

本文引用: 高思呈, 王春燕, 刘洁, 等. 心肌缺血再灌注损伤中的恶性循环: 铁死亡与炎症的互作机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(9): 862-869. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.09.006.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-09-0862-08

心肌缺血再灌注损伤中的恶性循环: 铁死亡与炎症的互作机制

高思呈^{1,2}, 王春燕², 刘洁¹, 李元涛², 夏正远^{3,4}, 刘丹勇^{2,4}

1. 大连医科大学附属第二医院麻醉科, 辽宁省大连市 116000; 2. 南方医科大学妇女儿童医学中心深圳市妇幼保健院麻醉科, 广东省深圳市 518000; 3. 郑州大学附属郑州市中心医院麻醉科, 河南省郑州市 450000; 4. 广东医科大学附属第一医院麻醉科, 广东省湛江市 524000

[专家简介] 刘丹勇, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 深圳市医学会麻醉分会青年委员, 深圳市医院协会委员, 中国心胸血管麻醉学会围手术期基础与转化医学分会委员。长期聚焦心肌缺血再灌注损伤的保护策略及机制研究。主持或参与多项省市级科研课题, 研究成果发表于国内外权威期刊。迄今以第一作者或通信作者(含共同)在 *Cell Death Discovery*、*Cardiovascular Toxicology*、*International Journal of Medical Sciences*、*Medical Gas Research* 等期刊发表 SCI 论文 6 篇, 累计发表 SCI 论文 22 篇, 总被引 1 200 余次, H 指数 12。担任 *Diabetes Obesity and Metabolism*、*International Immunopharmacology*、*Experimental and Therapeutic Medicine* 等期刊审稿人。



[摘要] 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)涉及多种细胞死亡机制, 其中铁死亡与炎症已被证实是驱动 MIRI 进展的两个关键因素。目前, 在 MIRI 中, 关于铁死亡或炎症的单一机制研究相对较完善, 但在损伤后期, 铁死亡与炎症可形成正反馈循环, 进一步加重心肌损伤, 且二者间交互作用的具体分子机制及动态调控网络尚未明确。文章系统梳理了铁死亡与炎症在 MIRI 中的独立作用路径, 同时整合了二者相互调控的新证据, 并提出了靶向铁死亡-炎症正反馈循环的潜在治疗策略。将有助于开发新的治疗干预手段, 为临床治疗 MIRI 提供理论依据。

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤; 铁死亡; 炎症; 脂质过氧化; 活性氧

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

The vicious cycle: ferroptosis-inflammation crosstalk in myocardial ischemia/reperfusion injury

Gao Sicheng^{1,2}, Wang Chunyan², Liu Jie¹, Li Yuantao², Xia Zhengyuan^{3,4}, Liu Danyong^{2,4}

1. Department of Anesthesiology, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Department of Anesthesiology, Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Women and Children's Medical Center, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 3. Department of Anesthesiology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 4. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000, China

[ABSTRACT] Myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI) involves multiple cell death mechanisms, among which ferroptosis and inflammation have been identified as two key drivers of MIRI progression. Although the independent roles of ferroptosis or inflammation in MIRI have been relatively well studied, emerging evidence indicates that in the later stages of injury, ferroptosis and inflammation can form a positive feedback loop, further exacerbating myocardial damage. However, the precise molecular interactions and dynamic regulatory networks between ferroptosis and inflammation in MIRI remain unclear. This review systematically outlines the distinct pathways through which ferroptosis and inflammation contribute to MIRI, integrates recent findings on their mutual regulation, and proposes potential therapeutic strategies targeting

[收稿日期] 2025-11-14

[修回日期] 2026-01-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82270306)

[作者简介] 高思呈, 硕士研究生, 主要从事心肌缺血再灌注损伤研究, E-mail: sicheng_gao123@163.com。通信作者刘丹勇, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事心肌缺血再灌注损伤研究, E-mail: danyong_Liu@163.com。

the ferroptosis-inflammation positive feedback loop. By elucidating these mechanisms, this review aims to facilitate the development of novel therapeutic interventions and provide a theoretical foundation for the clinical management of MIRI.

