

综述

# 铁死亡在心力衰竭发病机制中的研究进展<sup>▲</sup>

李泓滢<sup>1</sup> 卢健棋<sup>2</sup> 温志浩<sup>2</sup>

(1广西中医药大学第一临床医学院,广西南宁市 530001;

2广西中医药大学第一附属医院国家中医心血管病临床医学研究中心分中心,广西南宁市 530023)

**【摘要】** 心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,是治疗心脏疾病最后的主战场。铁死亡是一种铁依赖性调节的新型细胞死亡形式,主要与铁代谢、氨基酸代谢及脂质代谢有关。近年来,基于铁死亡途径探索心力衰竭发病机制的研究与日俱增,本文从铁死亡三大主要代谢途径及其调控靶点在心力衰竭发展中的作用进行综述,以期对铁死亡在心力衰竭发病机制中的作用提供新的研究思路。

**【关键词】** 心力衰竭;铁死亡;发病机制;综述

**【中图分类号】** R 256.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)09-1345-05

**DOI:** 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.09.17

心力衰竭是由各种心脏结构性或功能性异常导致心脏收缩和/或舒张功能受损,引起以呼吸急促、疲乏和体内水钠潴留(肺湿性啰音、颈静脉压升高及外周水肿等)为主要表现的一组慢性进行性临床综合征,是各种心脏疾病的终末阶段<sup>[1]</sup>。随着社会经济的蓬勃发展和诊疗水平的提高,临床医生及医学研究者在慢性疾病管理和心力衰竭治疗方面做了不少努力,也取得了一些进展,但心力衰竭的发病率及病死率仍未得到有效控制。据《中国心血管健康与疾病报告2021》推测,我国现有890万人患有心力衰竭,患病人数呈增长趋势,且该病具有患病率、返院率及死亡率高,以及患者生活质量低等特点,已成为严重威胁我国居民健康的主要公共卫生问题<sup>[2]</sup>。如何预防、控制和治疗心力衰竭,是当前亟须解决的公共卫生难题。

细胞死亡是所有生物体的基本生理过程,是生命过程中不可避免的重要环节。研究表明,心肌细胞死亡是心力衰竭进展中的关键环节之一,与非心力衰竭的心肌细胞死亡率相比,心力衰竭的心肌细胞死亡率更高<sup>[3]</sup>。细胞死亡的类型包括意外性细胞死亡和调节性细胞死亡,在生理状态下发生的调节性细胞死亡又被称为程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD),主要包括凋亡、自噬、坏死、焦亡和

铁死亡<sup>[4]</sup>。铁死亡是一种新兴的调节性细胞死亡形式,与铁依赖性调节关系密切,在细胞形态学、生物学特征等多个方面被认为与凋亡、自噬和坏死存在差异,其特征是脂质过氧化物过度积累,导致细胞膜氧化损伤<sup>[5]</sup>。近年来,越来越多的学者基于铁死亡途径探求治疗心力衰竭的有效途径及调控靶点,以期早日攻克心力衰竭防治难题提供新的治疗靶点。故本文从铁死亡三大主要代谢途径及其调控靶点在心力衰竭发展中的作用进行综述,旨在为铁死亡在心力衰竭发病机制中的作用提供新的研究思路。

## 1 铁死亡引起心力衰竭的发病机制及其调控靶点

铁是体内最丰富的微量元素,是构成血红蛋白、肌红蛋白及参与细胞代谢的各种氧化酶和线粒体呼吸链蛋白的关键成分<sup>[6]</sup>,对许多生化反应和代谢过程至关重要。铁死亡是一种与铁超载有关的新颖细胞死亡形式,铁超载可导致大量活性氧蓄积,促使细胞膜和细胞器遭到破坏,从而引发细胞死亡。为了避免细胞死亡,多余的铁被储存在铁蛋白中,形成氧化还原失活状态的铁蛋白聚集体,以维持氧化还原平衡,防止铁死亡发生。

**▲基金项目:**国家自然科学基金地区基金(82160887);广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY21-17);广西壮族自治区中医药管理局第三批中医瑶族医治疗优势病种研究项目(GZBZ21-2)

**第一作者简介:**李泓滢,硕士,研究方向为心系病证防治研究。

**通信作者简介:**温志浩,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为中西医结合心血管疾病的防治。

心肌作为机体代谢活跃的组织之一,对铁超载高度敏感。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是一种内源性防止细胞过氧化的物质<sup>[7]</sup>,可将有毒脂质过氧化物转变为无毒脂质醇<sup>[8]</sup>。铁超载或GPX4的失活均可启动细胞铁死亡程序。铁死亡的发生受到铁代谢、氨基酸代谢途径的调控。

