

DOI: 10.13376/j.cbls/2019109

文章编号: 1004-0374(2019)09-0886-08

铁死亡及其在心脑血管疾病中的研究进展

王梅芳, 李德冠*

(中国医学科学院&北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192)

摘要: 铁死亡是一种程序性细胞死亡方式, 其发生伴随铁依赖性脂质活性氧的积累和质膜多不饱和脂肪酸的消耗, 涉及脂质代谢、氨基酸代谢和铁代谢三个过程。心脑血管疾病严重危害人类健康, 是心脏血管和脑血管疾病的综合, 铁死亡在其发病过程中发挥了至关重要的作用。现主要围绕铁死亡的机制及其在心脏血管和脑血管疾病中的影响等相关问题进行综述, 从而为相关疾病的防治提供参考。

关键词: 铁死亡; 脂质过氧化; 铁代谢; 心血管疾病; 脑血管障碍

中图分类号: Q255; R543 **文献标志码:** A

Research progress of ferroptosis in cardiovascular and cerebrovascular diseases

WANG Mei-Fang, LI De-Guan*

(Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medicine Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: Ferroptosis is a kind of programmed cell death, which is accompanied by the accumulation of iron-dependent lipid and reactive oxygen species and the consumption of plasma membrane polyunsaturated fatty acids, involving lipid metabolism, amino acid metabolism and iron metabolism. Cardiovascular and cerebrovascular diseases are a serious threat to human health and are a combination of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Ferroptosis plays a vital role in their pathogenesis. This article focuses on the mechanism of ferroptosis and its effects in cardiovascular and cerebrovascular diseases, in order to provide a reference for the prevention and treatment of related diseases.

Key words: ferroptosis; lipid peroxidation; iron metabolism; cardiovascular disease; cerebrovascular disease

心脑血管疾病是以高血压、血脂异常、糖尿病和动脉粥样硬化等为主要危险因素的疾病, 以血管异常为诱因, 心脏和脑的异常为主要表现^[1]。据世界卫生组织 (WHO) 公开数据, 世界每年约有 1 790 万人死于心血管疾病, 占全球死亡总数的 31%, 是全球第一死因, 其中 85% 的人死于心脏病和卒中, 因此心脑血管疾病严重危害着人类健康。WHO 在 2014 年全球非传染性疾病现状报告中提出, 到 2025 年, 心血管疾病的总死亡率要相对降低 25%^[2], 因此研究心脑血管疾病的发病机制, 寻找疾病的治疗靶标是亟待解决的问题。目前研究发现, 铁稳态失衡、氧化应激、炎症反应、能量代谢障碍、线粒体损伤等均在心脑血管疾病的发生中发挥了重要作

用。本文将主要描述涉及铁稳态失衡和氧化应激的铁死亡的机制及其在心脑血管疾病中的研究进展, 为心脑血管疾病的治疗提供新的思路。

1 铁死亡

铁死亡这一现象于 2003 年由 Sonam 等^[3]首次发现, 由 Dixon 等^[4]于 2012 年首次命名。铁死亡是一种调节性细胞坏死方式^[4], 故又名铁坏死, 具有不同于凋亡、自噬的特征。在形态学上, 其伴随

收稿日期: 2019-03-18; 修回日期: 2019-07-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573094); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-3-019)

*通信作者: E-mail: ldguan@163.com

质膜起泡、线粒体皱缩、嵴减少或消失和膜密度增加^[4]; 在生化上, 其伴随铁和自由基的聚集以及谷胱甘肽的耗竭, 其发生过程可被亲脂性抗氧化剂、铁螯合剂抑制, 但不可被凋亡、坏死和自噬等抑制剂所抑制^[5], 故为一种新型程序性细胞死亡方式。

2 铁死亡的机制

铁死亡的发生涉及脂质代谢、氨基酸代谢和铁代谢三个方面, 源于细胞膜磷脂氧化代谢障碍, 当脂质氢过氧化物积累至谷胱甘肽过氧化物酶还原原限时, 铁离子介导的 Fenton 反应即会催化其产生脂质自由基, 并在细胞内大量积累导致细胞死亡。

2.1 脂质代谢途径

含多不饱和脂肪酸的磷脂 (poly-unsaturated fatty acid-phosphatidyl ethanolamine, PUFA-PE) 是最容易发生过氧化化的脂质^[6], 也是驱使细胞进入铁死亡的关键磷脂, 脂质代谢涉及 PUFA-PE 的合成和过氧化两个步骤。