[KEY WORDS] myocardial ischemia/reperfusion injury; ferroptosis; inflammation; lipid peroxidation; reactive oxygen species

心血管疾病是造成全球居民死亡的首要因素,其中心肌梗死(myocardial infarction, MI)是最严重的心血管疾病,具有高发病率及高死亡率^[1]。恢复冠状动脉血流灌注是目前主要的治疗方法,然而,再灌注可进一步加重原缺血心肌损伤,即出现心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI)。MIRI 是由多种机制共同驱动的组织损伤,具体包括凋亡、坏死、焦亡、自噬、铁死亡及炎症等^[2]。

近年来,研究发现铁死亡与炎症在 MIRI 的病理生理进展中发挥重要作用^[3]。缺血区域恢复血供后,大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和铁蓄积,触发铁死亡,且随着再灌注时间的延长,细胞的死亡方式将以铁死亡为主^[4]。而炎症是机体具有血管系统的组织在受到多种损伤因子刺激后,启动的一种以防御反应为主的基本病理过程,属于免疫应答的重要组成部分,其中包括损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)的释放、炎症小体激活及免疫细胞浸润等^[5]。相关研究已证实铁死亡与炎症形成的正反馈循环是放大组织损伤的关键环节,铁死亡不仅会受到炎症微环境的影响,其本身也会触发或放大炎症反应,二者在多种疾病[如神经退行性疾病^[6]、缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)^[3]、肿瘤^[7]等]中共同扮演关键角色。然而,在 MIRI 中,铁死亡与炎症之间的联系及相互调控的具体分子机制和动态调控网络尚未明确。

以往的综述大部分只侧重于铁死亡或炎症的单方面,本文将系统整合铁死亡-炎症循环的细胞特异性机制与临床转化障碍,为针对二者的交互调控开发靶向治疗提供理论依据,并为临床治疗 MIRI 提供帮助。

1 MIRI 中的铁死亡

铁死亡由 Dixon 团队于 2012 年提出,是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,以 ROS 积累和脂质过氧化为特征,伴有线粒体皱缩、膜密度增高等形态学改变^[8]。研究表明在 MIRI 中,多种因素均可导致铁死亡,其中主要包括以下几点。①铁超载驱

动氧化应激;②脂质过氧化级联放大;③防御系统失衡:System Xc⁻-谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)-还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)、环 GTP 水解酶 1(GTP cyclohydrolase 1, GCH1)-四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)通路等功能受到抑制^[9]。

1.1 铁稳态失衡

铁是大多数生物体所必须的微量元素,可作为蛋白质的辅基参与体内多种代谢活动,为生命提供能量。铁的吸收和分布主要由肝脏激素——铁调素与铁转运蛋白(ferroportin, FPN)的相互作用调控。FPN 在储存及运输铁的组织中表达^[10],作为铁调素的受体,是多细胞生物中已知的唯一细胞内元素铁的输出质蛋白^[11]。MIRI 发生时,不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中的 Fe²⁺ 异常增加,通过 Fenton 反应生成大量 ROS,启动脂质过氧化的链式反应,进而诱发铁死亡。此外,脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)的活化也依赖 Fe²⁺,进而导致脂质过氧化^[12]。缺血所致组织缺氧会引发能量耗竭和代谢紊乱,再灌注后大量游离铁介导脂质过氧化爆发,迎来铁死亡高峰,造成不可逆组织损伤^[13]。铁稳态失衡是驱动 MIRI 中铁死亡的核心环节,关注机体铁稳态,可为心肌保护提供新方向。

1.2 脂质过氧化

铁死亡的核心在于氧化还原稳态的破坏和脂质过氧化损伤,主要由体内氧化剂与抗氧化剂系统之间失衡引起的^[9]。MIRI 发生时,细胞内可生成大量 ROS,其主要攻击脂质,尤以多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),如花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和肾上腺酸(adrenic acid, AdA)为主^[14]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 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)是脂质代谢通路中的关键酶,促进脂质过氧化。其中 ACSL4 介导 PUFA 与辅酶 A(coenzyme A, CoA)结合,生成 PUFA-CoA 衍生物,并进一步可促进其酯化整合至磷脂分子中。LPCAT3 负责将活化的 PUFA-CoA 插入膜磷脂,如插入膜磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)形成 PUFA-PE^[15]。PUFA-PE 的过氧化可分为

酶促途径和非酶促途径。酶促途径依赖于 LOX 活性,特别是 12/15-LOX,催化 PUFA-PE 过氧化,产生 PUFA-PE-OOH;非酶促途径主要依赖于 Fe^{2+} 通过 Fenton 反应催化过氧化氢 (H_2O_2),产生脂质过氧化物,同时生成 ROS^[16]。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2) 是调控细胞抗氧化应激反应的核心转录因子,在 MIRI 时表达量增加^[17],其通过激活抗氧化基因维持氧化还原稳态,抑制脂质过氧化,最终抑制铁死亡^[18]。

