

·特约综述·

铁死亡:心肌缺血再灌注损伤分子机制和药物治疗研究新靶点

刘思齐, 杨正飞

(中山大学孙逸仙纪念医院急诊科, 广东 广州, 510120)



作者简介:杨正飞, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 美国威尔危重病研究院访问学者, 美国弗吉尼亚联邦大学医学院急诊医学部副教授, 中山大学孙逸仙纪念医院急诊科副主任。中国救援医学协会心肺复苏分会副理事长, 广东省医学会应急与灾难分会委员。主持广东省自然科学基金2项, 广州市科学创新委员会基金2项; 近5年以第一或通讯作者在《Transl Res》《Journal of the American Heart Association》《Shock》《J Inflamm (Lond)》等杂志发表SCI收录论文20余篇; 获得授权发明专利1项, 实用新型专利5项。研究方向为心肺复苏以及脓毒症基础与临床研究。E-mail: yangzhengfei@vip.163.com。刘思齐, 博士生, 主治医师, 研究方向: 脓毒症。

摘要:心肌缺血/再灌注损伤(I/R)是再灌注治疗的重要并发症, 也是心血管疾病和急危重症患者死亡的主要原因之一, 其发病机制复杂, 目前临床上尚缺乏有效的防治措施。铁死亡(ferroptosis)是近年来发现的一种全新的调节性细胞死亡方式, 是各类疾病发病机理及治疗靶点的热点研究领域。已有研究指出铁死亡与心肌I/R的病理生理过程密切相关。本文综述了近年来铁死亡在心肌I/R中的相关研究进展, 以期心肌I/R的预防和治疗提供新参考。

关键词:心肌缺血/再灌注损伤; 铁死亡; 铁蓄积; 脂质过氧化

中图分类号: R363.2+1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2022)05-0712-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0504

Ferroptosis: Novel Research Targets of Molecular Mechanism and Drug Therapy for Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

LIU Si-qi, YANG Zheng-fei

(Department of Emergency, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Correspondence to: YANG Zheng-fei; E-mail: yangzhengfei@vip.163.com

Abstract: Myocardial ischemia-reperfusion injury (I/R) is an essential complication of reperfusion therapy, and it is also one of the significant causes of death in patients with cardiovascular disease and critical illness. Due to the complex pathogenesis, there is still a lack of effective prevention and treatment measures of myocardial I/R in clinical practice. Ferroptosis is a novel regulatory cell death found recently, which has become a research focus in the pathogenesis and therapeutic targets of many diseases. Studies have demonstrated a close association between myocardial I/R and ferroptosis. We reviewed the current research progress of ferroptosis in myocardial I/R, aiming to provide a new reference for preventing and treating myocardial I/R.

Key words: myocardial ischemia-reperfusion injury; ferroptosis; iron accumulation; lipid peroxidation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(5): 712-719]

收稿日期: 2022-03-28

基金项目: 广东省自然科学基金(2021A1515011433)

心肌缺血时,及时有效地恢复供血对患者的存活至关重要,但众多研究显示再灌注会进一步损伤心肌细胞的结构和功能,使患者病情恶化甚至死亡,这一现象称为心肌缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)^[1-3]。探究心肌I/R的病理机制一直是心血管类疾病和急危重症的研究热点和难点,已有的研究表明心肌I/R发生机制包括钙超载、氧化应激、炎症反应、能量代谢异常、内质网应激等,这些调控因素可引起心肌细胞不可逆的损伤,最终导致心肌细胞死亡^[1, 4-5]。铁死亡(ferroptosis)是由Dixon等^[6]发现并命名的新型程序性细胞死亡方式,以铁依赖性脂质过氧化物致死性积累为主要特征。在某些病理因素或药物诱导下,细胞内线粒体依赖阴离子通道和丝裂原活化蛋白激酶被激活、内质网应激性、及胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, System xc⁻)的抑制,细胞内铁摄取增多,铁依赖的芬顿反应(Fenton reaction)加剧,细胞抗氧化能力下降,产生致死性的过氧化物积累,最终导致细胞死亡。铁死亡在形态学上有别于凋亡、自噬、坏死等传统细胞死亡形式,主要表现为线粒体皱缩、膜密度增加和嵴结构破坏,同时细胞膜不破裂且细胞核形态不发生变化^[6-7]。已有的研究表明,铁死亡参与人体多种疾病的发生发展,如肿瘤、神经退行性病变、肝脏疾病等^[8-12],同时铁死亡也在心肌I/R过程中发挥重要调控作用^[7, 13]。本文就铁死亡在心肌I/R中的调控机制、心肌I/R中靶向铁死亡的药物研究、心肌I/R中铁死亡与其他热点研究的联系等方面展开论述,以期为心肌I/R的机制研究和临床防治提供新思路。

