 减少铁蛋白自噬诱导的铁死亡, 进而降低内皮细胞脂质过氧化与炎症水平, 减轻 As^[5]。此外, 铁死亡在糖尿病相关 As 发展中也起着关键作用。在高糖高脂环境下, HO-1 缺乏能够有效减少细胞内铁过载, 降低 ROS 生成, 从而抑制脂质过氧化, 减少内皮细胞铁死亡^[56]。综上所述, 铁死亡通过调控铁稳态、氧化应激及炎症信号通路, 在 As 的发生和发展过程中发挥着重要作用。

2.4 心力衰竭

心力衰竭 (heart failure, HF) 是心血管疾病的终末期, 其病理过程中可能涉及铁死亡所介导的心肌细胞丢失^[3]。Liu 团队^[57]的研究表明, 在压力超负荷诱导的 HF 大鼠模型中, 铁含量和脂质过氧化产物显著升高, 提示 HF 与铁代谢异常及相关的脂质过氧化过程密切相关。此外, 他们发现, 香叶基香叶酰 (geranylgeranylacetone, GGA) 可有效促进 FTH1 和 GPX4 的表达, 同时减少 ROS 和 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 水平, 从而抑制铁死亡并改善心肌损伤。Chen 团队^[58]的研究进一步证实, 在 HF 大鼠模型中, 铁死亡的发生伴随着 GPX4 和 FTH1 的下调。然而, 敲除 TLR4 或 NOX4 基因可部分恢复这些基因的表达, 并改善心脏功能。此外, 乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 转基因可通过调控脂质过氧化和铁死亡, 改善 β 淀粉样前体蛋白/突变的旁路酶 1 (β -amyloid precursor

protein/mutant presenilin 1, APP/PS1) 突变模型小鼠的心功能不全^[3]。ALDH2 过表达可逆转突变小鼠心肌中必需脂质过氧化酶 ACSL4、铁蛋白自噬相关蛋白 NCOA4 以及 SLC7A11/GPX4 轴的异常表达。此外, ALDH2 转基因还能有效降低左心室收缩期末内径并提高射血分数 (ejection fraction, EF), 表明其对心功能具有显著保护作用。这些研究为 HF 治疗注入了新的思路和可能的治疗方法, 可能成为 HF 新药开发的潜在靶点。

2.5 心肌病

多项研究表明, 铁死亡与不同类型的心肌病 (cardiomyopathy, CM) 密切相关。其中, 过量 ROS 的生成是 DCM 发展的重要机制之一^[59]。糖尿病患者体内线粒体功能障碍、内质网应激以及多种 ROS 生成酶的过度激活, 可导致 ROS 在心肌细胞内蓄积, 从而促进铁死亡^[3,28,60]。GPX4 是铁死亡的重要调控因子之一, 能够减轻脂质过氧化损伤。Ni 团队^[61]研究发现, 糖尿病小鼠左心室心肌组织以及高糖处理的小鼠心肌细胞中, GPX4 活性显著下降。然而, 使用 Fer-1 可恢复细胞内 GPX4 活性并增加 GSH 水平, 从而有效抑制铁死亡并延缓 DCM 的进展。Zou 团队^[62]的研究显示, 铁螯合剂去铁酮可降低 DCM 大鼠心肌细胞中 NF- κ B 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 的高表达, 同时显著抑制心肌纤维化, 证明铁代谢异常在 DCM 发病机制中的重要作用。这进一步证明了铁代谢在 DCM 发病机制中的作用。