1.3 System Xc^- -GPX4-GSH 途径

System Xc^- 是细胞膜上的一种谷氨酸/胱氨酸反向转运体,由溶质载体家族 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) 两个亚基组成,其功能亚基 SLC7A11 可将胞外胱氨酸转运至胞内并进一步转变为半胱氨酸^[19]。半胱氨酸是 GSH 生物合成的限速底物,也可作为 LIP 的重要组成部分,结合 Fe^{2+} 抑制其氧化,在多个层面抵抗铁死亡。GPX4 是含有硒的第四种 GPX 蛋白,也是铁死亡的关键蛋白,能利用 GSH 将细胞中过氧化的多不饱和脂肪酸磷脂还原成非致命性的多不饱和脂肪酸磷脂醇调控铁死亡^[20]。System Xc^- -GPX4-GSH 是调控铁死亡的核心防御通路,在 MIRI 中,其功能受损是导致心肌损伤的重要因素^[3]。此外,GPX4 不仅可通过清除脂质过氧化物直接抑制铁死亡,其本身还具有潜在的抗炎作用^[21],提示铁死亡与炎症反应之间存在密切交互。然而,GPX4 在二者间的具体交互机制中是否扮演重要角色,仍需进一步探索。

1.4 GCH1-BH4 通路

GCH1-BH4 通路通过调控一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 功能与氧化应激,在 MIRI 中扮演关键角色^[22]。GCH1 是合成 BH4 的限速酶,其表达上调可以增加 BH4 的浓度^[23]。NOS 是催化 L-精氨酸生成一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的关键酶,二聚体为 NOS 的活性形式,而 BH4 是激活 NOS 的关键辅因子,对 NOS 二聚化过程不可或缺。当 BH4 生物活性不足时, NOS 发生解偶联,转而生成超氧化物而非 NO;生成的超氧化物和 ROS 可进一步将 BH4 氧化为无活性的二氢生物蝶呤 (dihydrobiopterin, BH2),由此形成恶性循环,持续维持 BH4 缺乏状态^[24]。该过程促使 ROS 大量蓄积,引发铁死亡^[25],同时激活核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 通路,

放大炎症反应。GCH1 表达及 BH4 合成可被促炎细胞因子激活,而生成的 BH4 可作为抗炎分子和自由基清除剂发挥抗氧化应激保护作用^[26]。此外,内皮细胞的 GCH1-BH4 生物合成不足还可直接导致 MIRI 后冠状动脉血管功能障碍和损伤。因此,靶向内皮细胞 GCH1 和 BH4 的生物合成,可能成为预防和治疗 MIRI 后心脏功能障碍的新靶点^[27]。

2 MIRI 中的炎症反应

炎症可由多种致炎因素引发,包括感染性因素、化学性损伤、自身免疫性疾病及过敏反应等,是机体对伤害性刺激的一种防御反应。机体的炎症反应可引起免疫反应,从而修复受损组织并促进受伤部位的细胞增殖^[28]。但 MIRI 中失控的炎症反应可通过诱导铁死亡加重心肌损伤,形成正反馈循环,且持续浸润的炎症细胞可释放蛋白酶、ROS 等物质,在杀灭病原体的同时也会破坏正常的细胞^[29]。

在心肌缺血期,心肌细胞因缺氧和能量耗竭开始受损;进入再灌注时,在产生大量 ATP 的同时,ROS 蓄积和氧化应激加剧^[30],导致大量心肌细胞发生坏死及其他程序性死亡。这些损伤细胞会释放出 DAMP,如 ATP、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 和线粒体 DNA 等^[31]。DAMP 可以激活多种模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 招募中性粒细胞和巨噬细胞,激活炎症信号通路,启动级联反应^[32]。其中 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 就是一种关键的 PRR,它可由多种细胞内信号 (如 ROS、钙超载和钾外流) 触发,其中钾外流是 NLRP3 炎症小体激活最具代表性的触发因素之一^[33]。NLRP3 可通过激活 Caspase-1 活化白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 和消皮素 D 导致细胞发生焦亡进一步释放 DAMP 和致炎因子^[34],同时将循环中的多种免疫细胞招募到损伤的心肌区域。目前,多种炎症反应标志物均已用于监测疾病的进展,还可用来开发新型抗炎药物治疗相关疾病。

炎症有多种主要的信号通路,包括 NF- κB 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路和 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)-信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路等^[35]。其中 NF- κB 通路是调控炎症反应最核心、最常见的信号通路,调