1 铁死亡与心肌缺血再灌注损伤

铁死亡作为重要的细胞死亡调控形式,与心肌I/R病理过程密切相关。研究表明,在心脏移植、心肺复苏、心肌梗死等疾病引起的心肌I/R中均存在铁死亡,进一步的动物模型和细胞模拟实验结果显示,铁死亡抑制剂或铁螯合剂能显著降低再灌注后心肌细胞铁死亡相关通路蛋白的表达,增强心肌细胞抗氧化能力,有效改善心肌I/R^[14-16]。深入揭示心肌I/R中铁死亡的发展机制,对心肌I/R诱导的器官损伤疾病具有重要意义。目前已有的研究主要围绕以下关键通路展开(图1)。

1.1 System xc⁻/GSH/GPX4抗氧化系统破坏

胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, System xc⁻)是位于哺乳动物细胞膜上的氨基酸转运体,由轻链(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和重链(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)两个亚基组成,其活性主要受SLC7A11调控^[17]。在机体正常代谢情况下,细胞外的cystine经System xc⁻转运至细胞内,同时System xc⁻等比例地将细胞内的glutamate转移至细胞外,这种反向转运体系维持着细胞内外的氨基酸平衡^[17]。进入细胞内的cystine进一步被还原成半胱氨酸(cysteine),成为合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)的必要原料。GSH是细胞重要的抗氧化剂,可有效清除细胞内多种自由基,维持细胞氧化还原稳态^[17-18]。GSH在谷胱甘肽过氧化酶4(GPX4)的作用下与氧化型谷胱甘肽(GSSH)处于动态平衡,同时GPX4将有毒的PUFA-OOH转化成无毒的PUFA-OH,有效防止细胞内脂质过氧化物积累^[17-18]。GSH是维持GPX4抗氧化活性的重要因子,二者共同组成哺乳动物细胞内至关重要的抗氧化体系。当System xc⁻的转运作用受到抑制,细胞内缺乏cystine而不能持续合成的GSH,细胞自由基清除能力受限的同时也使得GPX4失去活性,细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化物过度累积致使细胞死亡^[17, 19]。

研究表明, System xc⁻/GSH/GPX4抗氧化系统的破坏是诱发铁死亡的首要通路,其关键蛋白(如SLC7A11、GPX4)表达的减少降低了细胞抗氧化能力从而导致铁死亡发生。Tian等^[20]建立的糖尿病大鼠心肌I/R和细胞高糖缺氧/复氧模型中均发现铁死亡现象,且I/R处理后心肌细胞GPX4的表达较假手术组显著降低。Feng等^[21-22]的研究也指出离体小鼠心脏I/R模型中,心肌细胞GPX4和SLC7A11的表达再灌注后显著降低,而再灌注时给予铁死亡抑制剂liproxstatin-1(Lip1)可抑制GPX4和SLC7A11的降低,减少心肌梗死面积,并通过电压依赖性阴离子通道1(nvoltage-dependent anion channel 1, VDAC1)改善线粒体功能,缓解心肌I/R。此外,在心肌I/R过程中针对System xc⁻/GSH/GPX4通路的研究指出,p35和红系衍生核因子-2-相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)作为上游调控因子参与心肌细胞铁死亡。Ma等对实验动物左冠状动脉前降支结扎再灌注处