PUFA-PE 的合成以细胞膜脂质 PUFA 为原料, 其中主要是花生四烯酸和肾上腺酸, PUFA 首先在酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 的作用下酰基化, 生成 PUFA 酰基辅酶 A; 再在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 的作用下酯化, 与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE) 反应, 生成 PUFA-PE^[7-9]。PUFA-PE 的过氧化主要发生在质膜和内质网上, 可通过非酶促反应或主要由脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 介导的酶促反应完成^[10-11], 最终形成脂质氢过氧化物。

脂质代谢通路的关键调节点在于 ACSL4 和 LOX。研究表明, 乳腺癌细胞中 *ACSL4* 基因表达水平很高, 当敲除 *ACSL4* 基因后会降低 PUFA-PE 的生成, 从而抑制 RSL3 诱导的铁死亡发生^[12]。诸如罗格列酮、吡格列酮和曲格列酮等噻唑烷二酮类物质可有效抑制 ACSL4 的作用, 从而保护细胞免受铁死亡威胁。Liu 等^[13]发现 5-LOX 抑制剂 zileuton 可抑制 erastin 和谷氨酸诱导的 HT22 神经元细胞铁死亡, 并且这种抑制作用呈剂量依赖性。此外, 铁死亡的典型抑制剂 liproxstatin 1 (Lip-1)、ferrostatin 1 (Fer-1) 均可通过抑制 LOX 的活性抑制细胞铁死亡的发生。

2.2 氨基酸代谢途径

还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 具有强还原性, 可将细胞代谢产生的有害脂质氢过氧化物还

原为无害的脂质醇, 是决定细胞是否发生铁死亡的关键, 而氨基酸代谢涉及 GSH 的合成和消耗两个过程。

GSH 的合成有多种途径。首先, GSH 可通过谷胱甘肽还原酶的还原作用进行少量补给, 同时伴随还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH); 第二, GSH 可通过细胞内半胱氨酸 (L-cysteine, L-Cys)、谷氨酸 (glutamate, Glu) 和甘氨酸 (glycine, Gly) 在酶的催化作用下合成进行大量补给^[9,14]。其中合成所需的半胱氨酸来源于甲硫氨酸硫转移途径的生物合成或外源胱氨酸的转化^[9]; 胱氨酸由 SLC3A2 和 SLC7A11 组成的谷氨酸胱氨酸转运受体 (glutamate cystine antiporter, system X_c⁻) 进行转运^[15], 被从胞外运输至胞内; 合成所需的谷氨酸来源于谷氨酰胺在谷氨酰胺酶 2 (glutaminase 2, GLS2) 作用下的转化^[16], 而谷氨酰胺由 SLC38A1 和 SLC1A5 组成的转运受体进行转运^[17], 被从胞外运输到胞内。

GSH 的消耗主要用于消除细胞代谢产生的有害脂质氢过氧化物, 在将脂质氢过氧化物还原为无害的脂质醇的同时^[18], GSH 被氧化为氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG), 而这一过程必须在谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidases, GPXs) 的活性中心硒代半胱氨酸的催化下才能得以完成^[9]。

目前对氨基酸代谢通路的调节点的研究主要集中在半胱氨酸和 GPX4 上。半胱氨酸可通过两种途径获得, 对于胱氨酸转化途径的研究大多集中在 SLC7A11 调节上。研究发现, 在 HT-1080 人纤维肉瘤细胞中, 敲除 *SLC7A11* 基因会增强细胞对铁死亡的敏感性, 而过表达会增强细胞对铁死亡的耐受性^[4]。抑癌基因 P53 可通过下调 SLC7A11 的表达导致细胞铁死亡, 核因子 NF-E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 可通过 Nrf2-keap1 通路增加 system X_c⁻ 的表达增强细胞对铁死亡的耐受性^[19]。对于硫转移途径的研究大多集中在半胱氨酸-tRNA 合成酶 (cysteinyl-tRNA synthetase, CARS) 上, CARS 的敲低可激活转硫途径, 增加细胞内半胱氨酸的合成, 从而抑制 erastin 诱导的铁死亡^[20]。细胞中主要发挥作用的 GPXs 是 GPX4。Friedmann Angeli 等^[21]发现, *GPX4* 基因敲除会诱导小鼠急性肾功能衰竭, 以及肾小管铁死亡。铁死亡典型诱导剂 RSL3、ML162 等可直接作用于 GPX4, 从而抑制 GPX4 的功能,

