

铁死亡在心血管疾病中的研究进展

荣幸 夏琍群

【摘要】 铁死亡是由于二价铁过度累积、谷胱甘肽耗竭和脂质过氧化相互影响且级联放大而导致的铁依赖性非凋亡性细胞坏死。铁死亡在心脏缺血再灌注损伤、阿霉素心肌病、代谢性心肌病和心力衰竭等心血管疾病的发生发展中发挥着重要作用,有望成为心血管疾病治疗的新靶点。

【关键词】 心力衰竭;缺血再灌注损伤;铁死亡;铁代谢

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.007

近年来,多种形式的细胞死亡被证明与心血管疾病的发病有关^[1]。胱天蛋白酶(caspase)依赖的凋亡是首个被发现的调控细胞死亡的模式,是随后几十年中细胞死亡研究的主要内容。铁死亡不同于凋亡、坏死和自噬,是铁依赖性细胞死亡形式,其特征是脂质过氧化物过度积累导致细胞膜氧化损伤,最终引起细胞死亡^[2]。研究表明,铁死亡与心血管疾病存在密切联系,在缺血再灌注损伤、阿霉素心肌病、代谢性心肌病和心力衰竭的发生发展中起着重要作用,抑制铁死亡从而防止心肌细胞死亡可能成为心血管疾病的有效治疗策略。

1 铁死亡概述

铁死亡是由于二价铁过度累积、谷胱甘肽耗竭和脂质过氧化导致的一种铁依赖性非凋亡性细胞坏死^[3]。铁死亡最早于 2012 年被发现^[4],主要机制是膜脂修复酶——谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 失效,造成膜脂上活性氧(ROS)积累,而这一积累过程需要铁离子的参与。多种小分子(如 Ras 选择性致死小分子 erastin、亚砷肝)和多种药物(如柳氮磺胺吡啶、索拉非尼和青蒿琥酯)均可诱导铁死亡^[5]。铁死亡可由铁过载或 GPX4 失活启动,GPX4 是防止过氧化的主要内源性机制,可抑制复杂脂质(如磷脂和胆固醇)的过氧化反应^[6]。GPX4 失活时,激活 GPX4 可以抑制铁死亡。铁代谢和 GPX4 活性是调节铁死亡敏感性的主要途径。发生铁死亡的细胞可出现失去嵴和质膜完整性的致密线粒体,细胞形态不同于凋亡和坏死。铁死亡的特征性形态特征可作为其标志^[7]。

2 铁死亡与心血管疾病

动脉粥样硬化患者的铁蛋白通常升高^[8],表明心脏或血清中的铁含量增加,并可能与心血管疾病的发病率和严重程度相关^[9]。心肌细胞或血管内皮细胞中过量的铁可引起氧化应激、胰岛素抵抗和铁过度累积,提示发生铁死亡^[10]。铁死亡相关基因的异常表达和抗氧化蛋白的过度降解是导致心肌细胞铁死亡的关键因素。

2.1 心肌缺血再灌注损伤

缺血再灌注损伤是急性心肌梗死致残或致死的主要原因。心肌缺血引起细胞内酸化、无氧糖代谢、ROS 生成增加等一系列病理改变,可促进脂质过氧化^[11]。缺血再灌注还导致心脏非血红素铁(蛋白质或蛋白质复合体中血红素形态以外的铁离子)、铁蛋白重链和铁蛋白轻链转录增加,表明缺血心肌存在铁超载^[12]。铁死亡抑制剂如铁抑素-1 和右雷佐生可显著减轻缺血再灌注引起的心肌损伤和心肌肥厚^[12]。研究发现,缺血再灌注损伤患者心肌标本中线粒体非血红素铁水平升高,并可被铁螯合剂(去铁胺和 2,2'-联吡啶)逆转,但是铁螯合剂对细胞质非血红素铁没有影响,推测铁螯合剂可能通过清除线粒体 ROS 改善线粒体三羧酸循环和线粒体呼吸功能,使线粒体非血红素铁下降^[13]。