理后发现,抑制 p53 的表达可促进 SLC7A11 表达,从而降低铁死亡诱导的心肌 I/R 损伤。Nrf2 调控着众多抗氧化蛋白,其相关通路的激活是抑制铁死亡的重要途径,Xu 等^[23]指出心肌发生缺血再灌注时,促进 Nrf2 的表达可提升 SLC7A11 和 GPX4 的转录过程,从而抑制心肌细胞铁死亡。靶向作用此通路中的目标蛋白,对其上下游的基因表达进行干预,增加目标蛋白的表达,可降低细胞脂质过氧化水平,是应对心肌 I/R 损伤的有效手段。

1.2 脂质过氧化物累积

细胞内脂质过氧化物沉积是诱导铁死亡发生的重要分子机制。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是维持细胞膜流动性的重要物质,也是对脂质过氧化最敏感的脂质^[8, 24]。PUFAs 合成的增加可促进细胞在后续氧化应激刺激下的脂质过氧化。当心肌细胞发生缺血再灌注时,氧化应激反应使得细胞内氧自由基出现爆炸式增长,过量的 ROS 将细胞膜上的 PUFAs 氧化成有毒的脂质过氧化物,改变细胞膜的流动性和通透性后破坏细胞膜结构和功能,最终引发铁死亡^[8]。研究指出,脂质过氧化过程中有三种酶发挥关键作用:长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 将 PUFAs 催化成 PUFA-CoA 形式,随后在溶血卵磷脂酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 的作用下与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE) 结合生成 PUFA-PE, PUFA-PE 是诱发铁死亡的关键因子,最终被脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 氧化成脂质过氧化物^[25]。

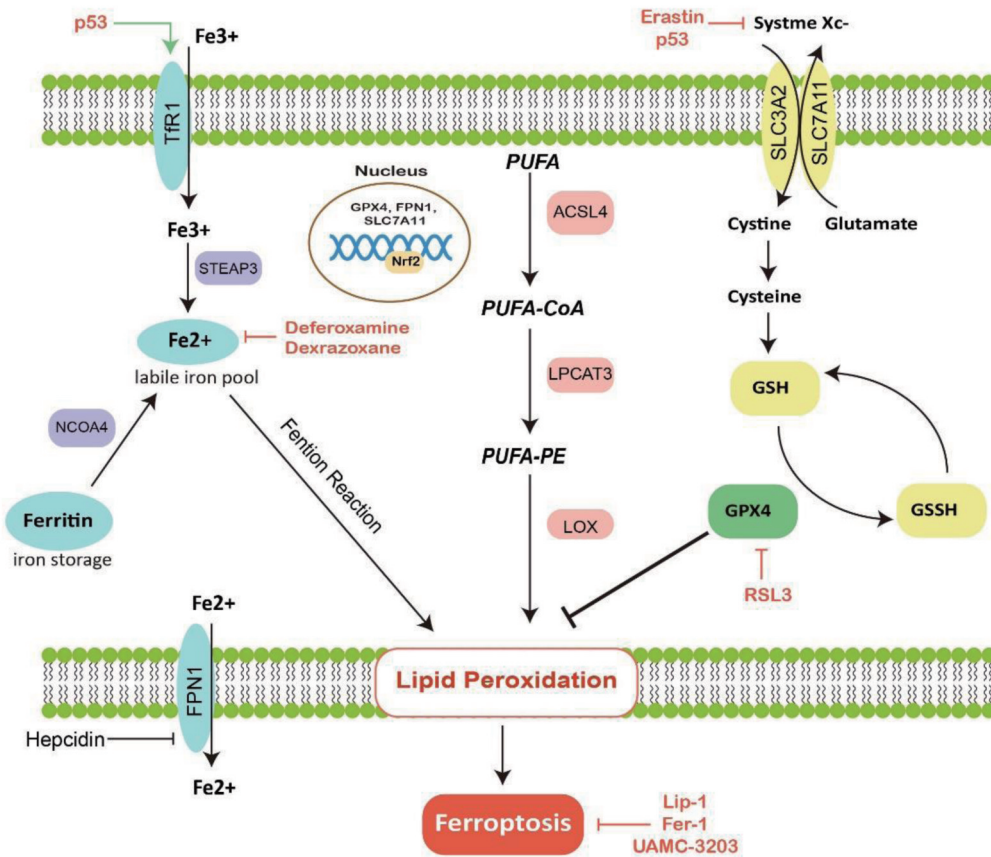
ACSL4 是细胞脂质代谢的重要辅酶,已被学者证实在细胞 I/R 情况下的异常高表达可触发铁死亡^[26]。在心肌缺血再灌注相关研究中,体内动物实验和体外细胞实验均检测到高表达的 ACSL4,且当 ACSL4 被敲除时,细胞脂质过氧化反应减弱,铁死亡激活剂 RSL3 诱导的细胞铁死亡受到显著抑制,细胞 I/R 损伤被有效缓解^[27-28]。此外, Li 等^[29]研究发现 I/R 前给糖尿病小鼠腹腔注射铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 能显著降低心肌组织中 ACSL4 的表达水平。综上,ACSL4 的表达减少可通过抑制 PUFA-PE 的产生最终减少细胞内脂质过氧化物的过度堆积,缓解铁死亡。