1.1 铁代谢 来自食物的铁被十二指肠黏膜的肠上皮细胞吸收,细胞外的铁离子( $\text{Fe}^{3+}$ )与转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)相结合,经胞吞作用内化,从细胞质进入细胞核。在细胞核内, $\text{Fe}^{3+}$ 利用铁还原酶转化为亚铁离子( $\text{Fe}^{2+}$ ),并经由二价金属转运蛋白1从细胞核内释放至细胞质中的不稳定铁池中。 $\text{Fe}^{2+}$ 通过芬顿反应的氧化还原重新转化为 $\text{Fe}^{3+}$ , $\text{Fe}^{3+}$ 激活脂氧合酶诱导脂质过氧化物及活性氧生成,进而导致铁死亡的发生<sup>[5]</sup>。此外,当转铁蛋白铁结合能力过载(转铁蛋白饱和度60%~80%)时,非转铁蛋白结合铁(non-transferrin bound iron, NTBI)出现在血浆中,高反应性的NTBI亚种——不稳定血浆铁(labile plasma iron, LPI)可通过不受细胞内铁浓度调节的电压门控钙通道进入细胞质的不稳定铁池中,而NTBI/LPI产生的活性氧会导致靶器官氧化损伤及细胞功能障碍<sup>[9]</sup>。研究表明,许多酶抑制剂与调节蛋白可通过铁代谢途径改变脂质过氧化和线粒体功能来调节铁死亡的发生<sup>[10-16]</sup>。

1.1.1 抗氧化剂:铁抑素1是一种特异性抗氧化剂,具有清除活性氧,减少细胞中LPI及维持线粒体功能的作用<sup>[17]</sup>。Ito等<sup>[10]</sup>通过使用铁抑素1对主动脉弓缩窄心力衰竭小鼠模型进行干预后发现,纤维化面积及心肌重塑标志物(*Nppa*、*Nppb*和*Myh7*的mRNA)表达水平在铁抑素1处理组小鼠心脏中显著减弱,提示铁抑素1可缩小左心室大小,改善心功能,延缓心肌重构。Sun等<sup>[11]</sup>发现,铁抑素1可逆转赫赛汀(注射用曲妥珠单抗)诱导的H9C2心肌细胞中线粒体活性氧和铁水平的增加。钟丽<sup>[12]</sup>发现,铁抑素1可抑制*TGF- $\beta$ 2*基因过表达引起的心肌细胞铁死亡。以上研究说明铁抑素1可通过干预铁代谢途径抑制心肌细胞铁死亡。

1.1.2 铁螯合剂:目前常用的铁螯合剂有地拉罗司、去铁胺和去铁酮,均具有清除体内LPI、抑制芬顿反应的作用。Pennell等<sup>[13]</sup>发现, $\beta$ -地中海贫血重症患者使用铁螯合剂治疗心脏铁超载期间,其左室射血分数的小幅度增加与心力衰竭发生风险降低有关,说明在心脏铁超载中,铁螯合剂可能通过缓解心肌细胞线粒体功能障碍发挥改善左室功能的作用。

1.1.3 热休克蛋白:热休克蛋白(heat shock protein,

HSP)是一类具有多种生物活性的应激蛋白,根据其分子量大小划分为HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40和低分子量HSP家族,其中HSP27和HSP70因具有强大的抗凋亡特性而备受关注<sup>[18]</sup>。有研究证实,HSP可通过抑制TFR1的表达来发挥降低细胞内 $\text{Fe}^{3+}$ 浓度的作用,进而抑制细胞对铁的摄取,是铁死亡的负调控因子<sup>[19]</sup>。Yoon等<sup>[14]</sup>发现,长期过表达HSP70可改善蛋白磷酸酶2催化亚基A慢性心力衰竭转基因小鼠模型的心脏重塑和存活率。但有研究持不同观点,黄建亮等<sup>[15]</sup>发现,慢性房颤合并早期心力衰竭患者的HSP47表达水平升高,其表达水平随纽约心功能分级和左心房内径增加而逐渐上升,提示HSP47在慢性房颤合并早期心力衰竭中可能参与了心室重构;洪清楚等<sup>[16]</sup>亦发现,HSP表达水平与纽约心功能分级存在正相关关系,提示HSP表达水平与慢性心力衰竭患者的疾病严重程度呈正相关。