铁过载性心肌病 (iron overload cardiomyopathy, IOC) 在遗传性血色病、镰状细胞贫血和 β 地中海贫血患者中较为常见, 特别是在接受长期输血的患者中, 可观察到明显的心肌铁沉积^[63]。大量研究表明, 当心肌细胞吸收过量游离铁时, 不仅通过芬顿反应诱导氧化应激, 导致线粒体功能严重受损并引发铁死亡, 还会激活线粒体膜上的铁转运蛋白 1, 促使亚铁离子大量流入线粒体, 最终导致线粒体呼吸功能下降、膜电位去极化、线粒体肿胀及膜损伤^[6,64]。有研究表明, 铁螯合剂可有效清除心肌细胞线粒体中过量铁离子, 减少 ROS 产生, 从而缓解线粒体功能障碍^[65]。一项研究发现, 敲除心肌细胞中的 FTH1 基因可导致 ROS 水平升高, 使小鼠更易发生 IOC。然而, 在 FTH1 缺失的心肌细胞中上调 SLC7A11 可恢复细胞内 GSH 水平, 从而降低铁过载诱导的心肌病发生率。这一发现揭示了 SLC7A11 在维持心肌细胞氧化还原平衡及预防 IOC 方面的

关键作用^[49]。

多项研究已揭示铁死亡在心肌肥厚中的关键分子机制。Wang 团队^[66]研究表明,在压力超负荷诱导的心肌肥厚小鼠模型中,混合谱系激酶 3 (mixed lineage kinase 3, MLK3) 表达水平显著升高。MLK3 既可通过 NF- κ B/NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 信号通路调节炎症反应并诱导细胞凋亡,又可通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p53 信号通路调控氧化应激,从而促进铁死亡。这两个生物学事件协同作用,加重心肌肥厚和纤维化。此外, Yin 团队^[67]研究发现,酵母自噬基因 Beclin 1 作为自噬过程的关键调控因子,可上调 SLC7A11 和 GPX4 的表达,同时下调铁蛋白自噬受体 NCOA4,从而减少铁离子积累和脂质过氧化,抑制铁死亡,并减轻低温诱导的心肌肥厚。这些发现进一步揭示了心肌肥厚中铁死亡的关键调节机制。

3 靶向“双刃剑”精准调控策略

3.1 NCOA4 和 GPX4 的分子治疗

NCOA4 和 GPX4 作为铁死亡过程的两个关键调控节点,分别通过调控铁蛋白自噬和脂质过氧化在多种疾病中发挥核心作用^[3,26]。因此,针对这两者的治疗策略已成为干预铁死亡相关疾病的重要方向。

靶向 NCOA4 的治疗主要借助抑制铁蛋白自噬来减少游离铁 (Fe^{2+}) 的释放。NCOA4 作为铁蛋白自噬的关键受体,NCOA4 抑制剂能够通过限制铁蛋白的降解,降低游离铁的释放量以及氧化应激水平,进而为铁过载疾病和缺血性损伤提供潜在的治疗策略。Santana-Codina 团队^[10]的研究表明,NCOA4 敲除小鼠中铁蛋白降解、脂质过氧化及铁死亡指标均明显下降,进一步证实了 NCOA4 在铁死亡过程中的核心驱动作用。此外, Ji 团队^[68]开发的小分子 NCOA4 降解剂 V3 在 L/R 损伤模型中通过减少游离铁积累表现出显著的保护作用。最近 Zhu 等^[5]的研究发现,瓜萎薤白可以通过抑制 LOX-1 来下调 NCOA4 表达并减少铁蛋白自噬诱导内皮细胞的铁死亡达到预防和治疗 As 的作用。表明 NCOA4 抑制剂在心血管疾病中的潜在治疗价值。

靶向 GPX4 的治疗则主要集中在抑制铁死亡。GPX4 是铁死亡的主要抑制因子,其通过还原型 GSH 将 LOOH 还原为无毒的脂质醇,从而保护细胞

膜免受氧化损伤^[26]。GPX4 抑制剂通过阻断 GPX4 的活性,导致 LOOH 积累并最终引发铁死亡。这种策略目前在临床中应用于治疗化疗耐药的肿瘤。Eaton 团队^[69]研发的 GPX4 抑制剂 ML210,在胰腺癌细胞中展现出高效的抗肿瘤功效,并且显著提升了放射治疗的效果。此外, Liu 团队^[70]提出的光降解靶向嵌合体 (photodegradation-targeting chimeras, PDTAC) 通过光诱导选择性降解 GPX4,在动物模型中成功触发肿瘤铁死亡并激活抗肿瘤免疫,拓宽了 GPX4 抑制剂的应用领域。近期 Lei 团队^[71]发现麦冬皂苷 D 可以恢复 β -catenin 信号传达,增强 GPX4 表达,抑制阿霉素诱导的心肌细胞铁死亡,保护心肌细胞。