1.3 铁离子代谢紊乱

铁是人体必需的微量元素,调控着机体生长发育、免疫应答、造血等生理过程,铁稳态是人体健康

的重要保障^[13]。铁死亡是一种铁依赖性的细胞调节方式,当细胞铁吸收、储存及释放的任何一个环节出现异常均会破坏细胞内外铁稳态环境,过量累积的铁离子通过芬顿反应(Fenton reaction)产生大量有毒的羟基自由基等活性氧族,从而促进细胞脂质过氧化反应,破坏细胞膜、蛋白及 DNA^[13]。转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1)、铁蛋白 (ferritin) 及膜铁转运蛋白 1 (ferroportin1, FPN1) 是铁代谢过程中的关键蛋白。正常情况下,细胞外的三价铁与铁蛋白结合并经 TfR1 运输至细胞内,被细胞内金属还原酶 (six transmembrane epithelial antigen of prostate-3, STEAP-3) 转化成二价铁离子后,大部分储存在 FPN1 中,还有极小部分以游离态存在于细胞中形成可变铁池 (labile iron pool)。Ferritin 由铁蛋白重链 (ferritin heavy chain-1, FTH-1) 和铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 组成, FTH-1 发挥主要储铁功能,可与核受体辅激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 结合释放出游离铁。FPN1 是哺乳动物细胞唯一负责铁释放的蛋白,对维持细胞铁稳态至关重要,其活性受铁调素 (hepcidin) 的负向调控^[8, 13]。

心肌细胞铁超载引起的铁死亡是心肌 I/R 的重要病理机制,如在大鼠心脏骤停模型中观察到心肌组织内铁含量在复苏后显著增加,而铁螯合剂去铁胺 (deferoxamine) 和右雷佐生 (dexrazoxane) 能显著减少细胞动态池中的游离铁,抑制心肌细胞铁死亡从而改善复苏后心肌功能^[14]。且在心肌 I/R 损伤的各类模型中均能检测到铁代谢相关蛋白表达水平的改变,如再灌注后 TfR1 表达增加可促进细胞铁离子吸收, Ferritin 和 FPN1 水平降低则显示细胞内游离铁含量增加,并因铁离子无法有效释放而在细胞内过度积累^[23, 30-31]。Fang 等^[32]发现,当小鼠 FTH 表达障碍时,心肌细胞游离铁含量升高,同时 SLC7A11 表受到抑制,致使 GSH 生成减少,加重细胞脂质过氧化,促进铁死亡。此外, Tang 等^[31]发现,在大鼠 I/R 模型中人体抑癌基因 p53 可通过促进 TfR1 的表达加剧心肌细胞铁死亡从而加剧心肌细胞 I/R 损伤。Nrf2 不仅在调控着 System xc⁻/GSH/GPX4 的抗氧化性能,同时也可靶向调控 FTH1 的表达促进游离铁转化为稳定的铁蛋白, Nrf2 也可介导 FPN1 的转录调控细胞内铁稳态,从而抑制心肌 I/R 过程中的细胞铁死亡^[20, 33]。



