

• 综述 •

铁死亡：急性一氧化碳中毒致心肌损伤的潜在治疗新靶点

刘安平^{1,2} 姜栩恒² 孙田静² 李沫² 段海真² 王树红² 喻安永²¹ 大连医科大学, 辽宁大连 116044; ² 遵义医科大学附属医院急诊科, 贵州遵义 563003

通信作者: 喻安永, Email: anyongyu@163.com

【摘要】 急性一氧化碳中毒 (ACMP) 是急诊科常见气体中毒之一, 每年有数万人因一氧化碳 (CO) 中毒就诊。中毒的严重程度取决于环境和人体因素, 缺氧和氧化应激是 CO 致心脏毒性的重要机制。在中度至重度 CO 中毒中, 心肌受累极其常见, 包括心肌损伤、心肌梗死、心律失常、猝死等, 与较高的死亡风险相关。铁死亡是一种由铁依赖的脂质过氧化 (LPO) 引起的细胞死亡方式。尽管铁死亡已被证明在多种心血管疾病中发挥着关键作用, 但其与 ACMP 致心肌损伤潜在机制的关系尚不清楚。本文讨论了铁死亡与心血管疾病之间已建立的联系, 并总结了铁死亡在 ACMP 致心肌损伤中的潜在作用及 ACMP 对心脏的不利影响。阐明这些机制可能有助于开发新的治疗策略, 以靶向铁死亡来减轻 ACMP 致心肌损伤, 为将来研究铁死亡作为 ACMP 致心肌损伤治疗靶点的潜在应用提供理论基础。

【关键词】 铁死亡; 急性一氧化碳中毒; 心肌损伤**基金项目:** 国家自然科学基金 (82260385); 贵州省遵义市科技计划项目 [遵市科合 HZ 字 (2023) 218 号]

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241021-00862

Ferroptosis: a potential new therapeutic target for myocardial injury induced by acute carbon monoxide poisoningLiu Anping^{1,2}, Jiang Xuheng², Sun Tianjing², Li Mo², Duan Haizhen², Wang Shuhong², Yu Anyong²¹Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China; ²Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China

Corresponding author: Yu Anyong, Email: anyongyu@163.com

【Abstract】 Acute carbon monoxide poisoning (ACMP) is one of the most common gas poisonings in the emergency department, with tens of thousands of people seeking medical attention for carbon monoxide (CO) poisoning each year. The severity of poisoning is dependent upon environmental and human factors, with hypoxia and oxidative stress being important mechanisms of cardiac toxicity induced by CO. Myocardial involvement is common in moderate to severe ACMP, including myocardial injury, myocardial infarction, arrhythmia, and sudden death, which are associated with a high risk of death. Ferroptosis is a cell death mechanism caused by iron-dependent lipid peroxidation (LPO), although ferroptosis has been shown to play a critical role in various cardiovascular diseases, the potential mechanism by which it contributes to ACMP-induced myocardial injury is unclear. This review discusses the established link between ferroptosis and cardiovascular disease and summarizes the potential role of ferroptosis in ACMP-induced myocardial injury and the detrimental effects of ACMP on the heart. Elucidating these mechanisms could guide the development of novel therapeutic strategies that target ferroptosis to mitigate ACMP-induced myocardial injury. This review aims to provide a theoretical foundation for future research on the potential use of ferroptosis as a therapeutic target for ACMP-induced myocardial injury.

【Key words】 Ferroptosis; Acute carbon monoxide poisoning; Myocardial injury**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82260385); Zunyi Science and Technology Project of Guizhou Province [Zunshi kehe HZ (2023) 218]

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241021-00862

一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 是一种无色无味的气体, 主要来源于碳基化合物不完全燃烧^[1-2]。每年因急性一氧化碳中毒 (acute carbon monoxide poisoning, ACMP) 在急诊科就诊的人数超过 5 万例^[3]。估计目前全球范围内 CO 中毒的累积发病率与病死率分别为 137/100 万和 4.6/100 万^[1]。心脏是 ACMP 易损伤的器官之一, 多达 50% 的中重度 ACMP 患者呈现出左心室功能障碍及心肌损伤^[4]。研究表明, 心肌损伤是患者短期死亡的独立危险因素^[5], 幸存者未来发生心肌梗死的风险也很高。

铁死亡是一种依赖于铁元素, 并且不同于细胞凋亡、细胞坏死及细胞自噬的全新细胞程序性死亡形式, 在医学领域

引发了广泛重视^[6]。铁死亡的显著特点为铁的聚集、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成及脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPO)。研究表明, 当细胞代谢失去平衡时, 细胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 合成降低或被大量消耗, 以及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失活, 致使铁聚集及 ROS 生成增加, 对质膜上的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 进行氧化, 生成对机体有害的 LPO, 进而引发膜损伤与细胞死亡^[7]。研究表明, 铁死亡是介导众多心血管疾病发病机制与发展进程的关键环节, 如动脉粥样硬化、药物性心力衰竭、心肌缺血/再灌注损伤、脓毒症致心肌病、心律失常及糖尿病性心肌病^[8]。剧烈的 LPO 反