控着大量促炎细胞因子、趋化因子的表达^[36]。在静息状态下,NF- κ B 与核因子 κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B,I κ B)结合,以非活性形式存在于细胞质中。当细胞受到肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、IL-1 β 、脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)等刺激时,会激活 I κ B 激酶(I κ B kinase,IKK)。IKK 磷酸化 I κ B,导致其被泛素化并降解^[37]。I κ B 降解后,NF- κ B 被释放,迅速转运至细胞核内,与特定 DNA 序列结合,启动靶基因的转录^[38]。MAPK 通路同样由促炎细胞因子激活,通过三级激酶级联反应磷酸化,最终激活 MAPK,调节巨噬细胞极化和 T 细胞分化,促进炎症反应^[39]。JAK-STAT 通路是进化保守的信号通路,主要由细胞因子、干扰素(interferon,IFN)、IL-6 等激活,将信号从细胞膜受体直接传递至细胞核,并在多个关键生理过程中发挥重要作用^[40]。细胞因子与受体结合,可诱导糖蛋白 130(glycoprotein 130, gp130)同源二聚化,激活相邻的 JAK^[41]。JAK 相互磷酸化,并为 STAT 蛋白提供锚定位点^[42]。STAT 蛋白被招募并结合到受体上,被 JAK 磷酸化后进而形成二聚体或四聚体^[43],转运入核直接结合 DNA,并调控特定基因,如细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling,SOCS)^[44]的转录。当前研究虽已理清 NF- κ B、MAPK 等主要炎症通路在 MIRI 中的作用,但它们如何与铁死亡信号形成交叉对话,仍是亟待阐明的关键科学问题。

3 MIRI 中铁死亡与炎症的正反馈循环

3.1 铁死亡引发或加剧炎症反应

铁死亡不仅是细胞死亡的一种形式,也是炎症反应的重要触发与放大器。在 MIRI 中,心肌细胞发生铁死亡后会释放 DAMP,进而启动并加剧局部及全身性炎症反应。

3.1.1 DAMP 的释放 铁死亡的心肌细胞释放 HMGB1,其转位依赖于 ROS 信号^[45]。HMGB1 作为经典 DAMP,通过激活 PRR 如 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)募集并激活免疫细胞,是连接铁死亡与炎症的核心桥梁。此外,细胞内 ATP 的释放可通过激活免疫细胞上的 P2X7 受体,介导 NLRP3 炎症小体激活和促炎因子(如 IL-1 β)释放^[46]。

3.1.2 脂质过氧化产物的促炎作用 铁死亡核心过程产生的脂质过氧化产物,如 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal,4-HNE),可直接激活 TLR4 等受体,进而激活 NF- κ B 等促炎信号通路^[47]。此外,铁死亡过程中上调的代谢酶,如环氧合酶 2(cyclooxygen-

ase-2,COX-2)和 LOX,可催化花生四烯酸等不饱和脂肪酸生成前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)、白三烯(leukotriene,LT)等强效类花生酸类炎症介质,放大炎症信号^[48]。

3.1.3 ROS 的核心枢纽作用 ROS 既是驱动铁死亡的关键因子,也是炎症反应的核心调节者。ROS 可通过激活 NF- κ B 通路、直接激活巨噬细胞等多种途径触发炎症反应^[49]。同时,ROS 与 LOX 等酶之间可形成正反馈循环,共同促进脂质过氧化和炎症。

3.1.4 免疫细胞的募集与极化 释放的 DAMP 还可招募单核/巨噬细胞等免疫细胞至损伤部位。浸润的巨噬细胞可极化为 M1 型或 M2 型^[50]。M1 型巨噬细胞分泌的促炎因子(如 IL-6、IL-1 β)能进一步抑制心肌细胞中的 GPX4 表达,形成“铁死亡-炎症”正反馈循环,加剧组织损伤;而 M2 型巨噬细胞通过抑炎作用缓解损伤^[51]。有趣的是,M2 型巨噬细胞释放的 HMGB1 也可能作用于 M1 型巨噬细胞上的 TLR4,加剧炎症反应^[52]。巨噬细胞发挥促血管生成作用的经典途径是释放血管内皮生长因子,但 M1 型巨噬细胞会释放促炎性外泌体,导致内皮细胞功能失调和血管新生受限,从而加剧心肌损伤程度,显著降低组织修复效率^[50]。内皮细胞也可通过释放 TNF- α 激活 NLRP3 炎症小体,促进心肌细胞铁死亡。

3.2 炎症信号激活铁死亡

炎症反应并非仅作为铁死亡的后果存在,活化的炎症信号通路能主动触发或增敏细胞发生铁死亡,形成恶性循环。在 MIRI 中,多种炎症因子和信号通路通过扰乱铁稳态、削弱抗氧化防御、增加脂质过氧化易感性等方式促进心肌细胞等实质细胞铁死亡。

3.2.1 炎症因子直接调节铁死亡 活化的免疫细胞可产生 IFN- γ ,激活 JAK-STAT 信号通路,进而抑制 System Xc⁻的关键组分 SLC7A11 和 SLC3A2 的表达,减少 GSH 合成,从而增强细胞对铁死亡诱导剂(如 Erastin)的敏感性^[53]。由内皮细胞、巨噬细胞等释放的 TNF- α 可通过激活 NLRP3 炎症小体^[54],促进 IL-1 β 等成熟。IL-1 β 可干扰 Nr2 的核转位,抑制其下游靶基因 GPX4 等表达,削弱抗氧化防御,协同促进铁死亡。另外,炎症介质 IL-6 可诱导铁调素表达升高。高水平的铁调素通过降解 FPN,抑制铁释放,导致组织中巨噬细胞内铁蓄积,同时可能通过下调肠道二价金属离子转运蛋白 1(divalent metal transporter-1,DMT-1)影响全身铁分