随着个性化医疗的推进,针对铁死亡相关性心血管疾病的精准治疗策略也将进一步优化。然而,目前靶向 NCOA4 和 GPX4 的治疗仍面临脱靶效应、药物耐受性等挑战,需进一步优化药物设计和开发高特异性生物标志物。总的来说,这些靶向治疗方法在心血管疾病中的应用前景广阔,或将成为铁死亡调控研究的重要里程碑。

3.2 铁螯合剂与抗氧化剂的联合疗法

铁螯合剂通过与细胞内的游离铁 (Fe^{2+} 和 Fe^{3+}) 结合,显著降低游离铁池浓度,从而减少芬顿反应生成的羟基自由基^[3]。这种机制不仅抑制了 ROS 的生成,还减少铁依赖的脂质过氧化反应,对保护细胞膜完整性至关重要。此外,铁螯合剂能够防止铁介导的线粒体功能障碍,这一机制在心脏保护中尤为重要。研究表明,新型铁螯合剂 DFA1 在铁过载小鼠模型中显著降低了脂质过氧化和 ROS 水平,同时改善了氧化应激引起的组织损伤^[72]。传统铁螯合剂如去铁胺和去铁酮也被证明能够有效减少心肌病模型中的氧化应激和心肌损伤^[3,26]。另一种开环铁螯合剂 DXZ 作为乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 的环状衍生物,是美国食品药品监督管理局 (FDA) 唯一认可的铁螯合剂,已经用于临床实践中预防阿霉素心肌病^[26]。

抗氧化剂的作用机制集中于清除 ROS 并阻断脂质过氧化反应,从而直接干预铁死亡的执行阶段。这些化合物通过减少 LOOH 的生成,保护细胞膜和线粒体完整性。广谱抗氧化剂如 N-乙酰半胱氨酸在氧化应激相关的心血管疾病中显示出显著的保护作用,尤其是在与铁螯合剂联合使用时其效果更为突出^[73]。

铁死亡抑制剂主要通过阻断脂质过氧化反应

和增强 GPX4 的活性来防止铁死亡的发生^[26]。研究表明, Fer-1 和利普司他丁 1 (liproxstatin-1, Lip-1) 能够有效阻断脂质过氧化反应, 保护细胞膜, 在心肌 I/R 损伤模型中显著降低脂质过氧化水平及心肌细胞损伤^[6]。这些抑制剂的应用进一步丰富了铁死亡的治疗策略, 而与其与铁螯合剂和抗氧化剂的联合使用则成为目前研究的热点。联合疗法通过多靶点干预铁死亡过程的不同环节, 展现出更高的治

疗潜力。铁螯合剂通过降低游离铁供给, 抗氧化剂清除已生成的 ROS, 而铁死亡抑制剂阻断脂质过氧化链反应, 这一组合策略能够有效中断铁死亡的多重触发点。未来研究应进一步优化联合用药方案, 开发更高效、更安全的多功能药物, 并结合精准医学检测手段识别适宜的患者亚群, 从而推动铁死亡相关性心血管疾病的个性化治疗。