1.1.4 其他:核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是细胞抗氧化损伤的中枢转录蛋白因子,其在内皮细胞稳态中最重要的靶标之一是血红素加氧酶1,血红素加氧酶1是血红素分解代谢过程中的限速酶,该酶的激活介导血红素中 $\text{Fe}^{2+}$ 的释放, $\text{Fe}^{2+}$ 蓄积进一步导致铁死亡的发生,而Nrf2常与铁蛋白的上调平行,以降低 $\text{Fe}^{2+}$ 水平并阻止芬顿反应发生<sup>[20]</sup>。此外,核受体共激活因子4被视为铁自噬的重要调节因子,受细胞内铁水平的调节,与铁蛋白结合后将其传送至溶酶体中降解,并释放大量 $\text{Fe}^{2+}$ ,其诱导的铁自噬是铁代谢的重要组成部分<sup>[21]</sup>。

1.2 氨基酸代谢 氨基酸代谢途径主要涉及两个重要的调节因素,包括质膜胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白系统 $\text{Xc}^-$ (由调节亚基-溶质载体家族3成员2和底物特异性亚基-溶质载体家族7成员11组成,以下简称系统 $\text{Xc}^-$ )和GPX4<sup>[22]</sup>,其中GPX4的活性在铁死亡调控中起着重要作用<sup>[23]</sup>。谷胱甘肽是GPX4的底物,可维持细胞的氧化还原平衡,并在细胞铁死亡中起着不可或缺的作用。系统 $\text{Xc}^-$ 通过1:1的比例从细胞外输送胱氨酸来保持细胞氧化还原稳态,继而将其复原为半胱氨酸并用于合成谷胱甘肽,半胱氨酸摄取减少可导致脂质过氧化产物蓄积<sup>[24]</sup>。另外,铁死亡亦可通过直接抑制GPX4和谷胱甘肽的合成来启动,与胱氨酸/谷胱甘肽/GPX4轴关系密切<sup>[25]</sup>。研究表明,多个分子通过氨基酸代谢途径参与心肌细胞铁死亡,如p53、埃拉斯汀、柳氮磺胺吡啶、索拉菲尼、JQ1、重楼皂苷、RSL3、ML162、FIN56、Nrf2等。

1.2.1 系统 $\text{Xc}^-$ 抑制剂:p53是一种肿瘤抑制基因,对

细胞铁死亡具有双向调控作用,取决于机体应激水平状态。有研究认为,低水平的压力或损伤可激活 *p53*,而激活的 *p53* 则通过下调细胞中活性氧的产生来防止氧化应激诱导的细胞死亡;高水平的压力或损伤同样可激活 *p53*,然后激活的 *p53* 通过抑制系统  $Xc^-$  中的溶质载体家族7成员11,削弱谷胱甘肽合成,降低 *GPX4* 活性,影响氨基酸代谢,导致活性氧大量堆积,进而诱发细胞铁死亡<sup>[26-27]</sup>。Chen等<sup>[28]</sup>发现,激活的 *p53* 可能通过影响线粒体正常功能,驱动心肌细胞收缩功能障碍,进而导致射血分数保留的心力衰竭的发生。He等<sup>[29]</sup>发现,*p53* 乙酰化缺乏可改善沉默信息调节因子2相关酶类3基因敲除小鼠的冠状动脉微血管功能,减轻心脏重塑和功能障碍,延缓心力衰竭进程,或可为预防心脏肥大向心力衰竭的转变提供新的治疗方法。

Dixon等<sup>[30]</sup>揭示了埃拉斯汀是系统  $Xc^-$  的强效选择性抑制剂,其可通过抑制系统  $Xc^-$ ,影响细胞内胱氨酸的摄取,使得胱氨酸水平降低,谷胱甘肽灭活,最终导致铁死亡发生。郭亚欣<sup>[31]</sup>发现,埃拉斯汀可诱导原代心肌细胞发生铁死亡。另外,梁魏昉<sup>[32]</sup>发现,在心力衰竭发展过程中,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, *TLR4*)/核因子  $\kappa B$  (nuclear factor kappa B, *NF- $\kappa B$* ) 信号通路被过度激活,大量炎症因子被释放进入血液循环,导致心肌细胞死亡,加重心力衰竭程度。该研究证实了心力衰竭患者的 *NF- $\kappa B$*  mRNA 水平升高与心力衰竭严重程度有关。Su等<sup>[33]</sup>研究表明,柳氮磺胺吡啶是系统  $Xc^-$  的强效抑制剂,也是 *NF- $\kappa B$*  信号通路的特异性抑制剂<sup>[34]</sup>,故柳氮磺胺吡啶可能通过抑制 *NF- $\kappa B$*  信号通路来抑制系统  $Xc^-$ ,进而导致心肌细胞发生铁死亡。另有研究发现,索拉菲尼可引起包括心力衰竭在内的多种心血管不良事件<sup>[35]</sup>,且与埃拉斯汀及柳氮磺胺吡啶类似,具有抑制系统  $Xc^-$  的作用<sup>[30]</sup>。Bouitbir等<sup>[36]</sup>用索拉菲尼对大鼠 H9C2 心肌细胞进行干预后发现,索拉菲尼可导致线粒体活性氧蓄积,进而诱导心肌细胞铁死亡。