应可造成心脏缺血缺氧性损伤等多种类型的病理损害^[9]。然而,铁死亡在 ACMP 致心肌损伤中的作用机制尚不完全清楚。现主要介绍铁死亡的代谢途径及其与 ACMP 致心肌损伤的关系,为 ACMP 致心肌损伤提供可能的治疗策略。

1 铁死亡的特征及调控机制

2012 年, Dixon 等^[10]提出了“铁死亡”这一概念,即以质膜不饱和脂肪酸消耗、脂质 ROS 积累及细胞内铁积累为特征的细胞死亡形式。随后,研究者对铁死亡进行了广泛研究,涉及铁死亡的细胞形态学、生物化学、遗传及免疫功能等多个方面^[11]。研究显示,出现铁死亡的细胞往往呈现出质膜不完整、细胞质与细胞器肿胀、中度染色质凝聚及自噬体增多的情况^[12];从超微结构角度可以清晰地观察到线粒体凝缩或肿胀、膜密度增加、嵴减少或缺失等表现^[13]。线粒体是产生 ROS 的重要场所,随着线粒体损伤,大量 ROS 产生,加剧了细胞及组织氧化应激反应。在 ROS 形成到引发死亡的过程中,二价铁离子具有其他金属离子无法替代的重要中介作用。研究表明,铁、ROS 及 PUFA 是铁死亡发生过程中的重要因素^[14]。此外, Zhou 和 Bao^[15]在文献基础上建立了 FerrDb 数据库,目前,该数据库已记录了 253 个铁死亡相关基因及 95 种疾病,表明铁死亡机制复杂,且可能与多种疾病存在关联。现主要讨论铁死亡在生物化学方面的特性。

1.1 铁代谢:铁是机体细胞代谢过程中不可缺少的元素,参与各种重要的生理活动。铁沉积是铁死亡的第一步。细胞内铁含量与铁的摄取、运输、储存和排泄相关,参与铁稳态的调节^[16]。维持铁稳态是保证身体健康的关键因素,转铁蛋白(transferrin, Tf)和转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, Tfr1)在铁代谢中发挥至关重要的作用^[8,14]。铁存在亚铁(ferrous, Fe²⁺)和铁态(ferric, Fe³⁺)两种氧化态,两者间的相互转化可能会影响细胞对铁死亡的敏感性。通过肠道吸收和红细胞降解的 Fe³⁺与 Tf 结合形成 Tf-Fe, Tf-Fe 与细胞表面的 Tfr1 结合形成 Tf-Tfr1 复合物,该复合物通过受体介导的内吞作用将 Fe³⁺转运至细胞内。此外,乳转铁蛋白(lactotransferrin, LTF)也具备与 Fe³⁺相结合的能力,并将 Fe³⁺转运至细胞内部。当细胞内环境呈酸性时,Fe³⁺更容易从 Tf 中释放出来,游离的 Fe³⁺在金属还原酶 STEAP3 的催化下被还原成 Fe²⁺^[17],在二价金属离子转运体 1(divalent metal transporter 1, DMT1)转运下,被运送到细胞质中,存储于不稳定铁池(labile iron pool, LIP)内。LIP 中 Fe²⁺有 3 个功能:①调节细胞功能:一部分 Fe²⁺被转移到线粒体和其他细胞器中,积极参与血红素及其他铁衍生物的合成过程,对细胞的功能实现有效的调节^[18];②储存:部分 Fe²⁺储存在由铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)亚基组成的铁蛋白中,铁蛋白以无毒形式储存铁,有助于提高细胞内铁的生物利用度,同时也能够抑制 ROS 的产生;③输出:还有一部分铁通过铁转运蛋白(ferroportin, FPN)释放到细胞外,促进铁的排出(图 1)。体内这种铁循环过程有效地调节着细胞内铁的稳态。当铁摄入量增加或细胞处于应激状态时,可在组织或细胞中观察到铁的蓄积。过量的 Fe²⁺与过氧

化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)结合,通过芬顿反应(图 2)的级联放大作用,生成具有高度氧化性的羟基自由基(OH·),将细胞膜上的 PUFA 氧化为有毒的脂质氢过氧化物(lipid hydroperoxide, LOOH),从而引发 LPO 和细胞损伤^[19]。此外,Fe²⁺还参与了脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)介导的 LPO 过程^[20]。维持线粒体内铁平衡对于预防铁死亡也至关重要。线粒体铁转运蛋白 1(也称 SLC25A37)和线粒体铁转运蛋白 2(也称 SLC25A28)是维持线粒体内铁水平的关键蛋白^[21]。研究表明,SLC25A28 过表达加重了铁死亡,而 SLC25A28 缺失则能够对抗铁死亡激活剂 Eristain 诱导的细胞死亡^[22]。越来越多的证据支持铁蓄积促进了铁死亡的发生^[23-24]。体内小鼠模型研究进一步说明了铁调节在铁死亡中的作用^[25]。