TFR1: transferrin receptor 1; STEAP3: six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3; NCOA4: nuclear receptor coactivator 4; FPN1: ferroportin-1; PUFA: polyunsaturated fatty acids; ACSL4: Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; LPCAT3: lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; LOX: lipoxygenase; SLC7A11: solute carrier family 7 member 11; SLC3A2: solute carrier family 3 member 2; GSH: reduced glutathione; GPX4: glutathione peroxidase 4; GSSH: glutathione persulfide.

图1 心肌缺血再灌注过程中铁死亡的发生机制

Fig. 1 The mechanisms of ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury

2 心肌缺血再灌注损伤中靶向铁死亡的药物治疗研究

在心肌 I/R 的铁死亡干预方面,除了常见的作用于铁死亡的铁螯合剂和抑制剂外,近年来天然生物活性物质及具有抗氧化和抗炎性的药物也渐渐受到学者关注(表1)。

黄酮类化合物是自然界中广泛存在的植物次级代谢产物,大多具有良好的抗氧化和自由基清除能力,在缺血再灌注损伤防治上具有重要的药用价值。黄腐酚是提取于蛇麻草的一类异戊烯基黄酮类化合物,可通过减少脂质过氧化物和 ROS 生成抑制 Fe-SP 和 RSL3 诱导的 H9c2 铁死亡,同时具有铁螯合剂作用。在大鼠 I/R 模型中,黄腐酚可显著减少心肌梗死面积、改善受 I/R 影响的左心室充盈压。

进一步的机制研究表明,黄腐酚主要通过降低 ACSL4 的表达,增加 GPX4 和 FTH 的表达发挥铁死亡抑制作用^[34]。此外,矢车菊素-3-葡萄糖苷、黄芩苷、柚皮素、白藜芦醇等黄酮类化合物也被证实具有铁死亡抑制作用,相关研究多结合动物 I/R 和细胞氧糖剥夺/复灌(oxygen glucose deprivation/reoxygenation, OCD/R)实验,在分子通路上除了可调控铁死亡经典蛋白 GPX4、ACSL4、FTH1 外,Nrf2 作用下的抗氧化基因表达也显著增加^[23, 28, 30, 34]。

在铁死亡其他药物研究上,Zhang 等^[36]合成的聚多巴胺纳米颗粒(polydopamine Nanoparticles, PDA NPs)可靶向作用铁死亡保护心肌细胞 I/R 损伤。多巴胺在临床上可用于改善心功能不全患者的心功能,而聚多巴胺因其良好的生物相容性和生物降解性被广泛用于生物研究。在心肌 I/R 小鼠模型中,PDA NPs 可减少 ROS 生成,并抑制 Fe²⁺和脂

表1 心肌缺血再灌注损伤中靶向铁死亡的药物研究

Table 1 Drug studies targeting ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury

Invention		Model	Target
Flavonoids	Xanthohumol ^[34]	I/R-treated rat, Fe-SP/RSL3 H9c2	NRF2, GPX4, Ptgs2, ACSL4
	Cyanidin-3-Glucoside ^[30]	I/R-treated rat, OGD/R-treated H9c2	TfR1, FTH1, GPX4
	Baicalin ^[28]	I/R-treated rat model, OGD/R-treated H9c2	TfR1, NCOA4, FTH1, ACSL4
	Naringenin ^[23]	I/R-treated rat, H/R-treated H9c2	Nrf2/System xc-/GPX4, FTH1, FPN1
	Resveratrol ^[35]	I/R-treated rat OGD/R-treated H9c2	TfR1, FTH1, GPX4
Candidate drug	Polydopamine Nanoparticles ^[36]	I/R-treated mouse, H ₂ O ₂ -treated H9c2	scavenging ROS, chelating free Fe ²⁺
Clinically approved medicine	Histochole ^[37]	I/R-treated rat, Erastin/RSL3 rat neonatal cardiomyocytes	Nrf2, antioxidant genes, GPX4 protein
	Gossypol acetic acid ^[38]	OGD/R rat neonatal cardiomyocytes Erastin /RSL3/Fe-SP H9c2 Isolated perfused rat heart model	chelating iron, Ptgs2, ACSL4, Nrf2, GPX4