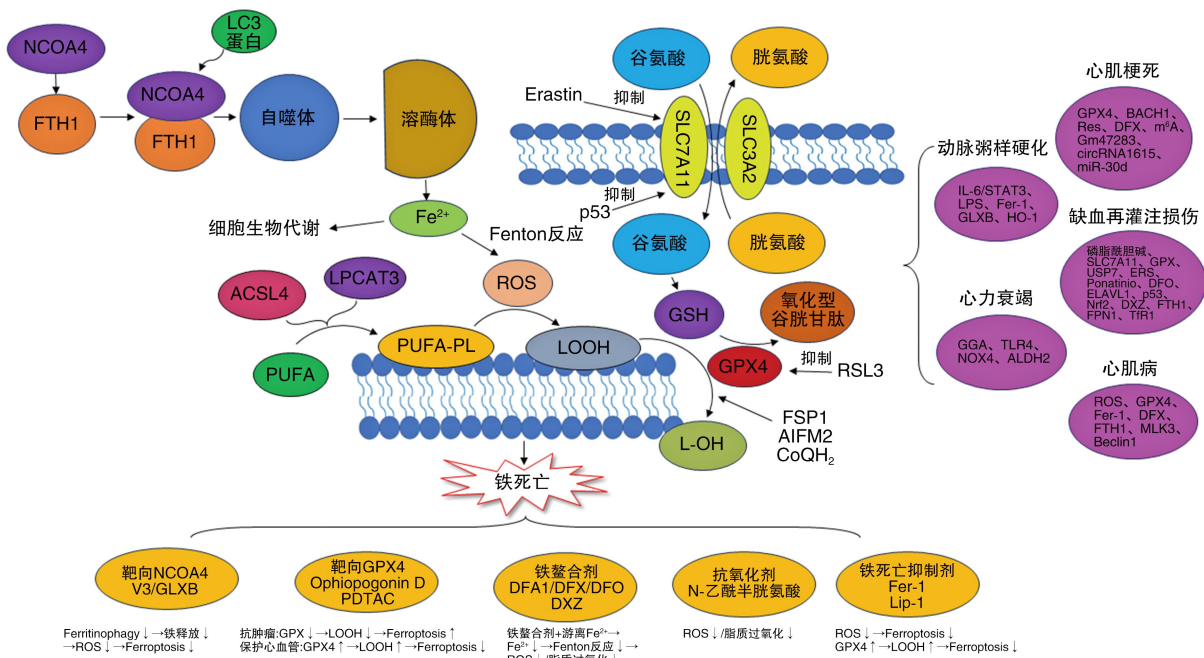


图 1. 铁蛋白自噬/铁死亡轴与心血管疾病示意图

Figure 1. Schematic diagram of ferritinophagy/ferroptosis axis and cardiovascular diseases

4 小结与展望

铁蛋白自噬与铁死亡在心血管疾病中展现出“双刃剑”效应。一方面适度的铁蛋白自噬有助于维持细胞内铁稳态, 清除过量铁蛋白, 减少游离铁 (Fe²⁺) 积累, 从而缓解氧化应激, 保护心肌细胞功能。另一方面, 在过度激活的情况下, 铁蛋白自噬可能释放大量游离铁, 经芬顿反应生成 ROS, 诱发脂质过氧化, 进而触发铁死亡, 导致心肌细胞坏死、炎症反应加剧及心功能障碍。这种双重作用凸显了铁蛋白自噬与铁死亡动态平衡的重要性。研究表明, NCOA4 过度激活是铁蛋白自噬失调的关键因素, 而 GPX4 功能丧失则是铁死亡执行的核心节点。因此, 靶向 NCOA4 和 GPX4 的干预策略, 包括铁螯合剂、抗氧化剂及铁死亡抑制剂, 在临床前研究中已展现出显著治疗潜力。

在基础研究方面, 深入解析铁蛋白自噬与铁死亡的分子机制仍是未来的重点。特别是明确两者在不同病理状态下的相互调控关系, 将为全面理解其生物学功能提供理论基础, 并为药物靶点的优化提供依据。在临床应用方面, 开发靶向性更强、作用更精准的药物已成为亟待解决的问题。通过精准调控铁蛋白自噬与铁死亡的关键节点, 有望提高治疗干预的有效性。