导致脂质过氧化物的积累,促进铁死亡的发生^[22-23]。此外,补硒可增加GPX4活性中心硒代半胱氨酸的数量,从而增强GPX4的还原能力,抑制细胞铁死亡。

2.3 铁代谢途径

铁是一种很重要的微量元素,机体铁代谢涉及铁的吸收和储存两个步骤。

人体主要通过外源食物补充机体铁损失。食物中的铁主要以植物中的非血红素 Fe^{3+} 和动物中的血红素 Fe^{2+} 的形式存在。非血红素铁通过细胞色素B还原为 Fe^{2+} ,再在二价金属离子转运体(divalent metal-ion transporter-1, DMT1)的作用下将 Fe^{2+} 转运至小肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)^[24],而血红素铁可直接被IEC吸收。IEC中的铁可在膜铁转运蛋白(ferroportin 1, FPN1)的作用下转出细胞,被铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)、膜铁转运蛋白辅助蛋白(hephaestin, HP)氧化为 Fe^{3+} ,与转铁蛋白(transferrin, TF)结合成 TF-Fe^{3+} 复合物而在血液中循环^[25]。

人类男性体内铁的平均含量约为4 g,其中在红细胞中约有2.3 g,其余的存在于外周组织中,以铁蛋白、铁硫簇的形式储存在细胞内,还有一部分储存于不稳定铁池,其大小因细胞类型而异^[26]。血液中循环运输的 TF-Fe^{3+} 复合物可与组织细胞膜蛋白转铁蛋白受体(transferrin receptor 1, TFR1)结合而被内吞入细胞成为内含体,内含体的 Fe^{3+} 可被前列腺六跨膜表皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} ,在DMT1或锌铁转运蛋白(Zrt-Irt like proteins, ZIPs)的作用下进入细胞质。一部分 Fe^{2+} 与铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)结合被氧化为 Fe^{3+} ,再与铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)结合形成铁蛋白复合物储存在细胞中。另一部分 Fe^{2+} 在细胞质中形成自由铁池^[27]。一方面 Fe^{2+} 与多聚(rc)结合蛋白(poly(rc) binding protein, PCBP)结合,其中结合最多的是PCBP1和PCBP2;PCBP1可与 Fe^{2+} 结合,并在PCBP2的辅助下与蛋白质结合,生成铁蛋白、非血红素铁酶等^[28]。另一方面 Fe^{2+} 与GSH的半胱氨酸残基结合,保证 Fe^{2+} 的稳定性^[29]。细胞内多余的 Fe^{2+} 可被FPN1转运出胞继续参与血液运输。

目前研究较多的铁代谢通路调节点有TFR1和铁蛋白。研究表明,下调细胞TFR1的表达可抑制erastin诱导的细胞铁死亡^[30],铁调节蛋白(iron regulatory protein, IRP)、缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)可通过增强TFR1的表达,使细胞摄铁增多,从而增强细胞对铁死亡的敏感

性^[31-32]。相反,热休克蛋白B1(heat shock protein B1, HSPB1)可抑制TFR1的表达,从而降低细胞内铁含量,利于细胞对铁死亡的耐受^[33]。铁蛋白由FTH1、FTL和 Fe^{3+} 等组成,Gammella等^[34]研究发现,铁反应原件结合蛋白2(iron response element binding protein 2, IREB2)可抑制FTL、FTH1的表达,从而增强细胞对铁死亡的敏感性;此外,铁死亡过程一旦被激活,即会诱导铁自噬反应,在核受体辅激活因子(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导下,将铁蛋白递送至溶酶体内降解,从而导致细胞内自由铁增多,进一步促进铁死亡^[35]。

2.4 三条途径间的联系(图1)

正常情况下,细胞代谢产生的脂质氢过氧化物可被GPXs还原为脂质醇,从而避免对细胞的氧化损伤^[18]。但是当细胞脂质代谢发生障碍,生成的脂质氢过氧化物过多时,就会导致GPXs耗竭,过量的脂质氢过氧化物在 Fe^{2+} 介导的Fenton反应作用下生成脂质自由基^[29],脂质自由基可进一步与多不饱和脂肪酸反应,从而导致脂质过氧化增强。强烈的脂质过氧化反应一方面改变了细胞膜的理化性质,使细胞膜变薄,导致细胞内氧化剂进入增加^[36],同时细胞膜上形成蛋白质孔,导致细胞内离子平衡被打破^[37];另一方面细胞内脂质自由基大量沉积,脂质过氧化的下游产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)等^[38]继续反应,进一步破坏细胞氧化平衡,最终导致细胞发生铁依赖性的脂质过氧化死亡。

