

基于铁死亡探究中医药防治心肌缺血 / 再灌注损伤

许飞¹ 李亚洲² 洪梦颖³

¹ 滁州市城市职业学院附属凤阳县人民医院中医科, 安徽滁州 233100; ² 亳州市第二中医院心内科, 安徽亳州 236000; ³ 上海市松江区佘山镇社区卫生服务中心, 上海 2016021

通信作者: 洪梦颖, Email: hmy0314@163.com

【摘要】 急性心肌梗死(AMI)是心内科一种常见的心血管危重疾病,具有极高的致死率和致残率,流行病学调查显示,近年来随着人们生活水平的日益提高,AMI的发病率逐渐增加且呈现年轻化趋势,给家庭和社会带来沉重负担。通过溶栓等手段及时再灌注以恢复冠状动脉血供是目前临床治疗AMI的首要策略,心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)是AMI恢复血供后的常见严重并发症,且MIRI可诱发心律失常、内皮功能损害及心肌顿抑等,严重影响患者预后生活质量,目前西药尚无特效药物防治MIRI。因此,积极探索新型治疗策略有十分重要的临床意义。铁死亡是近年来新发现的以铁依赖性、非凋亡性等为特征的新型程序性细胞死亡(PCD)方式。铁死亡与MIRI关系十分密切,在MIRI的病理进程中扮演着重要角色,这表明铁死亡可能成为防治MIRI的新靶点。中医学历史悠久,具有多靶点、多途径、低不良反应等特点,且大量实验研究显示,传统中医药可通过抑制铁死亡关键细胞因子防治MIRI,显示出广阔的应用前景。基于此,现围绕铁死亡的发病机制、铁死亡在MIRI中的作用及传统中医药通过抑制铁死亡防治MIRI的研究进展等方面进行阐述,以期为进一步提升MIRI的中医疗效提供一定的参考。

【关键词】 铁死亡; 心肌缺血/再灌注损伤; 中医药

基金项目: 安徽省中医药传承创新科研项目(2025CCCX201)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.020

Exploring traditional Chinese medicine's prevention and treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury based on iron death

Xu Fei¹, Li Yazhou², Hong Mengying³

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Fengyang County People's Hospital Affiliated to Chuzhou City Vocational College, Chuzhou 233100, Anhui, China; ²Department of Cardiology, Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Bozhou City, Bozhou 236000, Anhui, China; ³Community Health Service Center in Sheshan Town, Songjiang District Shanghai, Shanghai 201602, China

Corresponding author: Hong Mengying, Email: hmy0314@163.com

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) is a common and critical cardiovascular disease in cardiology, with high mortality and disability rates worldwide. Epidemiological surveys have found that in recent years, with the increasing improvement of people's living standards, the incidence of AMI has gradually increased and shown a trend of younger patients affected, which undoubtedly imposes a heavy burden on families and society. Timely reperfusion through thrombolysis and other means to restore coronary blood supply is currently the primary treatment strategy for clinical management of AMI. Myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI) is a common and severe complication following restoration of blood supply in AMI. MIRI can induce arrhythmias, endothelial dysfunction, and myocardial stunning, which seriously affects the patient's prognosis and quality of life. Currently, there are no specific drugs in Western medicine to prevent and treat MIRI. Therefore, actively exploring new treatment strategies holds significant clinical importance. Ferroptosis is a newly discovered form of programmed cell death (PCD) in recent years, characterized by iron dependence, non-apoptotic features, and so on. Ferroptosis is closely related to MIRI and plays a significant role in the pathological process of MIRI, indicating that ferroptosis may become a new target for preventing and treating MIRI. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history and is characterized by multi-target, multi-pathway, and low adverse reaction. Extensive experimental research has shown that TCM can prevent and treat MIRI by inhibiting key molecules involved in ferroptosis, indicating broad application prospects. Based on this, the current discussion focuses on the pathogenesis of ferroptosis, the role of ferroptosis in MIRI, and the research progress of TCM in preventing and treating MIRI by inhibiting ferroptosis, aiming to provide some reference for further enhancing the therapeutic effect of TCM on MIRI.