布,最终造成局部组织铁过载,为铁死亡创造条件^[55-56]。

3.2.2 炎症信号通路的核心调控作用 NF- κ B 通路作为炎症反应的核心转录调控通路,对铁死亡发挥复杂的双重调控作用。一方面,它可直接结合并激活 SLC7A11 的转录,促进铁死亡^[57]。另一方面,STAT3-NF- κ B 通路受抑制时,会引起细胞内 Fe^{2+} 水平升高、ACSL4 表达上调,并伴随 GPX4 表达下调,上述因素协同诱导铁死亡^[58]。此外,NF- κ B 还能激活 NLRP3 炎症小体,形成促炎与促铁死亡的协同调控轴。有意思的是,在肿瘤细胞中,NF- κ B 信号通路激活可上调脂质运载蛋白 2(lipocalin 2,LCN2),

进而抑制铁死亡^[59]。而 LCN2 作为一种天然免疫蛋白,在炎症反应中发挥调节作用,帮助机体应对多种炎症性疾病;同时,它能够介导铁转运,在维持铁稳态方面具有重要作用^[60]。

3.2.3 泛素化修饰的调节 炎症环境可影响蛋白质的稳定性。例如,在 MIRI 中,泛素特异性肽酶 38(ubiquitin-specific protease 38, USP38) 可通过调节 p53 及其下游 SLC7A11 的泛素化水平,加剧铁死亡。相反,泛素特异性肽酶 8(ubiquitin-specific protease 8, USP8) 的过表达则能稳定 SLC7A11,抑制炎症反应和铁死亡^[61](图 1)。

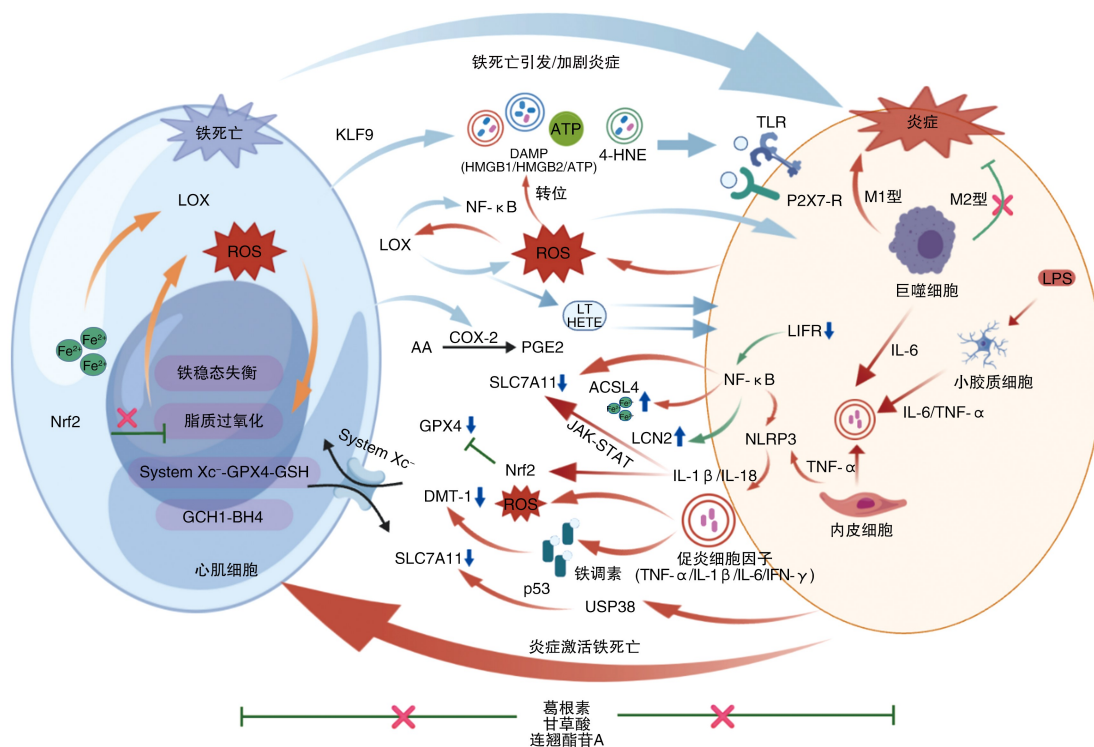


图 1. 铁死亡与炎症的恶性循环

Figure 1. The vicious cycle; ferroptosis-inflammation crosstalk

4 临床转化的进展与障碍

在 MIRI 中,铁死亡与炎症相互促进,形成了一个紧密交织的恶性正反馈循环,共同加剧心肌损伤。基于对这一复杂交互网络的深入理解,针对单一节点(如仅抑制铁死亡或仅抗炎)的干预效果有限,且可能伴随不良反应(如系统性铁螯合剂可导致贫血,广谱抗炎可削弱免疫防御导致损伤修复不良)。因此,发展能够同时干预循环中多个关键环节的协同疗法,以期更彻底地阻断恶性循环,已成