3 铁死亡与心脑血管危险因素

心脑血管疾病是以血管异常为诱因,以动脉粥样硬化为病理基础的疾病,高血压、血脂异常、糖尿病等均会增加心脑血管疾病的发病率。目前尚无直接证据证明铁死亡参与了动脉粥样硬化的致病过程,但相关研究表明,动脉斑块的形成与血管内皮细胞的脂质过氧化、铁沉积及其损伤后的脂质沉积、微血管生成等有关。此外,Guo等^[39]发现,GPX4的过表达可抑制ApoE^{-/-}小鼠中的斑块形成;Sakai等^[40]发现,GPX4缺失可诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)死亡,并且可被铁死亡特异性抑制剂Fer-1改善。因此,铁死亡很有可能参与了动脉粥样硬化的发生。

4 铁死亡与心血管疾病

心血管疾病是心脏和血管疾病的统称,以血管

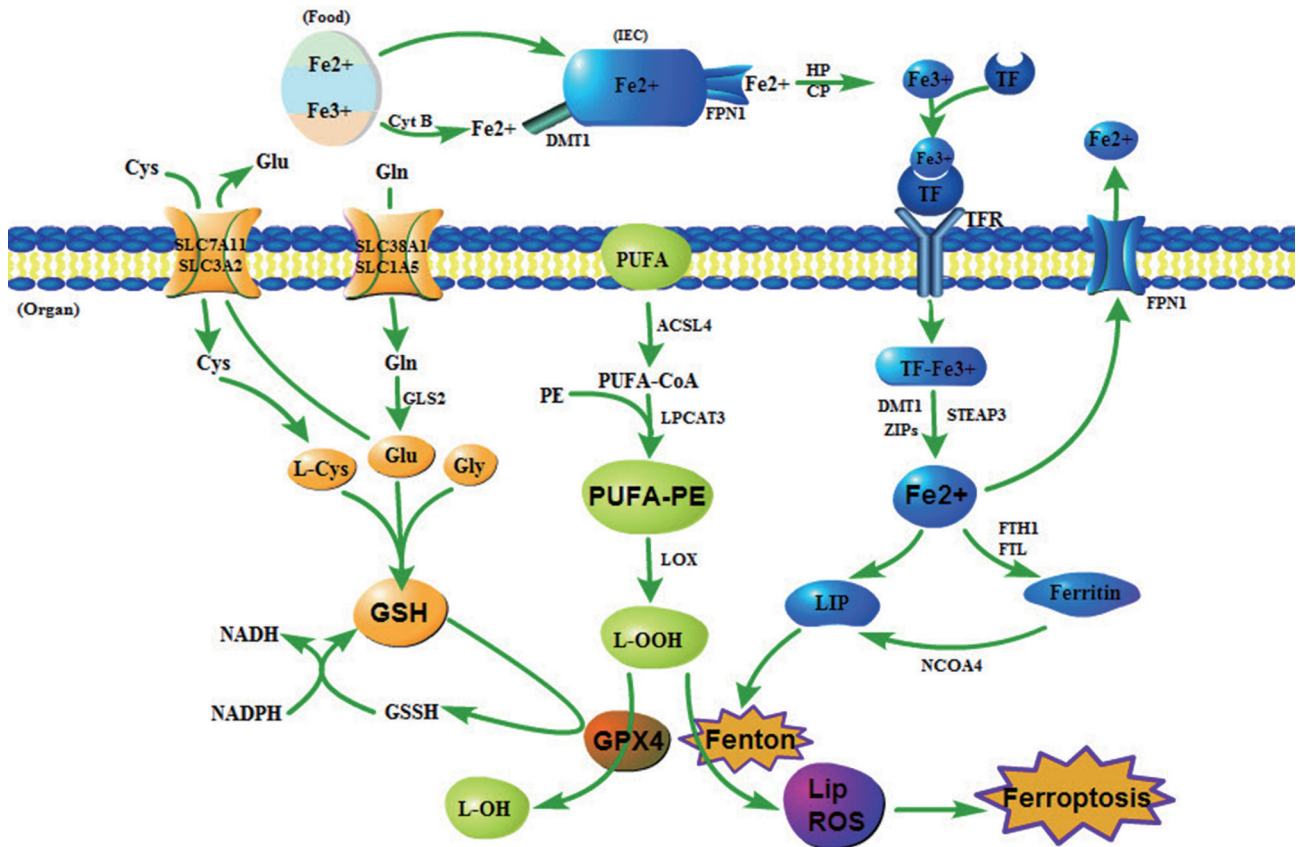


图1 铁死亡信号通路

异常为起始表现, 心力衰竭为发病的最后阶段, 而终末分化的心肌细胞死亡是导致疾病的根本原因之一。长期以来, 半胱氨酸蛋白酶依赖的细胞凋亡被认为是心肌细胞死亡的主要形式, 但目前有研究证明铁死亡在心血管疾病的发生中也发挥着重要作用。