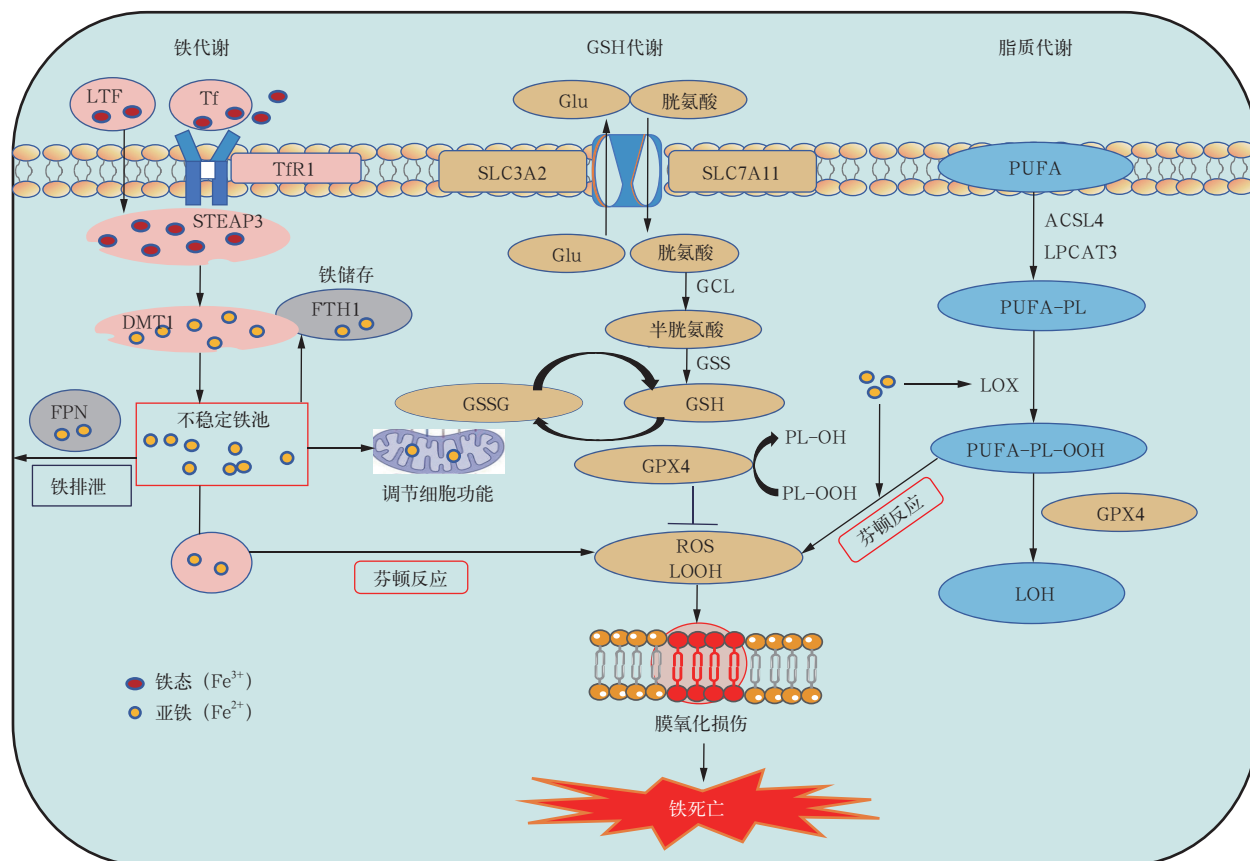
1.2 GSH 代谢和 ROS:铁死亡与氧化还原失衡密切相关,即氧化剂(ROS)的产生过多和还原剂(GSH)的耗竭。ROS 被认为是铁死亡的重要信号,参与细胞生存和死亡的调控。ROS 是氧气(oxygen, O₂)带电子后的产物,因所带电子数量不同分为超氧阴离子(O₂⁻,带 1 个电子)、H₂O₂(带 2 个电子)、OH·(带 3 个电子)^[26]。细胞在正常有氧代谢时可产生低水平的 ROS,参与调节细胞稳态和氧化还原反应。当细胞处于应激状态时(如感染、缺血缺氧、中毒),细胞的整体代谢陷入失控状态,线粒体和细胞膜上的还原型辅酶 II 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)介导 LPO 并产生大量 ROS,过量的 ROS 引发强烈的氧化应激反应,大量消耗细胞内部原本存在的抗氧化剂,加剧 LPO。值得一提的是,Fe²⁺是一种典型的促氧化剂,可与 H₂O₂ 发生反应生成 OH·,通过芬顿反应的级联放大作用产生过量的 LOOH,导致细胞膜氧化损伤,从而造成蛋白质、核酸、脂质等功能损伤,诱导细胞死亡。因此,Fe²⁺被认为是铁死亡发生过程中的“肇事者”^[27]。

胱氨酸-谷氨酸反转运系统是细胞膜上重要的氨基酸转运体,由轻链亚基膜转运蛋白 SLC7A11 和重链亚基膜转运蛋白 SLC3A2 组成,主要调节细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸水平。SLC7A11 是发挥功能的主要亚基,可将胱氨酸转运至细胞内部,而胱氨酸在胱氨酸转硫酶的催化下被还原为半胱氨酸,进而合成 GSH(图 1)。研究表明,心肌细胞中 SLC7A11 过表达可增加细胞内 GSH 水平,刺激铁蛋白表达,减轻心肌细胞铁死亡和心力衰竭^[28]。Ding 等^[29]也观察到,SLC7A11 和 GPX4 过表达能够减轻氧化应激,在心肌缺血/再灌注损伤中通过核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/SLC7A11/GPX4 信号通路起到保护作用。此外,敲除 SLC7A11 可加重小鼠心肌细胞纤维化和心肌肥厚^[30]。因此,SLC7A11 在调节铁死亡中发挥着重要作用。