**1.2.2 GPX4 抑制剂:**GPX4 是铁死亡的阴性调控因子,在铁死亡中发挥着至关重要的作用。JQ1、重楼皂苷、RSL3、ML162、FIN56 均是 GPX4 的直接抑制剂,可通过下调 GPX4 的表达启动细胞铁死亡程序<sup>[37-39]</sup>。

**1.2.3 Nrf2:**细胞和器官免受氧化损伤的主要内源性机制之一是与活性氧产生和抗氧化清除酶之间的平衡有关。Nrf2 是与细胞氧化还原有关的敏感性转录因子,可与抗氧化反应元件相结合以减少氧化应激反应。研究发现,Nrf2 能够通过减少细胞铁摄取和限

制活性氧的产生,从而在铁死亡中发挥负调节因子的作用<sup>[40]</sup>。此外,相关基础研究表明,Nrf2 广泛表达于心血管系统中,其活化对心力衰竭有缓解作用。Wafi等<sup>[41]</sup>通过运动训练干预慢性心力衰竭小鼠模型的延髓腹外侧区头端抗氧化酶,发现延髓腹外侧区头端中的 Nrf2 能够减弱慢性心力衰竭小鼠模型中的交感神经激活。黄仲略等<sup>[42]</sup>也发现,Nrf2 过表达可改善心脏自主神经功能和心功能。但有研究表明,Nrf2 在心脏重塑和心力衰竭中发挥有害作用<sup>[43]</sup>。以上研究提示,Nrf2 可发挥预防或加剧心脏损伤的作用,但其是预防还是加剧作用取决于疾病环境的病理性质。

**1.3 脂质代谢** 活性氧与脂质膜的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)反应后可诱导细胞脂质过氧化反应的发生,含 PUFAs 的磷脂(PL-PUFAs)是脂质过氧化反应的主要底物。由于 PUFAs 与连接在 sn-2 位上的酰基残基相连,故磷脂极易氧化<sup>[5]</sup>。目前已鉴定出2个与脂质代谢相关的基因,即溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, *LPCAT3*)和酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, *ACSL4*)。研究发现,敲低 *ACSL4* 和 *LPCAT3* 基因可减少细胞膜多个敏感脂肪酸的氧化,其中包括 PL-PUFAs,当细胞处于铁死亡情况下,脂质过氧化主要影响酯化的 PUFAs 即 PL-PUFAs,而非游离的 PUFAs,与野生型 *ACSL4* 细胞相比,在敲低 *ACSL4* 细胞中,游离含氧 PUFAs 的水平显著高于酯化含氧 PUFAs 的水平<sup>[5,44-45]</sup>。由此可见,脂质代谢紊乱与铁死亡的启动密切相关。

脂多糖是 *TLR4* 的激动剂,心力衰竭重要的病理生理学基础与心肌细胞压力超负荷有关。研究发现,*TLR4* 参与压力超负荷导致的心脏重塑和心力衰竭,是心力衰竭的上调表达基因<sup>[32,46-47]</sup>。Chen等<sup>[48]</sup>通过向心肌传递携带小干扰RNA的慢病毒来敲除心力衰竭大鼠模型心肌 *TLR4* 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶4(NADPH oxidase 4, *NOX4*),结果显示,敲除 *TLR4* 或 *NOX4* 均可减少心肌细胞死亡,延缓心力衰竭大鼠模型体内激活的自噬和铁死亡,提示 *TLR4*、*NOX4* 可能是治疗心力衰竭的潜在靶点。