此外, 实时监测铁死亡动态是推进铁死亡研究和应用的重要工具, 可以为铁死亡的基础研究和临床应用提供了关键技术支持。光学成像技术通过荧光探针实时监测细胞内游离铁和 GSH 的动态变化。例如, Xie 团队^[74]开发的金碳点荧光探针可以灵敏捕捉铁死亡过程中氧化还原状态的改变, 为疾病诊断提供实时、动态的观察工具。近期研究发现, 可以利用无标记拉曼光谱和微流控技术, 实现

对铁死亡网络(包括 GPX4、VDAC2、Nrf2)的实时监测,提供细胞级多维洞察^[75]。MRI 和 CT 技术也正在利用铁特异性探针开发高分辨率成像系统,用于体内铁代谢的动态监测。在生物标志物方面,NADPH 水平被证明与铁死亡敏感性直接相关,其浓度降低预示着细胞对铁死亡的高度敏感性。此外,LOOH 作为铁死亡执行阶段的重要产物,其定量检测可用于评估铁死亡活性;而铁蛋白和 NCOA4 的表达水平变化则能够反映铁代谢失衡和铁死亡的活跃程度。这些新技术不仅有助于早期疾病诊断,还能为评估治疗效果提供可靠依据。

未来,精准医疗将根据患者的基因特征和疾病表型制定个性化治疗方案,从而显著提升治疗的针对性和疗效。同时,优化联合疗法并结合纳米技术的药物递送平台,有望为心血管疾病提供创新性的治疗策略。这些研究进展不仅为心血管健康提供了新的理论支持,也为铁死亡相关疾病的精准干预开辟了新的前景。

[参考文献]

- [1] WALTER S, MERTENS C, MUCKENTHALER M U, et al. Cardiac iron metabolism during aging-role of inflammation and proteolysis[J]. *Mech Ageing Dev*, 2023, 215: 111869.
- [2] XIE L H, FEFELOVA N, PAMARTHI S H, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2726.
- [3] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [4] RU Q, LI Y, CHEN L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 271.
- [5] ZHU L, LIU Z, LIU J, et al. NCOA4 linked to endothelial cell ferritinophagy and ferroptosis: a key regulator aggravate aortic endothelial inflammation and atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103465.
- [6] QIN Y, QIAO Y, WANG D, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cardiovascular disease: mechanisms and potential applications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111872.
- [7] WU X, LI Y, ZHANG S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3052-3059.
- [8] MANCIAS J D, WANG X, GYGI S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy[J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 105-109.
- [9] ZHONG M, WANG Y, MIN J, et al. Iron metabolism and ferroptosis in human health and disease[J]. *BMC Biol*, 2025, 23(1): 263.
- [10] SANTANA-CODINA N, MANCIAS J D. The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in health and disease[J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2018, 11(4): 114.
- [11] LIU M Z, KONG N, ZHANG G Y, et al. The critical role of ferritinophagy in human disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 933732.
- [12] LE Y, LIU Q, YANG Y, et al. The emerging role of nuclear receptor coactivator 4 in health and disease: a novel bridge between iron metabolism and immunity[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 312.
- [13] GOODALL M, THORBURN A. Identifying specific receptors for cargo-mediated autophagy[J]. *Cell Res*, 2014, 24(7): 783-784.
- [14] MANCIAS J D, PONTANO VAITES L, NISSIM S, et al. Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis[J]. *Elife*, 2015, 4: e10308.
- [15] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-7050.
- [19] 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.
- [20] DU G, ZHANG Q, HUANG X, et al. Molecular mechanism of ferroptosis and its role in the occurrence and treatment of diabetes[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 1018829.
- [21] ZHANG Y, XIN L, XIANG M, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112423.
- [22] 韩震海, 王飞飞, 潘立栋. 银杏素通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞铁死亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 231-237.
- [22] HAN Z H, WANG F F, PAN L D. Influences of ginkgetin on ox-LDL-induced ferroptosis in vascular endothelial cells by regulating Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 231-237.
- [23] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [24] SUN X, OU Z, CHEN R, et al. Activation of the p62-keap1-Nrf2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184.
- [25] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [26] ZHANG Z, YANG Z, WANG S, et al. Decoding ferroptosis: revealing the hidden assassin behind cardiovascular diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116761.
- [27] LUAN Y, YANG Y, LUAN Y, et al. Targeting ferroptosis and fer-