GSH 是体内重要的抗氧化剂,可抑制氧化反应,从而减轻细胞 LPO,减少 ROS 的产生,保护细胞免受氧化应激引发的死亡。此外,GSH 也是 GPX4 的辅助因子,能够调节 GPX4 的活性。已有研究证明,GPX4 是铁死亡的关键调节蛋白^[31],在氧化反应中将 GSH 转化为谷胱甘肽二硫化物(glutathione disulfide, GSSH),清除细胞代谢过程中过量的过氧化物和 OH·,减轻 PUFA 的过氧化作用^[19](图 1)。研究表明,使用

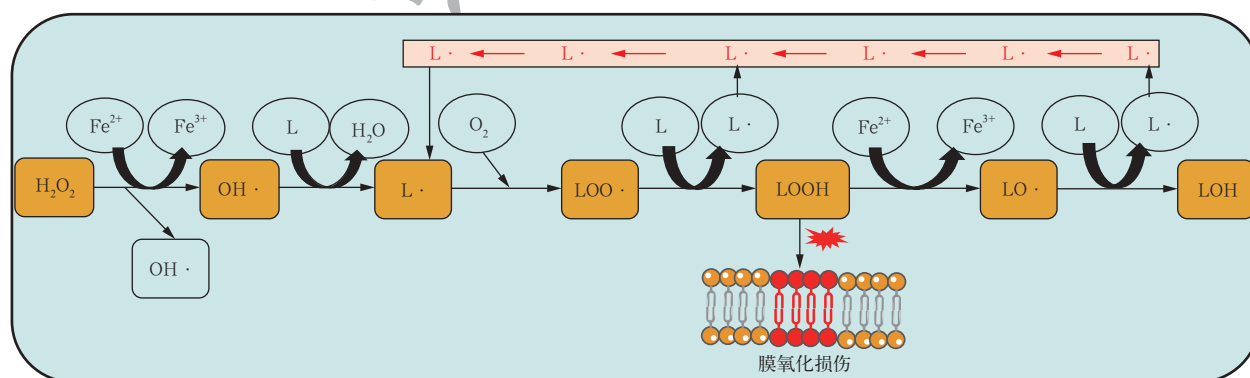
Erastain 可以抑制 SLC7A11 表达, GPX4 抑制剂 RSL3 可抑制 GPX4 蛋白活性, 诱导 ROS 增多, 发生 LPO 和铁死亡^[32]。相反, 使用铁抑制剂 1 (ferrostatin 1, Fer1) 可减少细胞中 LIP, 清除烷氧基自由基及 LOOH, 产生与 GPX4 相同的抗铁蛋白作用, 从而减轻铁死亡^[33]。

1.3 脂质氧化代谢: 失控的 LPO 被认为是引起铁死亡这一特殊细胞死亡形式的主要原因之一^[14]。脂质过氧化物的积累源于含 PUFA 膜磷脂的氧化, 尤其是在 PUFA 含量较高的心脏表现更为明显。磷脂相关的 PUFA 是 LPO 的主要底物, 也是铁死亡发生过程中的主要受害者。PUFA 含有一个特殊



注: LTF 为乳转铁蛋白, Tf 为转铁蛋白, TfR1 为转铁蛋白受体 1, STEAP3 为金属还原酶, DMT1 为二价金属离子转运体 1, FTH1 为铁蛋白重链 1, FPN 为铁转运蛋白, GSH 为谷胱甘肽, Glu 为谷氨酸, SLC3A2, SLC7A11 为胱氨酸-谷氨酸反转运蛋白, GCL 为谷氨酸半胱氨酸连接酶, GSS 为谷胱甘肽二硫化物, GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4, PL-OH 为磷脂醇, PL-OOH 为磷脂氢过氧化物, ROS 为活性氧, LOOH 为脂质氢过氧化物, PUFA 为多不饱和脂肪酸, ACSL4 为酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4, LPCAT3 为溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3, PUFA-PL 为含磷脂的多不饱和脂肪酸, LOX 为脂氧合酶, PUFA-PL-OOH 为含磷脂过氧化物的多不饱和脂肪酸, LOH 为脂质醇

图 1 铁死亡的代谢途径



注: H_2O_2 为过氧化氢, Fe^{2+} 为亚铁, Fe^{3+} 为铁态, $\text{OH}\cdot$ 为羟基自由基, L 为脂质, $\text{L}\cdot$ 为脂质自由基, $\text{LOO}\cdot$ 为脂质过氧自由基, LOOH 为脂质氢过氧化物, $\text{LO}\cdot$ 为烷氧基自由基, LOH 为脂质醇