质过氧化物累积,从而降低心肌梗死面积并改善心肌功能。Histochole是从海胆中提取的一类水溶性色素,具有强抗氧化性和铁螯合效果,可用于治疗I/R引起的心肌梗死和心律失常。Hwang等研究表明Histochole可通过促进Nrf2及其下游基因表达显著降低再灌注心肌细胞细胞质和线粒体中的ROS,同时维持细胞内GSH水平并上调GPX4活性,抑制erastin和RSL3诱导的心肌细胞铁死亡^[37]。醋酸棉酚(gossypol Acetic Acid, GAA)一种提取于棉花种子中的天然产物,已被证实具有抗脂质过氧化作用和铁螯合作用,Lin等^[38]的研究表明GAA可抑制Erastin/RSL3/Fe-SP诱导的心肌细胞铁死亡,GAA也可通过抑制ACSL4的表达、促进GPX4和Nrf2及其下游基因表达抑制I/R诱导的心肌细胞铁死亡。

3 心肌缺血再灌注损伤中铁死亡与其他热点研究的联系

铁死亡与细胞自噬:细胞自噬是调节细胞代谢和更新的重要方式,受损的蛋白和细胞器经溶酶体

降解后得以循环利用。铁死亡与自噬虽在形态学、生物化学及遗传学上都有显著差异,但二者存在一定的相关性。铁自噬(ferritinophagy)最初由Mancias等人提出,是指铁储存蛋白Ferritin与NCOA4形成复合体后与自噬小体结合,在自噬相关基因(如Beclin-1、p62)调控下降解Ferritin释放铁离子的过程^[39]。已有研究表明NCOA4介导的铁自噬参与心肌细胞I/R中铁死亡过程^[40]。此外更有研究指出,心肌细胞再灌注后,FOXO1/ELAVL1通路可通过调节细胞自噬促进铁死亡^[41]。

铁死亡与泛素化:泛素化修饰通过介导蛋白的合成与降解调控着众多细胞信号通路,而去泛素化则是将泛素与底物蛋白分离从而解除泛素化修饰作用^[42]。泛素特异性蛋白酶(ubiquitin specific peptidase, USP)是一类去泛素化蛋白酶亚家族,已有相关研究指出USP参与调控心肌I/R损伤的铁死亡。p53基因受泛素化/去泛素化的调控,当心肌出现I/R损伤后,USP7可通过去泛素化促进p53转译后过程,细胞内高水平的p53促进TfR1表达后加剧细胞铁死亡^[31]。另一方面,Ma等^[22]指出USP22可通过泛素化作用调控沉默信息调节因子2同源蛋

白1 (silence mating-type information regulation2 homologue1, SIRT1)/p53 通路, p53 乙酰化和蛋白水平降低可促进 SLC7A11 的表达,从而抑制再灌注后心肌细胞铁死亡。

铁死亡与 miRNA: miRNA 是广泛分布在人体内的内源性小非编码 RNA,通常长度约为 21-22 个核苷酸,研究显示 miRNA 的异常表达参与包括 I/R 在内的众多疾病的发生发展。铁死亡与 miRNA 的关系在几类癌症疾病及脑部、肾脏 I/R^[43-45]中有过报道,但在心肌 I/R 过程中的研究仍不多,目前仅有 miR-135b-3p 被证实在体内外心肌 I/R 模型中可通过靶向抑制 GPX4 的表达促进细胞铁死亡^[46]。