- ritinophagy: new targets for cardiovascular diseases[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(1): 1-22.
- [28] LI G Z, LIU J Y, ZHOU H. Ferroptosis: a novel therapeutic target for diabetic cardiomyopathy [J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(6): 104665.
- [29] ANDERSON J L, MORROW D A. Acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2053-2064.
- [30] SALONEN J T, NYSSÖNEN K, KORPELA H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men [J]. *Circulation*, 1992, 86(3): 803-811.
- [31] GONZÁLEZ-MONTERO J, BRITO R, GAJARDO A I, et al. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: therapeutic opportunities [J]. *World J Cardiol*, 2018, 10(9): 74-86.
- [32] LIU J, ZHANG M, QIN C, et al. Resveratrol attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis via inducing KAT5/GPX4 in myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 906073.
- [33] NISHIZAWA H, MATSUMOTO M, SHINDO T, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1 [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(1): 69-82.
- [34] 张婷婷, 安丽娟, 阿孜古丽·古拉木江, 等. 急性心肌梗死中 N6-甲基腺苷与铁死亡的相关分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(2): 135-143.
- ZHANG T T, AN L J, AZIGULI G, et al. Correlation between N6-methyladenosine and ferroptosis in acute myocardial infarction [J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(2): 135-143.
- [35] GAO F, ZHAO Y C, ZHANG B, et al. Suppression of lncRNA Gm47283 attenuates myocardial infarction via miR-706/ Ptg2/ferroptosis axis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10786-10802.
- [36] LI R L, FAN C H, GONG S Y, et al. Effect and mechanism of LRP6 on cardiac myocyte ferroptosis in myocardial infarction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8963987.
- [37] TANG S, WANG Y, MA T, et al. MiR-30d inhibits cardiomyocytes autophagy promoting ferroptosis after myocardial infarction [J]. *Panminerva Med*, 2024, 66(3): 249-255.
- [38] ALGOET M, JANSSENS S, HIMMELREICH U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(6): 357-366.
- [39] DING S, DUANMU X, XU L, et al. Ozone pretreatment alleviates ischemia reperfusion injury-induced myocardial ferroptosis by activating the Nrf2/Slc7a11/Gpx4 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115185.
- [40] TANG L J, LUO X J, TU H, et al. Ferroptosis occurs in phase of reperfusion but not ischemia in rat heart following ischemia or ischemia/reperfusion [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(2): 401-410.
- [41] AJOOLABADY A, ASLKHODAPASANDHOKMABAD H, LIBBY P, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in the management of metabolic diseases [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(7): 444-462.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] TU H, ZHOU Y J, TANG L J, et al. Combination of ponatinib with deferoxamine synergistically mitigates ischemic heart injury via simultaneous prevention of necroptosis and ferroptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 898: 173999.
- [45] 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.
- [46] CHEN H Y, XIAO Z Z, LING X, et al. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXO1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 14.
- [47] SIMONE L E, KEENE J D. Mechanisms coordinating ELAV/Hu mRNA regulons [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23(1): 35-43.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] SULLIVAN J L. Iron and the sex difference in heart disease risk [J]. *Lancet*, 1981, 1(8233): 1293-1294.
- [51] LI B, GONG J, SHENG S, et al. Increased hepcidin in hemorrhagic plaques correlates with iron-stimulated IL-6/STAT3 pathway activation in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(2): 394-400.
- [52] FORMANOWICZ D, RADOM M, RYBARCZYK A, et al. The role of Fenton reaction in ROS-induced toxicity underlying atherosclerosis-modeled and analyzed using a Petri net-based approach [J]. *Biosystems*, 2018, 165: 71-87.
- [53] GUSTAFSSON H, HALLBECK M, NORELL M, et al. Fe(III) distribution varies substantially within and between atherosclerotic plaques [J]. *Magn Reson Med*, 2014, 71(2): 885-892.
- [54] XIAO L, LUO G, GUO X, et al. Macrophage iron retention aggravates atherosclerosis: evidence for the role of autocrine formation of hepcidin in plaque macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(2): 158531.
- [55] BAI T, LI M, LIU Y, 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.
- [56] MENG Z, LIANG H, ZHAO J, et al. HMOX1 upregulation promotes ferroptosis in diabetic atherosclerosis [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119935.
- [57] 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.