图 2 芬顿反应

的双烯丙基氢原子,该原子由于其独特的化学结构和性质,极易容易与氧分子发生反应,生成具有较强氧化性和活性的过氧自由基^[34],过氧自由基参与芬顿反应,导致 LPO 和细胞损伤,进而对细胞的正常生理功能和代谢活动产生影响。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)、LOX 等多种酶都在这一过程中发挥着重要作用,并介导 PUFA 的 LPO 过程^[35]。具体而言,ACSL4 催化 PUFA 与辅酶 A 的酯化, LPCAT3 促进磷脂的合成,产生含磷脂的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid-containing phospholipid, PUFA-PL), LOX 可直接氧化 PUFA 和 PUFA-PL,生成含磷脂氢过氧化物的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid-polyunsaturated fatty acid-containing phospholipid, PUFA-PL-OOH),并在 GPX4 催化下转化为无毒的脂质醇 (lipid alcohol, LOH)^[35-38] (图 1)。然而,PUFA-PL-OOH 非常不稳定,容易分解为具有毒性的醛类物质,如丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 及 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE),从而加重细胞的氧化应激反应。此外,当 ACSL4、LPCAT3、LOX 等被激活及 GPX4 被抑制时,不能清除过多脂质过氧化物,从而诱导细胞发生铁死亡^[36]。Doll 等^[39]研究显示,ACSL4 被敲除的细胞对铁死亡呈现出显著的抑制作用,表明抑制 ACSL4 是预防铁死亡相关疾病的一种可行的治疗方式。因此,清除脂质过氧化物是防止 LPO 致心肌细胞膜结构损伤的有效方法之一^[28]。

2 铁死亡与 ACMP 致心肌损伤

2.1 ACMP 致心肌损伤:CO 与血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 的结合对 O₂ 在机体内输送形成了限制。CO 与 Hb 结合的亲和力约为 O₂ 的 250 倍^[40]。当机体吸入 CO 后,通过肺弥散入血,与 O₂ 以竞争的方式结合 Hb,生成不容易解离的碳氧血红蛋白 (carboxyhemoglobin, HbCO),使 Hb 的携氧能力下降,进而造成组织缺氧^[41-42],尤其是对缺氧较为敏感的大脑及心脏。除缺氧损伤外,CO 还可能通过炎症、氧化应激、免疫等引起心肌细胞损伤,包括中性粒细胞 LPO、线粒体氧化应激、一氧化氮和过氧亚硝酸盐的产生、程序性细胞死亡、免疫介导的损伤等^[43]。然而, Roderique 等^[44]研究发现,氧化应激可能在 ACMP 发病机制中发挥了关键作用,其原因是 CO 能够促进全身 ROS 生成,而 ROS 是导致组织细胞氧化应激的重要物质。

ACMP 患者血清总氧化应激水平,如总氧化物状态 (total oxidant status, TOS) 和氧化应激指数 (oxidant stress index, OSI) 较健康对照组升高^[45]。具体而言,CO 作用于细胞或亚细胞水平,通过抑制细胞色素 C 氧化酶活性、降低 GSH 水平,造成 ROS 大量产生,导致器官内氧化应激增加,引发下游炎症反应,激活细胞死亡通路^[46]。由于心肌细胞具有氧化代谢活性强、抗氧化酶含量低、PUFA 含量高等特点,因此心肌细胞比其他器官更容易受到氧化应激的影响。此外,CO 不仅能增强内皮细胞功能,而且能促进血浆低密度脂蛋白氧化;同时,它还能进一步增强硝化应激,生成过多的自由基,进而引发

LPO^[47]。因此,缺氧和氧化应激是 ACMP 致心脏毒性的重要机制。

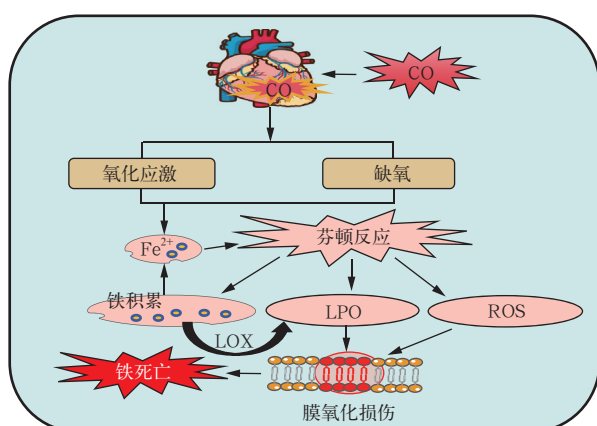
早在 2001 年, Gandini 等^[48]就通过临床和动物研究表明 CO 具有心脏毒性作用。随后的研究描述了心脏毒性的具体表现形式,包括:①左心室收缩功能障碍 (74.4%) 和舒张功能障碍 (27.7%)、室壁运动异常 (61.4%) 及右心功能障碍 (21%)^[49];②心电图变化,包括缺血性改变 (如 ST 段压低或抬高)、心律失常、复极紊乱 (如 T 波变平和倒置)、QT 间期延长及心肌损伤^[50]。ACMP 致心肌损伤发生率超过 1/3^[51]。中毒患者存在心绞痛发作、心肌梗死、心律失常、心力衰竭等症状,甚至出现心源性休克、猝死等一系列严重危及生命的表现,对于中度至重度 ACMP 致心肌损伤患者,其病死率呈现出显著增加的趋势^[52]。