心肌梗死是心肌细胞死亡、心室重塑和心力衰竭的根本原因^[41]。Baba等^[42]研究表明, 铁死亡是心肌梗死区细胞死亡的重要原因, mTOR可通过调节ROS和铁的代谢来抑制成年小鼠心肌细胞的铁死亡过程。

心肌缺血再灌注会诱发继发性心肌细胞死亡, 是一种更为常见的心肌受损形式。研究表明, 大鼠心脏经缺血再灌注或心肌细胞低氧复氧处理后伴随铁死亡标志蛋白ACSL4表达水平的升高, 并可通过去铁胺螯合铁或抑制谷氨酰胺代谢来抑制铁死亡的发生^[16,43]。Li等^[44]研究发现, 在心脏移植或心脏冠状动脉闭塞导致的再灌注损伤中, 心肌细胞会发生铁死亡并释放炎症介质, 激活TLR4/TRIF/I型IFN炎症信号通路, 促进中性粒细胞与冠状动脉内皮细胞的黏附募集, 加重心脏损伤; 使用铁死亡抑制剂Fer-1后, 可降低移植心脏中心肌细胞的PE水

平, 减少心肌细胞铁死亡, 缩小冠状动脉结扎诱导的心脏梗死面积, 改善左室收缩功能并减少左室重构。

心力衰竭是心血管疾病的最后阶段, 以心肌细胞死亡为主要特征。Liu等^[45]研究表明, 在压力超负荷介导的心力衰竭大鼠模型中伴随铁死亡的发生, 葛根素可通过诱导铁蛋白FTH1和GPX4的生成以及降低ROS、NOX4的产生来抑制心肌细胞的铁死亡过程, 改善大鼠模型的心脏功能。Fang等^[46]和Koleini等^[47]研究发现, 铁死亡在多柔比星诱导的心力衰竭中起关键作用。多柔比星可诱导细胞内氧化脂质的积累, 同时通过Nrf2上调血红素加氧酶1的表达, 导致心脏血红素降解, 游离铁释放, 从而使终末分化的心肌细胞发生铁死亡而导致心力衰竭。

心肌病是一种心脏功能进行性障碍的病变。Schaer等^[48]发现地中海贫血患者中心肌病的发病率会升高, 这是由于地中海贫血患者需依靠反复输血来维持生命, 而反复输血会导致血铁含量升高, 当超过主要储铁器官肝脏的承受能力时, 铁会渗透到心脏和内分泌器官, 造成心脏衰竭和心律失常^[49]。

Lapenna 等^[50]研究表明,老年兔心脏中的低氧分子量铁 (low oxygen molecular weight iron, LMWI)、脂质和蛋白质的氧化水平均高于成年兔水平,而铁死亡正是以铁催化的 LMWI 负荷和氧化应激状态改变为特征,因此铁死亡很可能是心脏功能障碍期间细胞死亡的潜在机制。

5 铁死亡与脑血管疾病

脑血管疾病是由于颅内血液循环障碍而导致的脑组织出血或缺血性意外。创伤性脑出血和出血性脑卒中是脑组织出血意外的典型病症,缺血性脑组织意外可分为短暂性脑缺血和脑梗死。目前已有很多研究证实铁死亡参与脑血管疾病的致病过程,而这些研究主要集中在出血性和缺血性卒中及创伤性脑出血领域。