## 2 小结与展望

心力衰竭严重危害人类生命健康,是当前亟须攻克的公共卫生难题。铁死亡可通过多通路、多靶点在心力衰竭发病机制中发挥作用,有望成为治疗

心力衰竭的有效靶点。近年来,虽然基于铁死亡探索心力衰竭发病机制的相关研究持续增多,但目前仍存在诸多有待解决的问题:(1)既往研究认为,铁死亡是导致细胞死亡的独立因素<sup>[49]</sup>,但目前的研究发现,铁死亡与其他细胞死亡形式(自噬等)存在关联<sup>[50-51]</sup>。此外,铁死亡是否还与其他细胞死亡形式(凋亡、坏死、焦亡等)协同加重细胞死亡的相关研究仍处于空白阶段,期待后续进行有关研究。(2)机体发生心力衰竭时,铁超载会导致大量活性氧产生,从而促进心肌细胞死亡,有效抑制 $\text{Fe}^{2+}$ 释放及细胞过氧化发生,可有效延缓心力衰竭进展。有研究发现,部分调控蛋白(HSP家族等)和调控分子(p53等)对细胞铁死亡在心力衰竭发展进程的调控作用具有双向性<sup>[14-16,28-29]</sup>,其发挥正向延缓作用或负向加重作用是否与蛋白分子量、使用剂量或特殊修饰方式(泛素化、磷酸化、乙酰化等)有关,目前尚无相关研究,期待未来更深入的相关研究进行佐证。(3)是否还存在其他新的治疗途径及作用靶点来调节铁死亡以延缓心力衰竭发展进程,还需进一步研究。(4)铁死亡的关键特征之一是线粒体结构受损,常规检查不容易观察到这些变化。(5)目前临床上缺乏成熟的方法用于检测铁代谢调节。(6)目前研究仍以基础研究为主,相关临床研究较少。总之,随着相关研究的不断深入,通过抑制铁死亡从而减少心肌细胞死亡有望成为治疗心力衰竭的新方法。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告2021》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J].中国心血管杂志,2022,27(4):305-318.
- [3] 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.
- [4] Tang DL, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J].Cell Res,2019,29(5):347-364.
- [5] Wu XG, Li Y, Zhang SC, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J].Theranostics,2021,11(7):3052-3059.
- [6] Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism [J].Cell,2010,142(1):24-38.
- [7] 唐建萍,毕泰瑜,魏士雄.心力衰竭中氧化应激的病理机制及治疗进展[J].广州医科大学学报,2025,53(1):54-60.
- [8] Kühn H, Borchert A. Regulation of enzymatic lipid peroxidation: the interplay of peroxidizing and peroxide reducing enzymes [J].Free Radic Biol Med,2002,33(2):154-172.
- [9] Pinto VM, Forni GL. Management of iron overload in beta-thalassemia patients: clinical practice update based on case series [J].Int J Mol Sci,2020,21(22):8771.
- [10] Ito J, Omiya S, Rusu MC, et al. Iron derived from autophagy-mediated ferritin degradation induces cardiomyocyte death and heart failure in mice [J].Elife,2021,10:e62174.
- [11] Sun L, Wang H, Yu SS, et al. Herceptin induces ferroptosis and mitochondrial dysfunction in H9c2 cells [J].Int J Mol Med,2022,49(2):17.
- [12] 钟 丽.TGF- $\beta$ 2基因过表达促进心肌细胞发生铁死亡的机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2022.
- [13] Pennell DJ, Carpenter JP, Roughton M, et al. On improvement in ejection fraction with iron chelation in thalassemia major and the risk of future heart failure [J].J Cardiovasc Magn Reson,2011,13(1):45.
- [14] Yoon S, Gergs U, McMullen JR, et al. Overexpression of heat shock protein 70 improves cardiac remodeling and survival in protein phosphatase 2A-expressing transgenic mice with chronic heart failure [J].Cells,2021,10(11):3180.
- [15] 黄建亮,杜晓露,黄续文.血清热休克蛋白47/转化生长因子- $\beta$ 1水平对慢性房颤并发早期心衰的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2022,32(6):723-726.
- [16] 洪清楚,方跃亭,柳鹏翔.血清热休克蛋白及氧化损伤指标与慢性心力衰竭患者疾病严重程度的关系探究[J].心血管病防治知识,2021,11(14):12-14.
- [17] 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.
- [18] Franklin TB, Krueger-Naug AM, Clarke DB, et al. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system [J].Int J Hyperthermia,2005,21(5):379-392.
- [19] Aolymat I, Hatmal MM, Olaimat AN. The emerging role of heat shock factor 1 (HSF1) and heat shock proteins (HSPs) in ferroptosis [J].Pathophysiology,2023,30(1):63-82.
- [20] Kawaguchi K, Lambein F, Kusama-Eguchi K. Vascular insult accompanied by overexpressed heme oxygenase-1 as a pathophysiological mechanism in experimental neuropathology with hind-leg paraparesis [J].Biochem Biophys Res Commun,2012,428(1):160-166.
- [21] Li JY, Feng YH, Li YX, et al. Ferritinophagy: a novel insight into the double-edged sword in ferritinophagy ferroptosis axis and human diseases [J].Cell Prolif,2024,57(7):e13621.