铁死亡与间充质干细胞:间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)源于骨髓、胚胎等组织,已有研究证实 MSCs 预处理可显著提高复苏后大鼠心脑功能^[47]。Xu 等^[48]构建了猪心脏骤停模型,并在心脏骤停处理前 1.5 和 3 d 分别静脉注射源于人类胚胎干细胞的 MSCs。在心肺复苏 24 h 后发现, MSCs 可显著降低复苏后心肌细胞铁死亡相关基因(ACSL4, GPX4)的表达和铁积累情况,有效抑制 I/R 损伤引起的心肌结构和功能损伤。

4 心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的研究展望

铁死亡是近年重新定义的调节性细胞死亡方式,已被众多学者证实在心肌缺血再灌注损伤过程中发挥关键作用。心肌 I/R 损伤中铁死亡虽是热点

研究领域,但仍有许多亟待解决的问题。首先,在心肌 I/R 发生时,除了铁死亡还存在着诸如凋亡、坏死、焦亡等其他细胞死亡形式,研究发现在大鼠 I/R 模型中同时施加细胞坏死和铁死亡抑制剂(帕纳替尼和去铁胺)对 I/R 损伤的保护效果显著高于单一药物^[49],针对铁死亡与其他细胞死亡方式的相关性研究将有助于揭示心肌 I/R 过程中铁死亡的发生机制,同时能更有效地抑制 I/R 引发的心肌细胞死亡;其次,对心肌 I/R 铁死亡的药物开发研究多集中在黄酮类化合物,虽然这些物质在动物实验中被证实可有效抑制 I/R 损伤后心肌细胞铁死亡,但在临床实践上仍未取得可观进展,且目前临床批准的药物对铁死亡的作用研究仍鲜有报道。心肌 I/R 铁死亡的药物治疗的临床实践研究仍有待加强;最后,心肌 I/R 是一个动态过程,铁死亡也随着缺血、再灌注的发展而变化。有研究指出铁死亡只存在于心肌再灌注期而不是缺血期。在大鼠缺血模型的心脏组织中并未检测到铁死亡标志蛋白(ACSL4 和 GPX4)及铁离子的显著改变,且去铁胺对缺血引起的心肌形态结构改变和心肌梗死也无显著改善作用,而去铁胺可显著缓解再灌注后的心肌损伤^[50]。对心肌 I/R 过程中铁死亡的动态研究能更精确地揭示 I/R 的病理机制。

总之,心肌缺血再灌注损伤中铁死亡具有重要的研究价值和意义,对心肌 I/R 过程中铁死亡调控机制的深入研究,将为心肌 I/R 损伤的防治带来新的思路和策略。

参考文献

- [1] Bugger H, Pfeil K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(7): 165768.
- [2] Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1): 89-99.
- [3] Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog [J]. *Arch Pathol*, 1960, 70: 68-78.
- [4] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401.
- [5] Jennings RB. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2013, 113(4): 428-438.
- [6] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [7] Wu X, Li Y, Zhang S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Ther-*