谷氨酰胺分解是铁死亡的重要机制。去铁胺可通过阻断谷氨酰胺分解减轻心肌缺血再灌注损伤^[14]。定量蛋白质组学分析研究发现,在心肌梗死的早期和中期,GPX4 表达水平显著降低^[15]。GPX4 过表达可减少线粒体脂质过氧化,改善缺血再灌注损伤时的心脏收缩功能^[16]。铁死亡抑制剂 liproxstatin-1 (LIP-1) 通过降低线粒体电压依赖性

阴离子通道 1、线粒体 ROS 水平和恢复心脏 GPX4 水平,对缺血再灌注损伤心肌发挥保护作用^[17]。然而,铁死亡网络如何导致缺血再灌注损伤仍有待进一步阐明。

2.2 代谢性心肌病

心肌三酰甘油过度累积、脂毒性损伤和舒张功能障碍是心肌病代谢紊乱的特征,也是肥胖患者心力衰竭的主要原因^[18]。抑制铁死亡对肥胖型心肌病和糖尿病型心肌病患者具有心脏保护作用。肥胖患者 *GPX4* 基因突变使 *GPX4* 蛋白表达水平和催化活性降低^[19]。此外, *GPX4* 缺失可增强线粒体脂质过氧化,加重高脂肪高糖饮食小鼠的心肌肥厚^[20],而线粒体中 *GPX4* 过表达可保护心脏免受链脲佐菌素诱导的心脏损伤^[21]。在糖尿病患者心脏中,人中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 水平升高, *GPX4* 水平降低,表明 *GPX4* 可能在代谢性心肌病中发挥抗氧化作用^[20]。小鼠在接受高脂肪、高糖和 2 型糖尿病饮食后,参与氧化的代谢活性蛋白也会出现改变,其中 40% 来自线粒体^[22]。在糖尿病心脏的线粒体中,发现存在较多的羰基配合物^[23]。铁死亡抑制剂如辅酶 Q10 和维生素 E 可缓解糖尿病的氧化应激和心脏舒张功能障碍^[24]。金属硫蛋白是一组富含低分子量半胱氨酸的蛋白质,各种环境应激源包括自由基、金属离子和细胞因子可上调其表达。在 2 型糖尿病小鼠中,莱菔硫烷通过诱导核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 介导的金属硫蛋白的表达,抑制铁死亡,预防糖尿病相关的心脏炎症反应、氧化损伤和肥大^[25]。上述研究提示,铁死亡与糖尿病心肌病之间可能存在联系,这些药物可保护糖尿病患者心脏免受 ROS 和脂质过氧化造成的损伤。

2.3 阿霉素心肌病

阿霉素是临床广泛应用的化疗药物,但潜在的肝脏毒性使其临床应用受到限制。阿霉素诱导的心肌病与钙紊乱,自噬功能障碍,线粒体铁累积,ROS、脂质、4-羟基壬烯醇和丙二醛的过量产生相关。阿霉素本身整合三价铁并形成阿霉素-三价铁络合物,催化生成 OH^\cdot 。 OH^\cdot 、超氧自由基与阿霉素一起造成 DNA 损伤,蛋白质以及脂质代谢紊乱,引发心脏损伤^[26]。这些证据表明,铁超载通过促进 ROS 生成,引起氧化损伤,加剧阿霉素诱导的心脏毒性。

右雷佐生可通过螯合作用降低游离铁的水

平^[27],是目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 唯一批准用于预防阿霉素心肌病的药物。右雷佐生可以抑制小鼠铁死亡,明显减轻阿霉素所致的心脏损伤,降低死亡率。阿霉素可增加 Nrf2 的核累积,促进血红素氧合酶 1 表达,使血红素降解和心脏内游离铁释放,而右雷佐生能降低阿霉素诱导的心脏内铁增加^[12]。这些研究表明阿霉素诱导的心脏毒性与线粒体铁超载及铁死亡密切相关,抑制铁死亡可能减轻阿霉素诱导的心脏损伤。