5.1 铁死亡与出血性脑损伤

出血性脑卒中 (intracerebral hemorrhage, ICH) 发病率相对较低,但发病后只有 60% 的患者可存活 1 个月以上,大多数幸存者身患残疾,仅 12%~39% 的人可恢复自主活动^[51-52]。Li 等^[53-54]首次证明铁死亡发生在胶质酶诱导的 ICH 小鼠模型中,并通过透射电子显微镜在血肿边缘 1 mm 范围内的神经元中观察到铁死亡。目前,铁死亡的铁代谢、氨基酸代谢和脂质代谢三条通路均有研究证实参与了 ICH 的损伤过程。首先,铁死亡中的铁代谢通路发挥了重要作用,ICH 的发生是由于脑内血管破裂,从而使血液渗入周围的脑组织^[54],血液中的红细胞吞噬或裂解,血红蛋白释放^[53],从而导致铁毒性^[55-57],造成 ICH 的二次损伤。Zille 等^[58]发现,血红素和血红蛋白可诱导原代皮质神经元发生铁死亡,并且诸如 Fer-1 等铁死亡抑制剂可消除诱导的神经元死亡。Li 等^[53]发现 Fer-1 可预防血红蛋白诱导的器官型海马切片发生神经元死亡,并降低铁沉积。Chang 等^[59]发现表儿茶素可通过调控诸如 *IREB2* 等铁死亡相关基因,对脑出血小鼠发挥神经保护作用。Speer 等^[60]发现,铁螯合剂可通过调节缺氧诱导因子脯氨酸羟化酶 1 而抑制铁死亡,从而发挥脑出血时的神经保护作用。除对铁代谢的调控可发挥神经保护作用外,对氨基酸、脂质代谢的调控也可发挥同样的作用。Zhang 等^[61]发现 ICH 后 24 h,脑组织中 GPX4 蛋白水平降低,通过 Fer-1 阻断铁死亡可改善脑损伤,因此 GPX4 可能通过介导铁死亡参与大鼠脑出血的继发性脑损伤,增加 GPX4 的表达可减轻 ICH 诱导的脑损伤。Karuppagounder

等^[62]研究发现 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl-L-cysteine, NAC) 可诱导 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, ALOX5) 的表达降低,从而减少有毒脂质的产生,抑制血红素诱导的小鼠 ICH 模型发生铁死亡;同时他们还发现, NAC 可增加半胱氨酸水平,增加 Xc⁻ 转运蛋白的活性,这也可以抑制铁死亡的发生,改善 ICH 小鼠预后。

创伤性脑出血 (traumatic brain injury, TBI) 是由于外力作用于颅脑部而导致脑血管破裂,血液流入脑组织,从而使颅脑部血肿所致,具有高死亡率和高致残率^[63]。Xie 等^[64]和 Kenny 等^[65]发现,铁死亡参与了 TBI 的损伤过程, TBI 的发生会导致铁沉积, GPXs 活性降低和 ROS 的积累;使用黄芩素和脑室注射 Fer-1 均可显著减轻组织损伤,改善大脑的认知功能。

5.2 铁死亡与缺血性脑损伤

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, AIS) 发病率极高,约占卒中发病的 87%^[66],但是目前对其与铁死亡的研究很少。Tuo 等^[67]于 2017 年研究发现,12 月龄的 *Tau* 基因敲除小鼠脑铁沉积,对小鼠进行大脑中动脉阻塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 手术后发现,脑铁沉积加重了手术所致的脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI);但对小鼠鼻腔注射铁死亡特异性抑制剂 liproxstatin-1 后,显著减轻了 MCAO 诱导的认知功能缺陷,14 d 后脑梗死面积显著减少;对小鼠鼻腔注射铁死亡特异性抑制剂 ferrostatin-1 后,也显著减轻了神经功能损伤,由此说明铁死亡加重了脑缺血再灌注损伤。Cui 等^[68]和 Karatas 等^[69]发现缺血性脑卒中后脂氧合酶过表达,当给予脂氧合酶抑制剂治疗后, AIS 脑损伤明显受到保护。Turkmen 等^[70]发现 NAC 可预防 AIS 引起的神经元损伤, Karuppagounder 等^[62]发现 NAC 可通过诱导 ALOX5 表达降低来抑制小鼠 ICH 后铁死亡的发生,从而发挥保护作用,那 NAC 是否也通过类似的机制在 AIS 后发挥保护作用还需进一步研究。

6 问题与展望

目前对于铁死亡的研究仍处于初始阶段,尚有很多问题需要解决。首先,铁死亡作用过程复杂,涉及铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢过程的多种基因表达调控,目前已初步揭示了铁死亡分子机制,但仍需进一步探讨其他潜在的分子机制,比如除芬顿反应外是否还存在其他机制介导脂质过氧化反