为更具前景的研究方向。

现有部分研究已证实多条潜在途径可通过多靶点作调控,同时抑制铁死亡与炎症反应。如连翘酯苷 A 靶向激活 Nrf2-GPX4 轴,可同时增强细胞的抗氧化防御(抑制铁死亡)并下调炎症反应,在多种疾病模型中显示出联合治疗潜力^[21]。另外,使用铁死亡抑制剂(如 Ferrostatin-1)不仅能直接阻止脂质过氧化,还能显著减少下游促炎因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$)的释放,在脑、肾等 IRI 模型中实现双重保护^[62-63]。甘草酸等药物通过下调 HMGB1-TLR4 通路,既能减

少铁死亡启动的炎症信号(DAMP 释放),又能减轻炎症对铁死亡的促进作用^[64]。白藜芦醇可通过激活 STAT3 信号减少 ROS 与脂质过氧化物生成发挥抗铁死亡作用;亦可激活 Nrf2 通路发挥抗炎效应^[65]。此外,白藜芦醇可靶向抑制 NLRP3 及其下游 IL-1 β 以直接减轻炎症反应^[66],同时通过阻断 NLRP3 对 GPX4 等抗氧化系统的抑制作用,进而抑制铁死亡^[67]。葛根素可通过调控电压依赖性阴离子通道 1(voltage-dependent anion channel 1,VDAC1)等靶点,稳定线粒体功能、减少 ROS 生成,并同步抑制炎症反应^[68]。

铁死亡与炎症在 MIRI 中构成的正反馈循环,是开发新型治疗方案的焦点。针对 Nrf2-GPX4 轴、HMGB1-TLR4、NLRP3 等关键节点研发多靶点协同药物,并进一步探索时序化治疗策略,有望阻断该恶性循环。例如在再灌注早期强化铁死亡抑制以阻断损伤启动,后续重点调控炎症反应促进组织修复,同时避免长期抑制机体正常免疫功能。这要求治疗手段具备更高的靶向性和可调控性,在疗效与安全性间达到精准平衡,为 MIRI 及其他相关疾病的治疗提供更有效、更安全的途径。

5 结论与展望

铁死亡作为一种铁依赖的程序性细胞死亡方式,其分子调控网络已日益清晰。目前需要注意的是,在 MIRI 中,铁死亡与炎症反应之间存在着密切且复杂的循环互作关系。一方面,发生铁死亡的细胞会释放大量的 DAMP 和游离铁,这些信号可激活固有免疫反应,触发 NLRP3 炎症小体的组装与活化,并促进巨噬细胞向促炎的 M1 型极化,进而释放大量的炎症因子。另一方面,这些炎症因子又能通过下调 SLC7A11、GPX4 等关键分子的表达,抑制细胞的抗氧化防御能力,从而诱发更多细胞的铁死亡。这一自我放大的恶性循环,被认为是 MIRI 过程中组织损伤加剧和病程恶化的核心机制。

尽管已有铁死亡抑制剂在临床前研究中展现出疗效,但亟须开发更具靶向性、稳定性和生物利用度的新型抑制剂,并积极推动其向临床转化。展望未来,该研究领域仍面临诸多挑战。首先,需要不断深入剖析 MIRI 中铁死亡与炎症反应之间相互调控的信号传递通路,从而探索心肌细胞特异性靶向治疗策略。其次,可根据铁死亡与炎症反应在 MIRI 中出现时机不同的特性,开发时序性的干预方案。另外,解析近年来新发现的 LCN2 等新靶点调

控机制,进而开发心肌靶向多靶点药物。上述措施不仅可深化我们对 MIRI 病理生理机制的认识,更有望为其提供全新的治疗策略和药物研发方向。

[参考文献]