- [58] 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.
- [59] WANG Z, WU C, YIN D, et al. Ferroptosis: mechanism and role in diabetes-related cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 60.
- [60] DUAN J Y, LIN X, XU F, et al. Ferroptosis and its potential role in metabolic diseases: a curse or revitalization? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 701788.
- [61] NI T, HUANG X, PAN S, et al. Inhibition of the long non-coding RNA ZFAS1 attenuates ferroptosis by sponging miR-150-5p and activates CCND2 against diabetic cardiomyopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 9995-10007.
- [62] ZOU C, LIU X, XIE R, et al. Deferiprone attenuates inflammation and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 930-936.
- [63] GORDAN R, WONGJAIKAM S, GWATHMEY J K, et al. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update [J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(5): 801-816.
- [64] ZHAO Y, LI Q, JIAN W, et al. Protective benefits of salvianic acid A against retinal iron overload by inhibition of ferroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115140.
- [65] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [66] WANG J, DENG B, LIU Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 574.
- [67] YIN Z, DING G, CHEN X, et al. Beclin 1 haploinsufficiency rescues low ambient temperature-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through inhibition of ferroptosis and mitochondrial injury [J]. *Metabolism*, 2020, 113: 154397.
- [68] JI J, JIN Y, MA S, et al. Discovery of a NCOA4 degrader for labile iron-dependent ferroptosis inhibition [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(15): 12521-12533.
- [69] EATON J K, FURST L, RUBERTO R A, et al. Selective covalent targeting of GPX4 using masked nitrile-oxide electrophiles [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(5): 497-506.
- [70] LIU S, ZHAO X, SHUI S, et al. PDTAC: targeted photodegradation of GPX4 triggers ferroptosis and potent antitumor immunity [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(18): 12176-12187.
- [71] LEI Y, XU L, LIU R, et al. Ophiopogonin D mitigates doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis through the β -catenin/GPX4 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1586937.
- [72] FENG W, XIAO Y, ZHAO C, et al. New deferric amine compounds efficiently chelate excess iron to treat iron overload disorders and to prevent ferroptosis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(29): e2202679.
- [73] SRIPETCHWANDEE J, WONGJAIKAM S, KRINTRATUN W, et al. A combination of an iron chelator with an antioxidant effectively diminishes the dendritic loss, tau-hyperphosphorylation, amyloids- β accumulation and brain mitochondrial dynamic disruption in rats with chronic iron-overload [J]. *Neuroscience*, 2016, 332: 191-202.
- [74] XIE X, HUA X, WANG Z, et al. Real-time imaging redox status in biothiols and ferric metabolism of cancer cells in ferroptosis based on switched fluorescence response of gold carbon dots [J]. *Anal Chem*, 2020, 92(16): 11420-11428.
- [75] MUHAMMAD M, SHAO C S, NAWAZ R, et al. Using label-free raman spectroscopy integrated with microfluidic chips to probe ferroptosis networks in cells [J]. *Appl Spectrosc*, 2025, 79(7): 1035-1046.

(此文编辑 许雪梅)