应。其次, Xie 等^[64]通过向脑室损伤区靶向注射 Fer-1, 显著改善了 TBI 后的组织损伤, 但是目前对于铁死亡与心脑血管疾病的相关研究大多只是揭示现象, 对铁死亡在疾病发生中的具体机制、发生在病灶器官的区域以及疾病发生的阶段尚需进一步研究, 从而有助于精准治疗。最后, 目前已发现青蒿素、黄芩素、葛根素、糙米等可抑制铁死亡作用, 然而其作用机制尚不清楚, 是否存在更多的中药发挥抗铁死亡作用还需进一步探索。总之, 铁死亡作为一种新的细胞死亡方式, 在心脑血管疾病中发挥着重要作用, 然而其机制及干预措施尚需更加深入的探究, 为包括心脑血管疾病在内的众多疾病带来新的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要. 中国循环杂志, 2019, 34: 209-20
- [2] Shanthi M, Stephen D, Bo N. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*, 2015, 46: e121-2
- [3] Sonam D, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*, 2003, 3: 285-96
- [4] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060-72
- [5] 康传杰, 张相彤, 马威. 细胞铁死亡发生与调控机制的研究进展. 中国病理生理杂志, 2017, 33: 567-71
- [6] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003, 300: 1439-43
- [7] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 91-8
- [8] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 81-90
- [9] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017, 171: 273-85
- [10] 周文博, 孔晨飞, 秦高伟, 等. 铁死亡发生机制的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2018, 45: 16-22
- [11] Feng H, Stockwell BR. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? *PLoS Biol*, 2018, 16: e2006203
- [12] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478: 1338-43
- [13] Liu Y, Wang W, Li Y, et al. The 5-lipoxygenase inhibitor zileuton confers neuroprotection against glutamate oxidative damage by inhibiting ferroptosis. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38: 1234-9
- [14] McBean GJ. The transsulfuration pathway: a source of cysteine for glutathione in astrocytes. *Amino Acids*, 2012, 42: 199-205
- [15] Lin CH, Lin PP, Lin CY, et al. Decreased mRNA expression for the two subunits of system X_c⁻, SLC3A2 and SLC7A11, in WBC in patients with schizophrenia: evidence in support of the hypo-glutamatergic hypothesis of schizophrenia. *Psychiatr Res*, 2015, 72: 58
- [16] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell*, 2015, 59: 298-308
- [17] McGivan JD, Bungard CI. The transport of glutamine into mammalian cells. *Front Biosci*, 2007, 12: 874-82
- [18] Thomas JP, Geiger PG, Maiorino M, et al. Enzymatic reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides in artificial bilayers and lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1045: 252-60
- [19] Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis*, 2017, 6: e371
- [20] Hayano M, Yang WS, Corn CK, et al. Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 270-8
- [21] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 1180-91
- [22] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156: 317-31
- [23] Hu CL, Nydes M, Shanley KL, et al. Reduced expression of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase-4 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurochem*, 2019, 148: 426-39
- [24] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823: 1434-43
- [25] 兰斌, 龚盛强, 成绍武, 等. 铁死亡的机制及其在相关疾病中的意义. 基础医学与临床, 2018, 9: 1337-41
- [26] Lakhal-Littleton S. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 234-7
- [27] 余贵泉, 刘剑. 可变铁池: 细胞氧化应激损伤与心血管疾病. 国际心血管病杂志, 2015, 42: 29-32
- [28] Stoyanovsky DA, Tyurina YY, Shrivastava I, et al. Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: regulated enzymatic or random free radical reaction? *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 153-61
- [29] Liochev SI. The mechanism of "Fenton-like" reactions and their importance for biological systems. *A biologist's view. Met Ions Biol Syst*, Vol 36, 1999, 36: 1-39
- [30] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*, 2008, 15: 234-45