2.4 心力衰竭

心力衰竭以心肌肥厚和纤维化为特征。由于心肌细胞的丢失是不可逆的,因此,尽早预防心肌细胞肥大和死亡有望延缓心力衰竭的发生。临床研究表明,缺铁或铁过载均可扰乱心肌细胞的铁稳态,引发心力衰竭,而心肌细胞极易受到游离铁过载的影响^[9]。在血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白诱导的心肌细胞肥大中,核受体共激活因子 4 激活后可上调线粒体蛋白 sideroflexin 1 (SFXN1) 的表达, SFXN1 可通过将铁从细胞质转入线粒体内,介导线粒体铁超载,引起线粒体 ROS 过度生成,增加脂质过氧化和铁死亡^[28]。在铁蛋白重链缺失的心肌细胞中,游离铁不能储存在铁蛋白中,从而促进细胞内 ROS 的产生,导致衰老相关的心肌损伤^[29]。高铁饲料喂养的铁蛋白重链缺失小鼠中,胱氨酸-谷氨酸转运蛋白 SLC7A11 表达显著降低,谷胱甘肽表达降低;过表达 *SLC7A11* 可恢复谷胱甘肽的表达,抑制铁死亡^[29]。铁蛋白重链蛋白在心力衰竭小鼠中表达显著降低^[30]。葛根素和法舒地尔可通过抑制铁死亡缓解心力衰竭^[31]。这些研究表明铁蛋白介导的铁死亡在心肌肥厚和心力衰竭的发生发展中起到重要作用。

3 铁死亡作为心血管疾病治疗靶点的尝试

靶向调控铁死亡被认为是治疗心血管疾病的一种可行方法。铁死亡信号的基因干预,如过表达 *SLC7A11*^[29]、敲除调节血红素氧合酶 1 表达的 *Nrf2* 和敲除 *GPX4*^[13],已被证明可拮抗铁死亡,减轻心肌细胞损伤。此外,铁螯合剂也显示心肌保护作用。右雷佐生作为线粒体通透性金属螯合剂,可以减少 ROS 的产生,改善离体大鼠心脏缺血再灌注损伤^[32]。此外,右雷佐生可保护小鼠免受阿霉素诱导的铁死亡,减少致命性心脏损伤和缺血再灌注后心功能障碍^[12]。去铁胺也是一种应用广泛的铁螯合剂,用于治疗与铁超载相关的各种疾病。铁抑素-1

通过清除脂质过氧化氢中亚铁产生的烷氧基发挥作用^[33],在铁蛋白重链缺乏导致的小鼠心肌病中表现为心脏保护作用^[29]。上述研究表明针对铁死亡进行药理学干预可以发挥心血管保护作用。

4 小结

铁死亡对心脏的作用与 ROS 生成、脂质过氧化有关,特别是在缺血再灌注的条件下。铁过载作为一种心血管疾病潜在的危险因素,可能成为心血管疾病治疗的突破点。未来还需要进一步阐明心脏铁稳态的机制,从而开发更有效的心血管疾病铁死亡靶向疗法。