2.2 心脏中铁稳态:铁稳态对于细胞代谢意义重大,特别是对于能量需求颇高的心肌细胞而言。研究表明,铁失衡存在于许多心血管疾病中^[53-54]。Tf 与 TfR1 结合介导铁离子进入细胞内,一部分铁离子与 FTH1 和 FTL 亚基组成的铁蛋白结合储存于细胞内,另一部分铁离子通过 FPN 排出细胞外。研究显示,小鼠心脏中缺乏 TfR1、FTH1、FPN 会导致铁失衡和氧化应激增加,从而诱导心肌组织损伤^[28, 55]。Hepcidin 是一种在生理过程中发挥重要作用的肽类激素,可对铁的吸收与再循环过程进行有效调节。与全身其他器官不同,心脏铁水平由心脏 Hepcidin/FPN 轴和全身 Hepcidin/FPN 轴调节的平衡来维持细胞内铁稳态^[56]。为了证明 Hepcidin/FPN 轴在心脏铁稳态调节中的作用, Lakkhal-Littleton 等^[55-56]在心肌细胞特异性敲除 FPN 和 Hepcidin 的动物模型中发现,尽管小鼠全身铁水平正常,但心脏发生了严重的左心室功能障碍及心室肥大。因此,维持铁稳态对于减轻心肌细胞损伤极其重要。

2.3 ACMP 致心肌损伤与铁死亡:ACMP 致心肌损伤的主要病理生理机制是缺氧及氧化应激,可导致线粒体呼吸失能、铁代谢失衡、ROS 产生增多及 LPO^[57],很大程度上与铁死亡在其他多种心血管疾病中的代谢机制表现出相似的特征。心肌梗死、心律失常、心力衰竭等心脏病变导致心肌缺血缺氧时,铁代谢途径中的 TfR、DMT1 和 FPN 受到调节,导致铁的产生增多、排泄受阻,心肌组织铁含量增加,介导芬顿反应,诱导氧化损伤及铁死亡^[58]。

在 CO 中毒的早期阶段,铁蛋白与游离铁紧密结合,通过这种方式有效地中和铁所具有的氧化毒性;而在后期阶段,特别是机体经历复氧后,导致一氧化氮含量显著升高。这一变化促进了铁蛋白与铁离子的解离,游离出的铁离子可引发一系列级联反应,导致铁在体内大量蓄积^[59],铁超载会持续刺激机体生成 ROS 及 LPO,最终造成心肌细胞死亡。这一现象与 Fang 等^[60]在阿霉素和缺血/再灌注损伤诱导的心肌病小鼠模型中的研究发现是完全一致的,研究人员认为游离铁增加是诱导心脏损伤的重要条件,铁死亡是引起心肌病的重要机制之一,而通过 Fer1 抑制铁死亡可显著减轻阿霉素诱导的心肌病。因此,在 CO 中毒致心肌损伤中,由于铁产生增加和铁排出下降,使得心肌细胞内部游离铁的含量大幅升高,

这极有可能激活了铁死亡通路(图3)。一方面,过多的铁使芬顿反应加强,产生 $\text{OH}\cdot$; 另一方面,铁参与 LOX 的合成,促进脂质过氧化物的产生,这些情况都有可能引发铁死亡。



注: CO 为一氧化碳, Fe^{2+} 为亚铁, LOX 为脂氧合酶, LPO 为脂质过氧化, ROS 为活性氧

图3 CO中毒致心肌细胞发生铁死亡的可能机制

研究表明, ACMP 后可发生铁死亡及脑组织白质纤维束损伤,通过抑制铁死亡可减少 ACMP 后铁和脂质过氧化物的沉积,减轻铁死亡和白质纤维束损伤,有效地促进了 ACMP 后小鼠神经功能恢复^[61]。在模拟小鼠心脏缺血缺氧的体外系统中,铁死亡抑制剂(去铁胺、 Fe^{1} 等)可显著减轻心肌细胞死亡和心脏组织与功能损伤,提示以铁离子为靶点治疗缺血缺氧性心脏病具有潜在价值^[62]。因此推测, ACMP 致心肌损伤的发生机制与铁死亡之间存在着紧密的关联。明确铁死亡涉及的信号通路,并借助铁死亡这一途径来全面且深入地阐释 ACMP 致心肌细胞损伤的内在机制,对于临床实践具有极其重要的意义,有助于为在 ACMP 后遭受心肌损伤的患者制定并提供更为恰当、精准且有效的诊疗措施,提高 CO 中毒致心肌损伤患者的救治成功率。

3 局限性

越来越多的证据支持铁死亡在各种心血管病发生发展中的作用。尽管已观察到 CO 中毒后脑组织发生了铁死亡,通过抑制铁死亡能减轻神经损伤及促进神经功能恢复,但铁死亡在 ACMP 致心肌损伤中的发生机制尚未见报道。目前关于 ACMP 致心肌损伤的探讨主要集中在临床研究,重点关注诊断和治疗,缺乏大规模的动物及细胞实验来验证心肌损伤发生的具体机制。因此,深入研究铁死亡在 ACMP 致心肌损伤中的作用及机制,可能为 ACMP 致心肌损伤的治疗提供新的策略和方向。