- [1] National Center for Cardiovascular Diseases, the Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. Biomed Environ Sci, 2024, 37(9): 949-992.
- [2] 刘丹勇,夏正远,韩荣辉,等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1013-1019.
Liu D Y, Xia Z Y, Han R H, et al. Review and prospect on the mechanism of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [3] Wang Z, Dang Y, Li Y, et al. Recent advances in the interaction of ferroptosis and immune-mediated inflammation in cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1691705.
- [4] Cai W, Liu L, Shi X, et al. Alox15/15-HpETE aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting cardiomyocyte ferroptosis[J]. Circulation, 2023, 147(19): 1444-1460.
- [5] Karin M, Shalapour S. Regulation of antitumor immunity by inflammation-induced epigenetic alterations[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(1): 59-66.
- [6] 李朝唯,孔令雷,秦雪梅,等. 基于铁死亡与神经炎症调节神经退行性疾病的靶点及药物研究进展[J]. 药学报, 2025, 60(5): 1325-1343.
Li C W, Kong L L, Qin X M, et al. Research progress on therapeutic targets and drug development for neurodegenerative diseases via modulation of ferroptosis and neuroinflammation[J]. Acta Pharm Sin, 2025, 60(5): 1325-1343.
- [7] Kim R, Taylor D, Vonderheide R H, et al. Ferroptosis of immune cells in the tumor microenvironment[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(8): 542-552.
- [8] 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.
- [9] Chen F, Kang R, Tang D, et al. Ferroptosis: principles and significance in health and disease[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 41.
- [10] Xiong X Y, Wang J, Qian Z M, et al. Iron and intracerebral hemorrhage: from mechanism to translation[J]. Transl Stroke Res, 2014, 5(4): 429-441.
- [11] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6493.
- [12] Noguchi N, Saito Y, Niki E. Lipid peroxidation, ferroptosis, and antioxidants[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 237: 228-238.
- [13] Wang Y, Zhang M, Bi R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury[J]. Redox Biol, 2022, 51: 102262.
- [14] Yan J, Li Z, Liang Y, et al. Fucoxanthin alleviated myocardial is-

- chemia and reperfusion injury through inhibition of ferroptosis via the NRF2 signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2023, 14(22): 10052-10068.
- [15] 王丽雯, 刘惠美, 李兰芳, 等. 铁死亡与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(2): 155-163.
- Wang L W, Liu H M, Li L F, et al. Ferroptosis and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(2): 155-163.
- [16] Sun D, Wang L, Wu Y, et al. Lipid metabolism in ferroptosis: mechanistic insights and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1545339.
- [17] Zuberi S, Rafi H, Hussain A, et al. Upregulation of Nrf2 in myocardial infarction and ischemia-reperfusion injury of the heart[J]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0299503.
- [18] 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.
- [19] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675.
- [20] 王琼, 冯安妮, 牙侯弟, 等. 巨噬细胞铁死亡与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(3): 257-262.
- Wang Q, Feng A N, Ya H D, et al. Macrophage ferroptosis and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(3): 257-262.
- [21] Wang C, Chen S, Guo H, et al. Forsythoside a mitigates alzheimer's-like pathology by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via Nrf2/GPX4 axis activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2075-2090.
- [22] Jin B, Zhang Z, Zhang Y, et al. Ferroptosis and myocardial ischemia-reperfusion: mechanistic insights and new therapeutic perspectives[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1482986.
- [23] Carnicer R, Duglan D, Zibera K, et al. BH4 increases nNOS activity and preserves left ventricular function in diabetes[J]. *Circ Res*, 2021, 128(5): 585-601.
- [24] Feng Y, Feng Y, Gu L, et al. The critical role of tetrahydrobiopterin (BH4) metabolism in modulating radiosensitivity: BH4/NOS axis as an angel or a devil[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 720632.
- [25] Kraft V A N, Bezjian C T, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/ tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [26] Hu Q, Wei W, Wu D, et al. Blockade of GCH1/BH4 axis activates ferritinophagy to mitigate the resistance of colorectal cancer to Erastin-induced ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 810327.
- [27] Chuaiphichai S, Chu S M, Carnicer R, et al. Endothelial cell-specific roles for tetrahydrobiopterin in myocardial function, cardiac hypertrophy, and response to myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 324(4): H430-H442.
- [28] Singh N, Baby D, Rajguru J P, et al. Inflammation and cancer [J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121-126.
- [29] Leuti A, Fazio D, Fava M, et al. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 133-169.
- [30] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 76-89.
- [31] 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.
- [32] Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110108.
- [33] Chen Y, Ye X, Escames G, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 51.
- [34] Li S, Sun Y, Song M, et al. NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(23): e146852.
- [35] Yeung Y T, Aziz F, Guerrero-Castilla A, et al. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(14): 1449-1484.
- [36] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [37] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF-kB: at the borders of autoimmunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 716469.
- [38] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF-kB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [39] Tang D, Yao Y, Xiang X, et al. JNK in inflammation and lipid metabolism regulation in atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 164: 115307.
- [40] Leonard W J, O'shea J J. Jaks and STATs: biological implications [J]. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16: 293-322.
- [41] Hu Q, Bian Q, Rong D, et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1110765.
- [42] Schwartz D M, Bonelli M, Gadina M, et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 25-36.
- [43] Villarino A V, Kanno Y, Ferdinand J R, et al. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease [J]. *J Immunol*, 2015, 194(1): 21-27.
- [44] Yan M, Sun Z, Zhang S, et al. SOCS modulates JAK-STAT pathway as a novel target to mediate the occurrence of neuroinflammation: molecular details and treatment options [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 213: 110988.
- [45] Ren W, Zhao L, Sun Y, et al. HMGB1 and Toll-like receptors: potential therapeutic targets in autoimmune diseases [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 117.
- [46] Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload [J]. *Circulation*, 2023, 147(4): 338-355.
- [47] Wang Y, Wang W, Yang H, et al. Intraperitoneal injection of 4-hydroxynonenal (4-HNE), a lipid peroxidation product, exacerbates colonic inflammation through activation of Toll-like receptor 4 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 237-242.
- [48] Xu Y, Liu Y, Li K, et al. COX-2/PGE2 pathway inhibits the fer-