【Key words】 Ferroptosis; Myocardial ischemia/reperfusion injury; Traditional Chinese medicine

Fund program: Anhui Provincial Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Research Project (2025CCCX201)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.020

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种常见的心血管危重疾病,近年来,AMI的发病率不断升高,因AMI有较高的致残率和病死率,故受到广泛关注^[1]。目前临床常以经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)、溶栓治疗等及时恢复缺血心肌血液供应为主要治疗策略,这些措施虽然在一定程度上缩小了心肌梗死面积、恢复了心脏功能,但再灌注会导致心肌出现一系列的结构及功能损伤,即心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI)^[2]。目前尚无有效防治MIRI的治疗手段,故如何有效防治MIRI是心血管领域当前亟需解决的重要问题。研究显示,MIRI的发病机制十分复杂,包括氧化应激、胞内钙离子(Ca^{2+})超载、能量代谢障碍、炎症反应、细胞焦亡及铁死亡等,其中铁死亡在MIRI的发生发展过程中起关键作用^[3]。因此,靶向抑制铁死亡是防治MIRI的一种新的重要治疗策略。传统中医药有多途径、多靶点、全方位、低不良反应等优势,近年来在MIRI治疗中的研究日益增多,由此可知,通过传统中医药抑制铁死亡对防治MIRI有重要意义。基于此,现就铁死亡与MIRI之间的关系及传统中医药通过抑制铁死亡以防治MIRI的最新实验研究成果进行归纳与总结,以期对MIRI的防治提供理论依据和参考。

1 铁死亡发生机制

细胞死亡是一切生物体的基本生理过程,它对维护机体生长发育、免疫及组织稳态等有至关重要的作用。根据是否有可控性,细胞死亡常分为调节性细胞死亡(regulatory cell death, RCD)和意外细胞死亡(accidental cell death, ACD),其中RCD亦称为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),而PCD主要包括细胞凋亡、自噬、坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡等^[4]。Dolma等^[5]发现了一种对表达小T抗原蛋白(small T antigen, ST)和大鼠肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma virus oncogene, RAS)的癌细胞具有选择性致命作用的新型化合物Erastin,即第一种铁死亡诱导剂。随着研究的不断深入,Dixon等^[6]发现了一种以铁依赖性、脂质过氧化物积累为特征的新型PCD,并将其命名为“铁死亡”。细胞死亡命名委员会(Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD)经过研究决定,将铁死亡定义为一种RCD形式。铁死亡在形态学、生化特征及遗传学等方面区别于细胞凋亡、自噬、坏死性凋亡、细胞焦亡等

PCD。在形态学上,表现为线粒体显著萎缩变小、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或缺失及线粒体外膜破裂等线粒体的异常。铁蓄积和脂质过氧化是铁死亡的主要生化特征。在遗传学方面则主要表现为一些基因及蛋白质的过表达^[7]。

1.1 铁代谢:铁是地壳中第二丰富的金属元素,同时亦是人类生命的重要微量营养元素,它主要参与DNA合成和修复、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生、氧气运输及细胞呼吸等过程^[8],故而对于维护人类生命健康至关重要。人体内的铁以二价亚铁(Fe^{2+})及三价铁(Fe^{3+})的形式存在,在生理情况下,膳食铁常以 Fe^{3+} 的状态存在,而 Fe^{3+} 不易被十二指肠吸收,故而还原为 Fe^{2+} 尤为必要。在铁还原酶即十二指肠细胞色素b(duodenal cytochrome b, Dcytb)的作用下, Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 在二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)的作用下进入十二指肠细胞中,然后通过十二指肠基底外侧膜进入人体血液循环^[9]。进入血液循环中的 Fe^{2+} 被铜蓝蛋白氧化形成 Fe^{3+} , Fe^{3+} 与血浆转铁蛋白(transferrin, TF)结合转运至靶组织, Fe^{3+} -TF复合物与表达于细胞膜上的膜蛋白TF受体1(TF receptor 1, TFR1)相结合,并通过内吞作用进而内化。在呈酸性环境的内体中,通过铁还原酶即前列腺六跨膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)的作用将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,并通过DMT1释放到细胞质的不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中,从而将LIP维持在较低水平进而可避免细胞毒性。当细胞内铁过载,则会触发芬顿反应(Fenton)或哈伯-韦斯反应(Haber-Weiss)产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),进而促进脂质过氧化,最终诱导铁死亡的发生^[10-11]。由上可知,铁代谢在铁死亡的过程中有重要作用。

1.2 脂质过氧化:多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)是细胞膜磷脂的重要组成部分,在维持细胞功能、结构方面有重要作用。由于PUFA中C-C双键两侧的C-H键较弱,易被ROS攻击,故而成为脂质氧化的主要底物。脂酰辅酶A(coenzyme A, CoA)合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)是ACSL家族的重要成员,是铁死亡的特异性标志物和重要“执行者”,对花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、肾上腺酸(adrenal acid, AdA)等PUFA有特殊的底