参 考 文 献

- [1] Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):1765-1817.
- [2] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, 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.
- [3] Bertrand RL. Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 101:69-74.
- [4] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [5] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.
- [6] Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4):94.
- [7] Hoes ME, Grote BN, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):910-919.
- [8] Baba Y, Higa JK, Shimada BK, 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.
- [9] Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, et al. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7):1925-1937.
- [10] Sung HK, Song E, Jahng JWS, et al. Iron induces insulin resistance in cardiomyocytes via regulation of oxidative stress[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4668.
- [11] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):92-100.
- [12] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7):2672-2680.
- [13] Chang HC, Wu R, Shang M, et al. Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(3):247-267.
- [14] Min SW, Chen X, Tracy TE, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits[J]. *Nat Med*, 2015, 21(10):1154-1162.
- [15] Park TJ, Park JH, Lee GS, 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.
- [16] Dabkowski ER, Williamson CL, Hollander JM. Mitochondria-specific transgenic overexpression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (GPX4) attenuates ischemia/reperfusion-associated cardiac dysfunction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(6):855-865.
- [17] Feng Y, Madungwe NB, Imam AA, et al. Liprostatin-1 protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and restoring GPX4 levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(3):606-611.
- [18] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2293-2304.
- [19] Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, et al. Association of genetic polymorphisms for glutathione peroxidase genes with obesity in Spanish children[J]. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2014, 7(3):130-142.
- [20] Katunga LA, Gudimella P, Efrid JT, et al. Obesity in a model of gpx4 haploinsufficiency uncovers a causal role for lipid-derived aldehydes in human metabolic disease and cardiomyopathy[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(6):493-506.
- [21] Baseler WA, Dabkowski ER, Jagannathan R, et al. Reversal of mitochondrial proteomic loss in Type 1 diabetic heart with overexpression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(7):R553-R565.
- [22] Behring JB, Kumar V, Whelan S, et al. Does reversible cysteine oxidation link the Western diet to cardiac dysfunction?[J]. *FASEB J*, 2014, 28(5):1975-1987.
- [23] Chavez JD, Wu J, Bisson W, et al. Site-specific proteomic analysis of lipoxidation adducts in cardiac mitochondria reveals chemical diversity of 2-alkenal adduction[J]. *J Proteomics*, 2011, 74(11):2417-2429.
- [24] Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, et al. Coenzyme Q10 attenuates diastolic dysfunction, cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis in the db/db mouse model of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5):1544-1553.

(下转第 95 页)

- [21] Chen A, Chen Z, Xia Y, et al. Liraglutide attenuates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis via regulating SIRT1/NOX4/ROS pathway in H9c2 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(2):267-272.
- [22] El-Rous MA, Saber S, Raafat EM, et al. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, ameliorates acetic acid-induced colitis in rats by targeting NF- κ B/AMPK/NLRP3 axis[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(4):1169-1185.
- [23] Xue M, Li T, Wang Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(15):1705-1720.
- [24] Ye B, Chen X, Dai S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:975-990.
- [25] Zhao J, Wang Z, Yuan Z, et al. Baicalin ameliorates atherosclerosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(6):1479164120977441.
- [26] Wang Y, Liu X, Shi H, et al. NLRP3 inflammasome, an immune-inflammatory target in pathogenesis and treatment of cardiovascular diseases[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1):91-106.

(收稿:2021-04-15 修回:2021-12-17)

(本文编辑:程雪艳)

=====

(上接第 88 页)

- [25] Gu J, Cheng Y, Wu H, et al. Metallothionein is downstream of Nrf2 and partially mediates sulforaphane prevention of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(2):529-542.
- [26] Koleini N, Nickel BE, Edel AL, et al. Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 303:35-39.
- [27] Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies[J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(5):561-578.
- [28] Tang M, Huang Z, Luo X, et al. Ferritinophagy activation and sideroflexin1-dependent mitochondria iron overload is involved in apelin-13-induced cardiomyocytes hypertrophy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134:445-457.
- [29] 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.
- [30] Omiya S, Hikoso S, Imanishi Y, et al. Downregulation of ferritin heavy chain increases labile iron pool, oxidative stress and cell death in cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(1):59-66.
- [31] 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.
- [32] Ramu E, Korach A, Houminer E, et al. Dexrazoxane prevents myocardial ischemia/reperfusion-induced oxidative stress in the rat heart[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2006, 20(5):343-348.
- [33] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1[J]. *Redox Biol*, 2020, 28:101328.

(收稿:2021-07-09 修回:2021-12-18)

(本文编辑:胡晓静)