- roptosis induced by cerebral ischemia reperfusion[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1619-1631.
- [49] Chen A, Huang H, Fang S, et al. ROS: a “booster” for chronic inflammation and tumor metastasis[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(6): 189175.
- [50] 李世龙, 王 贺, 曹英杰. NF- κ B 信号通路介导巨噬细胞参与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(4): 139-146.
- Li S L, Wang H, Cao Y J. Research progress on the involvement of macrophages in myocardial ischemia reperfusion injury mediated by NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(4): 139-146.
- [51] Shen C, Wei Y, Kang W, et al. Persistent ferroptosis modulates cardiac remodeling and M2 macrophage polarization, which can be mitigated by astaxanthin during myocardial infarction recovery[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2025, 25(1): 58-73.
- [52] Luo M, Zhao F, Cheng H, et al. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1352946.
- [53] Zhu B, Sun C, Luo D, et al. Coptisine improves liver inflammation in sepsis by regulating STAT1/IRF1/GPX4 signaling-mediated kupffer cells ferroptosis[J]. *Phytother Res*, 2025, 39(9): 4308-4326.
- [54] Morris G, Walker A J, Berk M, et al. Cell death pathways: a novel therapeutic approach for neuroscientists[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 5767-5786.
- [55] Zhao Y, Zhao J, Ma H, et al. High hepcidin levels promote abnormal iron metabolism and ferroptosis in chronic atrophic gastritis[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2338.
- [56] Davaanyam D, Lee H, Seol S I, et al. HMGB1 induces hepcidin upregulation in astrocytes and causes an acute iron surge and subsequent ferroptosis in the postischemic brain[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11): 2402-2416.
- [57] Wang Y F, Feng J Y, Zhao L N, et al. Aspirin triggers ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells through restricting NF- κ B p65-activated SLC7A11 transcription[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8): 1712-1724.
- [58] Sun Y, Huang D, Li J, et al. Inhibition of STAT3-NF- κ B pathway facilitates SSPH I-induced ferroptosis in HepG2 cells[J]. *Med Oncol*, 2024, 41(7): 184.
- [59] Jung B K, Park Y, Yoon B, et al. Reduced secretion of LCN2 (lipocalin 2) from reactive astrocytes through autophagic and proteasomal regulation alleviates inflammatory stress and neuronal damage[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2296-2317.
- [60] Xiao X, Yeoh B S, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: an emerging player in iron homeostasis and inflammation[J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 103-130.
- [61] Liu L, Zhang Y, Xu D, et al. Overexpression of USP8 inhibits inflammation and ferroptosis in chronic obstructive pulmonary disease by regulating the OTUB1/SLC7A11 signaling pathway [J]. *Allergol Immunopathol*, 2024, 52(4): 60-67.
- [62] Chen Y, He W, Wei H, et al. Srs11-92, a ferrostatin-1 analog, improves oxidative stress and neuroinflammation via Nrf2 signal following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(6): 1667-1677.
- [63] Martin-Sanchez D, Ruiz-Andres O, Poveda J, et al. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 218-229.
- [64] Zhu K, Fan R, Cao Y, et al. Glycyrrhizin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by suppressing inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via the HMGB1-TLR4-GPX4 pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 435(1): 113912.
- [65] Shahcheraghi S H, Salemi F, Small S, et al. Resveratrol regulates inflammation and improves oxidative stress via Nrf2 signaling pathway: therapeutic and biotechnological prospects [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(4): 1590-1605.
- [66] Jin Q, Liu T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317.
- [67] Wang X, Shen T, Lian J, et al. Resveratrol reduces ROS-induced ferroptosis by activating SIRT3 and compensating the GSH/GPX4 pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29: 137.
- [68] Hu F, Hu T, He A, et al. Puerarin protects myocardium from ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through downregulation of VDAC1[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(24): e70313.
- (此文编辑 许雪梅)