4 结论与展望

铁死亡在 ACMP 致心肌损伤中可能发挥了重要作用。通过调节 Fe^{2+} 水平和 ROS 的生成,可以抑制铁死亡的发生,从而保护心肌细胞免受损伤。目前,在 CO 中毒这种情形下,铁死亡引发心肌细胞损伤的相关研究仍处于起始阶段,对其展开更深入、更全面及更系统的探究或许能够催生一系列全新的治疗理念和手段。铁死亡的具体途径及其相关通路极有

潜力成为 ACMP 致心肌损伤的潜在治疗靶点。然而,目前对于铁死亡在 ACMP 致心肌损伤中的作用机制仍不完全清楚,需进一步阐明。此外,未来还需要研究开发新的药物和方法来抑制铁死亡的发生,为临床治疗提供新的思路和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning [J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39 (4): 387–392. DOI: 10.1177/0960327119891214.
- [2] Dent MR, Rose JJ, Tejero J, et al. Carbon monoxide poisoning: from microbes to therapeutics [J]. Annu Rev Med, 2024, 75: 337–351. DOI: 10.1146/annurev-med-052422-020045.
- [3] Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review [J]. J Neurol Sci, 2007, 262 (1–2): 122–130. DOI: 10.1016/j.jns.2007.06.037.
- [4] Henry CR, Satran D, Lindgren B, et al. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning [J]. JAMA, 2006, 295 (4): 398–402. DOI: 10.1001/jama.295.4.398.
- [5] Kao HK, Lien TC, Kou YR, et al. Assessment of myocardial injury in the emergency department independently predicts the short-term poor outcome in patients with severe carbon monoxide poisoning receiving mechanical ventilation and hyperbaric oxygen therapy [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22 (6): 473–477. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.04.006.
- [6] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. Cell Death Differ, 2016, 23 (3): 369–379. DOI: 10.1038/cdd.2015.158.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.02.017.
- [8] Fang XX, Ardehali H, Min JX, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20 (1): 7–23. DOI: 10.1038/s41569-022-00735-4.
- [9] Xie LH, Fefelova N, Pamarthi SH, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to cardiovascular disease [J]. Cells, 2022, 11 (17): 2726. DOI: 10.3390/cells11172726.
- [10] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149 (5): 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [11] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. Cell Res, 2021, 31 (2): 107–125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [12] 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. DOI: 10.1038/ncb3064.
- [13] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjori E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels [J]. Nature, 2007, 447 (7146): 864–868. DOI: 10.1038/nature05859.
- [14] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22 (4): 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [15] Zhou N, Bao JK. FerrDb: a manually curated resource for regulators and markers of ferroptosis and ferroptosis-disease associations [J]. Database (Oxford), 2020, 2020: baaa021. DOI: 10.1093/database/baaa021.
- [16] Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism [J]. Biochem J, 2011, 434 (3): 365–381. DOI: 10.1042/BJ20101825.
- [17] Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells [J]. Nat Genet, 2005, 37 (11): 1264–1269. DOI: 10.1038/ng1658.
- [18] Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism [J]. Cell, 2017, 168 (3): 344–361. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
- [19] Wang H, Liu C, Zhao YX, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. Eur J Cell Biol, 2020, 99 (1): 151058. DOI: 10.1016/j.ejcb.2019.151058.
- [20] Shah R, Shchepinov MS, Pratt DA. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis [J]. ACS