- anostics, 2021, 11(7) : 3052–3059.
- [8] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2) : 107–125.
- [9] 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.
- [10] Capelletti MM, Manceau H, Puy H, et al. Ferroptosis in liver diseases: an overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14).
- [11] Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumourous diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4) : 648–657.
- [12] 彭伟嘉, 朱泽宇, 杨扬, 等. 丙烯醛体内外诱导神经元铁死亡的初步研究 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(5) : 659–666.
- Peng WJ, Zhu ZY, Yang Y, et al. Acrolein-induced neuronal ferroptosis in vitro and in vivo: a preliminary study [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2021, 42(5) : 659–666.
- [13] Ravingerová T, Kindernay L, Barteková M, et al. The molecular mechanisms of iron metabolism and its role in cardiac dysfunction and cardioprotection [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21).
- [14] Jin T, He Q, Cheng C, et al. UAMC-3203 or/and deferoxamine improve post-resuscitation myocardial dysfunction through suppressing ferroptosis in a rat model of cardiac arrest [J]. *Shock*, 2022, 57(3) : 344–350.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Gallagher M. The system xc⁻/cystine/glutamate antiporter: an exciting target for antiepileptogenic therapy? [J]. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(1) : 39–42.
- [18] Bridges RJ, Natale NR, Patel SA. System xc⁻ cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1) : 20–34.
- [19] Cardoso BR, Hare DJ, Bush AI, et al. Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration? [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(3) : 328–335.
- [20] 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*, 2022.
- [21] Feng Y, Madungwe NB, Imam Aliagan AD, 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.
- [22] Ma S, Sun L, Wu W, et al. USP22 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the SIRT1-p53/SLC7A11-dependent inhibition of ferroptosis-Induced cardiomyocyte death [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 551318.
- [23] Xu S, Wu B, Zhong B, et al. Naringenin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2)/system xc⁻/glutathione peroxidase 4 (GPX4) axis to inhibit ferroptosis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2) : 10924–10934.
- [24] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34) : E4966–4975.
- [25] 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.
- [26] Li Y, Feng D, Wang Z, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11) : 2284–2299.
- [27] 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.
- [28] Fan Z, Cai L, Wang S, et al. Baicalin prevents myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ACSL4 mediated ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 628988.
- [29] 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.
- [30] Shan X, Lv ZY, Yin MJ, et al. The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021 : 8880141.
- [31] Tang LJ, Zhou YJ, Xiong XM, 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.
- [32] 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.
- [33] Zhang X, Yu Y, Lei H, et al. The Nrf-2/HO-1 signaling axis: a ray of hope in cardiovascular diseases [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020 : 5695723.
- [34] Lin JH, Yang KT, Lee WS, et al. Xanthohumol protects the rat myocardium against ischemia/reperfusion injury-induced ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022 : 9523491.
- [35] Li T, Tan Y, Ouyang S, et al. Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis [J]. *Gene*, 2022, 808 : 145968.
- [36] Zhang Y, Ren X, Wang Y, et al. Targeting ferroptosis by polydopamine nanoparticles protects heart against ischemia/reperfusion injury [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(45) : 53671–53682.
- [37] Hwang JW, Park JH, Park BW, et al. Histochrome attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis-induced cardiomyocyte death [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(10).
- [38] Lin JH, Yang KT, Ting PC, et al. Gossypol acetic acid attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury in rats via an anti-ferroptotic mechanism [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11).
- [39] Mancias JD, Wang X, Gygi SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. *Nature*, 2014, 509 (7498) : 105–109.
- [40] Li W, Li W, Wang Y, et al. Inhibition of DNMT-1 alleviates ferroptosis through NCOA4 mediated ferritinophagy during diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1) : 267.
- [41] Chen HY, Xiao ZZ, 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.
- [42] Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11) : 1242–1253.
- [43] Ding C, Ding X, Zheng J, et al. miR-182-5p and miR-378a-3p regulate ferroptosis in I/R-induced renal injury [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10) : 929.
- [44] Lu J, Xu F, Lu H. LncRNA PVT1 regulates ferroptosis through miR-214-mediated TFR1 and p53 [J]. *Life Sci*, 2020, 260 : 118305.
- [45] Xie B, Guo Y. Molecular mechanism of cell ferroptosis and research progress in regulation of ferroptosis by noncoding RNAs in tumor cells [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1) : 101.
- [46] Sun W, Shi R, Guo J, et al. miR-135b-3p promotes cardiomyocyte ferroptosis by targeting GPX4 and aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8 : 663832.
- [47] Wang T, Tang W, Sun S, et al. Improved outcomes of cardiopulmonary resuscitation in rats with myocardial infarction treated with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3) : 833–839.
- [48] Xu J, Zhang M, Liu F, et al. Mesenchymal stem cells alleviate post-resuscitation cardiac and cerebral injuries by inhibiting cell pyroptosis and ferroptosis in a swine model of cardiac arrest [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 793829.
- [49] Tu H, Zhou YJ, Tang LJ, 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.
- [50] Tang LJ, Luo XJ, 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.