- [31] Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 342-55
- [32] Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 118-29
- [33] Gao M, Monian P, Jiang X. Metabolism and iron signaling in ferroptotic cell death. *Oncotarget*, 2015, 6: 35145-6
- [34] Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, et al. Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 230182
- [35] Gao H, Bai Y, Jia Y, et al. Ferroptosis is a lysosomal cell death process. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 1550-6
- [36] Agmon E, Solon J, Bassereau P, et al. Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties. *Sci Rep*, 2018, 8: 5155
- [37] Magtanong L, Ko PJ, Dixon SJ. Emerging roles for lipids in non-apoptotic cell death. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1099-109
- [38] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438
- [39] Guo Z, Ran Q, Roberts LJ, et al. Suppression of atherosclerosis by overexpression of glutathione peroxidase-4 in apolipoprotein E-deficient mice. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44: 343-52
- [40] Sakai O, Yasuzawa T, Sumikawa Y, et al. Role of GPx4 in human vascular endothelial cells, and the compensatory activity of brown rice on GPx4 ablation condition. *Pathophysiology*, 2017, 24: 9-15
- [41] Zhu H, Sun A. Programmed necrosis in heart disease: Molecular mechanisms and clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116: 125-34
- [42] Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314: H659-68
- [43] 彭军. 铁坏死: 缺血/再灌注后心肌细胞死亡的一种新方式. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26: 757-60
- [44] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation. *J Clin Invest*, 2019, 130: 2293-304
- [45] Liu B, Zhao C, Li H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497: 233-40
- [46] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 2672-80
- [47] Koleini N, Nickel BE, Edel AL, et al. Oxidized phospholipids in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Chem Biol Interact*, 2019, 303: 35-9
- [48] Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood*, 2013, 121: 1276-84
- [49] Berdoukas V, Coates TD, Cabantchik ZI. Iron and oxidative stress in cardiomyopathy in thalassemia. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88: 3-9
- [50] Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, et al. Iron status and oxidative stress in the aged rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114: 328-33
- [51] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-69
- [52] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 167-76
- [53] Li Q, Han X, Lan X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain. *JCI Insight*, 2017, 2: e90777
- [54] Li Q, Weiland A, Chen X, et al. Ultrastructural characteristics of neuronal death and white matter injury in mouse brain tissues after intracerebral hemorrhage: coexistence of ferroptosis, autophagy, and necrosis. *Front Neurol*, 2018, 9: 581
- [55] Wu H, Wu T, Xu X, et al. Iron toxicity in mice with collagenase-induced intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31: 1243-50
- [56] Wu H, Wu T, Li M, et al. Efficacy of the lipid-soluble iron chelator 2,2'-dipyridyl against hemorrhagic brain injury. *Neurobiol Dis*, 2012, 45: 388-94
- [57] Li Q, Wan J, Lan X, et al. Neuroprotection of brain-permeable iron chelator VK-28 against intracerebral hemorrhage in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37: 3110-23
- [58] Zille M, Karuppagounder SS, Chen Y, et al. Neuronal death after hemorrhagic stroke *in vitro* and *in vivo* shares features of ferroptosis and necroptosis. *Stroke*, 2017, 48: 1033-43
- [59] Chang CF, Cho S, Wang J. (-)-Epicatechin protects hemorrhagic brain via synergistic Nrf2 pathways. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1: 258-71
- [60] Speer RE, Karuppagounder SS, Basso M, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases as targets for neuroprotection by "antioxidant" metal chelators: From ferroptosis to stroke. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 26-36
- [61] Zhang Z, Wu Y, Yuan S, et al. Glutathione peroxidase 4 participates in secondary brain injury through mediating ferroptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res*, 2018, 1701: 112-25
- [62] Karuppagounder SS, Alin L, Chen Y, et al. N-acetylcysteine targets 5 lipoxygenase-derived, toxic lipids and can synergize with prostaglandin E to inhibit ferroptosis and improve outcomes following hemorrhagic stroke in mice. *Ann Neurol*, 2018, 84: 854-72
- [63] Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, et al. Guidelines for

- the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: update of the brain trauma foundation guidelines, executive summary. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20: 280-9
- [64] Xie BS, Wang YQ, Lin Y, et al. Inhibition of ferroptosis attenuates tissue damage and improves long-term outcomes after traumatic brain injury in mice. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25: 465-75
- [65] Kenny EM, Fidan E, Yang Q, et al. Ferroptosis contributes to neuronal death and functional outcome after traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2019, 47: 410-8
- [66] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135: e146-603
- [67] Tuo QZ, Lei P, Jackman KA, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 1520-30
- [68] Cui L, Zhang X, Yang R, et al. Baicalein is neuroprotective in rat MCAO model: role of 12/15-lipoxygenase, mitogen-activated protein kinase and cytosolic phospholipase A2. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 96: 469-75
- [69] Karatas H, Eun Jung J, Lo EH, et al. Inhibiting 12/15-lipoxygenase to treat acute stroke in permanent and tPA induced thrombolysis models. *Brain Res*, 2018, 1678: 123-8
- [70] Turkmen S, Cekic Gonenc O, Karaca Y, et al. The effect of ethyl pyruvate and N-acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury in an experimental model of ischemic stroke. *Am J Emerg Med*, 2016, 34: 1804-7