- Cent Sci, 2018, 4 (3): 387–396. DOI: 10.1021/acscentsci.7b00589.
- [21] Paradkar PN, Zumbrennen KB, Paw BH, et al. Regulation of mitochondrial iron import through differential turnover of mitoferrin 1 and mitoferrin 2 [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29 (4): 1007–1016. DOI: 10.1128/MCB.01685–08.
- [22] Zhang ZL, Guo M, Shen M, et al. The BRD7–P53–SLC25A28 axis regulates ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101619. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101619.
- [23] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24 (1): 449. DOI: 10.3390/ijms24010449.
- [24] Xing GW, Meng LH, Cao SY, et al. PPAR α alleviates iron overload-induced ferroptosis in mouse liver [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23 (8): e52280. DOI: 10.15252/embr.202052280.
- [25] Tong J, Lan XT, Zhang Z, et al. Ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in mice: potential involvement of PANoptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44 (5): 1014–1028. DOI: 10.1038/s41401-022-01010-5.
- [26] Zheng DD, Liu J, Piao HL, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1039241. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039241.
- [27] Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling [J]. *Cell Signal*, 2012, 24 (5): 981–990. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
- [28] Fang XX, Cai ZX, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis [J]. *Circ Res*, 2020, 127 (4): 486–501. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316509.
- [29] Ding SY, Duanmu XY, Xu LS, et al. Ozone pretreatment alleviates ischemiareperfusion injury-induced myocardial ferroptosis by activating the Nrf2/Slc7a11/Gpx4 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115185. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115185.
- [30] Zhang XY, Zheng CT, Gao ZQ, et al. SLC7A11/xCT prevents cardiac hypertrophy by inhibiting ferroptosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36 (3): 437–447. DOI: 10.1007/s10557-021-07220-z.
- [31] Seibt TM, Proneth B, Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 144–152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.014.
- [32] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [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. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101328.
- [34] Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15 (12): 1137–1147. DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1. Erratum in: *Nat Chem Biol*, 2020, 16 (2): 223–224. DOI: 10.1038/s41589-019-0434-z.
- [35] Chen ZZ, Yan YY, Qi C, et al. The role of ferroptosis in cardiovascular disease and its therapeutic significance [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 733229. DOI: 10.3389/fcvm.2021.733229.
- [36] Forcina GC, Dixon SJ. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis [J]. *Proteomics*, 2019, 19 (18): e1800311. DOI: 10.1002/pmic.201800311.
- [37] Kuhn H, Banthiya S, van Leyen K. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851 (4): 308–330. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.10.002.
- [38] Wang LY, Chen XG, Yan CH. Ferroptosis: an emerging therapeutic opportunity for cancer [J]. *Genes Dis*, 2020, 9 (2): 334–346. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.09.005.
- [39] 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. DOI: 10.1038/nchembio.2239.
- [40] 庞继恩, 范洪亮, 于宏伟, 等. 急性一氧化碳中毒患者血内皮素 1 与心肌钙蛋白 T 含量变化关系的探讨 [J]. *中国危重病急救医学*, 1996, 8 (8): 16–18.
- [41] Rose JJ, Wang L, Xu QZ, et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (5): 596–606. DOI: 10.1164/rccm.201606-1275CI. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (3): 398–399. DOI: 10.1164/rccm.1963erratum.
- [42] 刘桂清, 吴铁军, 田锁臣, 等. 中、重度急性一氧化碳中毒患者血一氧化碳含量的测定 [J]. *中国危重病急救医学*, 1998, 10 (11): 40.
- [43] Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, et al. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (11): 1095–1101. DOI: 10.1164/rccm.201207-1284CI.
- [44] Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, et al. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement [J]. *Toxicology*, 2015, 334: 45–58. DOI: 10.1016/j.tox.2015.05.004.
- [45] Kavakli HS, Erel O, Delice O, et al. Oxidative stress increases in carbon monoxide poisoning patients [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30 (2): 160–164. DOI: 10.1177/0960327110388539.
- [46] Akyol S, Erdogan S, Idiz N, et al. The role of reactive oxygen species and oxidative stress in carbon monoxide toxicity: an in-depth analysis [J]. *Redox Rep*, 2014, 19 (5): 180–189. DOI: 10.1179/1351000214Y.0000000094.
- [47] Lippi G, Rastelli G, Meschi T, et al. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45 (16–17): 1278–1285. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.06.004.
- [48] Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, et al. Carbon monoxide cardiotoxicity [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2001, 39 (1): 35–44. DOI: 10.1081/clt-100102878.
- [49] Kim JS, Ko BS, Sohn CH, et al. High-sensitivity troponin I and creatinine kinase-myocardial band in screening for myocardial injury in patients with carbon monoxide poisoning [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10 (4): 242. DOI: 10.3390/diagnostics10040242.
- [50] Cetin M, Ornek E, Murat SN, et al. A case of carbon monoxide poisoning presenting with supraventricular tachycardia [J]. *Intern Med*, 2011, 50 (24): 2607–2609. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5929.
- [51] Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (9): 1513–1516. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.044.
- [52] Baydin A, Amanvermez R, Çelebi HE, et al. Pentraxin 3, ischemia-modified albumin, and myeloperoxidase in predicting a cardiac damage in acute carbon monoxide poisoning [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34 (10): 1927–1930. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.05.043.
- [53] Lakhal-Littleton S. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 234–237. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.010.
- [54] Yan XH, Xie Y, Liu HB, et al. Iron accumulation and lipid peroxidation: implication of ferroptosis in diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15 (1): 161. DOI: 10.1186/s13098-023-01135-5.
- [55] Lakhal-Littleton S, Wolna M, Carr CA, et al. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (10): 3164–3169. DOI: 10.1073/pnas.1422373112. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (14): E1812. DOI: 10.1073/pnas.1504383112.
- [56] Lakhal-Littleton S, Wolna M, Chung YJ, et al. An essential cell-autonomous role for hepcidin in cardiac iron homeostasis [J]. *Elife*, 2016, 5: e19804. DOI: 10.7554/eLife.19804.
- [57] Jang DH, Piel S, Greenwood JC, et al. Alterations in cerebral and cardiac mitochondrial function in a porcine model of acute carbon monoxide poisoning [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2021, 59 (9): 801–809. DOI: 10.1080/15563650.2020.1870691.
- [58] Li XY, Ma N, Xu JP, et al. Targeting ferroptosis: pathological mechanism and treatment of ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1587922. DOI: 10.1155/2021/1587922.
- [59] Chen RJ, Lee YH, Chen TH, et al. Carbon monoxide-triggered health effects: the important role of the inflammasome and its possible crosstalk with autophagy and exosomes [J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95 (4): 1141–1159. DOI: 10.1007/s00204-021-02976-7.
- [60] Fang XX, 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. DOI: 10.1073/pnas.1821022116.
- [61] Wang SH, Xiong BY, Tian Y, et al. Targeting ferroptosis promotes functional recovery by mitigating white matter injury following acute carbon monoxide poisoning [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61 (2): 1157–1174. DOI: 10.1007/s12035-023-03603-5.
- [62] Gao MH, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59 (2): 298–308. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011.