- [22] Kim DH, Kim WD, Kim SK, et al. TGF- $\beta$  1-mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):406.
- [23] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12):1180-1191.
- [24] Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, et al. The cystine/glutamate antiporter system x<sub>c</sub><sup>-</sup> in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(5):522-555.
- [25] Wu X, Li Y, Zhang S, Zhou X. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7):3052-3059.
- [26] Kruiswijk F, Labuschagne CF, Voudsen KH. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(7):393-405.
- [27] Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545):57-62.
- [28] Chen XN, Lin H, Xiong WY, et al. p53-dependent mitochondrial compensation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(11):e024582.
- [29] He XC, Cantrell AC, Williams QA, et al. p53 acetylation exerts critical roles in pressure overload-induced coronary microvascular dysfunction and heart failure in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(4):826-842.
- [30] Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. *Elife*, 2014, 3:e02523.
- [31] 郭亚欣. 全反式维甲酸通过上调SLC7A11抑制心肌细胞铁死亡[D]. 镇江: 江苏大学, 2022.
- [32] 梁魏昉. 心力衰竭病人TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路、vWF、D-二聚体水平变化及其与心力衰竭程度、LVEF的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(5):887-892.
- [33] Su YW, Zhao B, Zhou LF, et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs [J]. *Cancer Lett*, 2020, 483:127-136.
- [34] Wahl C, Liptay S, Adler G, et al. Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(5):1163-1174.
- [35] Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors - associated cardiovascular toxicities [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:6227-6237.
- [36] Bouitbir J, Panajatovic MV, Krähenbühl S. Mitochondrial toxicity associated with imatinib and sorafenib in isolated rat heart fibers and the cardiomyoblast H9c2 cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2282.
- [37] Geng LJ, Lu T, Jing HQ, et al. Iron-based and BRD4-downregulated strategy for amplified ferroptosis based on pH-sensitive/NIR-II-boosted nano-matchbox [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(2):863-878.
- [38] Huang Q, Li J, Ma M, et al. Highthroughput screening identification of a small molecule compound that induces ferroptosis and attenuates the invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells by targeting the STAT3/GPX4 axis [J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(3):42.
- [39] Angeli JPF, Shah R, Pratt DA, et al. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(5):489-498.
- [40] Anandhan A, Dodson M, Schmidlin CJ, et al. Breakdown of an ironclad defense system: the critical role of NRF2 in mediating ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4):436-447.
- [41] Wafi AM, Yu L, Gao L, et al. Exercise training upregulates Nrf2 protein in the rostral ventrolateral medulla of mice with heart failure [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2019, 127(5):1349-1359.
- [42] 黄仲略, 高翔, 黄菲菲. 过表达Nrf2对慢性心力衰竭小鼠自主神经调节影响 [J]. *解剖学研究*, 2022, 44(5):478-482.
- [43] Zang HM, Mathew RO, Cui TX. The dark side of Nrf2 in the heart [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:722.
- [44] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3):369-379.
- [45] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):91-98.
- [46] Chang C, Hu L, Sun S, et al. Regulatory role of the TLR4/JNK signaling pathway in sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5):334.
- [47] Fang M, Luo J, Zhu X, et al. BRD4 silencing protects angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2-HO-1 pathways [J]. *Cardiol Res Pract*, 2022, 2022:8372707.
- [48] Chen XQ, Xu SD, Zhao CX, 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.
- [49] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
- [50] Chen X, Tsvetkov AS, Shen HM, et al. International consensus guidelines for the definition, detection, and interpretation of autophagy-dependent ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2024, 20(6):1213-1246.
- [51] Gupta U, Ghosh S, Wallace CT, et al. Increased LCN2 (lipocalin 2) in the RPE decreases autophagy and activates inflammasome-ferroptosis processes in a mouse model of dry AMD [J]. *Autophagy*, 2023, 19(1):92-111.

(收稿日期:2025-06-04 修回日期:2025-08-10)