物偏好性,其基本生物学功能是通过将 CoA 分别插入 AA、AdA 中,催化生成 CoA 的衍生物即 AA-CoA、AdA-CoA^[12]。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 是一种内质网膜蛋白,归属于 LPCAT 家族,因包含膜结合的 O-酰基转移酶(membrane-bound O-acyltransferase superfamily, MBOAT) 基序,故亦称 MBOAT5^[13]。而 LPCAT3 是参与铁死亡的重要分子,可将 AA-CoA、AdA-CoA 酯化,并与细胞膜中的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE) 结合形成 AA-PE 及 AdA-PE,随后 AA-PE 及 AdA-PE 通过酶促途径被脂氧合酶(lipoxygenase, LOX) 氧化形成磷脂质氢过氧化物即 AA-OOH-PE 及 AdA-OOH-PE,而二者皆是铁死亡信号,当它们在细胞膜上不断积聚,最终导致铁死亡形态学改变,即质膜破裂^[14]。因此抑制 ACSL4、LPCAT3 等表达可减少脂质过氧化物的生成,是治疗铁死亡的重要潜在靶点。

1.3 溶质载体家族 7 成员 11/ 谷胱甘肽 / 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (solute carrier family 7 member 11/ glutathione/ glutathione peroxidase 4, SLC7A11/GSH/ GPX4) 轴:氧化防御与氧化损伤的失衡是导致铁死亡的重要原因,其中 SLC7A11/GSH/GPX4 轴是机体重要的氧化防御系统。胱氨酸 / 谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter system, system xc⁻) 是一种由重链 SLC3A2 和轻链 SLC7A11 组成的异二聚体逆向转运蛋白,同时也是重要的抗氧化系统。其中, SLC7A11 由 501 个氨基酸组成,是 system xc⁻ 发挥功能的核心亚基。而 SLC3A2 是 II 型膜蛋白,它是 SLC7A11 的分子伴侣,可募集 SLC7A11 至细胞质膜以发挥功能,故 SLC3A2 是 system xc⁻ 的主要辅助性亚基^[15]。SLC7A11 以 1 : 1 的比例将胱氨酸摄取至胞内并将谷氨酸转运至胞外,胞内的胱氨酸还原为半胱氨酸,并与谷氨酸合成 GSH,而 GSH 是一种主要由谷氨酸(glutamic acid, Glu)、半胱氨酸(cysteine, Cys) 及甘氨酸(glycine, Gly) 组成的三肽,它是机体细胞重要的抗氧化剂,也是合成 GPX4 的重要底物和辅助因子。GPX4 作为一种硒蛋白,是铁死亡的关键调节因子,可将脂质过氧化物转化为无毒性的脂质醇以保护细胞脂质过氧化,从而抑制铁死亡^[16-17]。当运用 Erastin、柳氮磺吡啶及索拉非尼等 system xc⁻ 抑制剂,即 I 类铁死亡诱导剂(ferroptosis inducer, FIN),可使 GSH 耗竭,GPX4 失活,脂质过氧化物蓄积,最终诱导铁死亡的发生^[18]。综上所述,

SLC7A11/GSH/GPX4 轴在铁死亡中有举足轻重的作用。此外,铁死亡抑制蛋白 1/ 辅酶 Q10/ 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(ferroptosis suppressor protein 1/ coenzyme Q10/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, FSP1/CoQ10/NADPH)、三磷酸鸟苷环水解酶 1/ 四氢生物蝶呤(guanosine triphosphate cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin, GCH1/BH4) 等是独立且与 SLC7A11/GSH/GPX4 轴平行的铁死亡调节系统^[19]。

2 铁死亡在 MIRI 中的作用

铁死亡通过多种方式参与 MIRI 的发生发展,但机制较为复杂,主要与铁离子代谢异常、脂质过氧化等作用密切相关。Sun 等^[20]研究显示,在大鼠 MIRI 模型中,ACSL4 的 mRNA 和蛋白表达水平及 Fe²⁺ 水平均升高,而 GPX4 表达水平下降,提示铁死亡参与了 MIRI 的病理过程。Tang 等^[21]研究显示,心肌缺血严重时,铁死亡标志物即 ACSL4、Fe²⁺ 及 GPX4 等未发生明显改变,但随着再灌注时间的延长, MIRI 大鼠心肌组织中 ACSL4、Fe²⁺ 等表达水平逐渐升高,而 GPX4 水平则逐渐下降,因此表明铁死亡主要发生在 MIRI 再灌注期,而非缺血期。Qiu 等^[22]研究表明,敲低 Kruppel 样因子 6 (Kruppel like factor 6, KLF6) 可明显降低 MIRI 小鼠 ACSL4 及 Fe²⁺ 的表达水平,提高 GPX4 表达水平,表明通过沉默 KLF6 可保护 MIRI 的心肌细胞免受铁死亡的影响。Yu 等^[23]将铁死亡诱导剂 Erastin 作用于 MIRI 大鼠, SLC7A11、GPX4 等水平下降,而用右美托咪定(dexmedetomidine, DEX) 处理后可明显增加上述指标的表达水平。表明 DEX 可通过抑制铁死亡减轻 MIRI,使其可能成为防治 MIRI 的治疗策略。Luo 等^[24]运用铁死亡抑制剂铁抑素-1 (ferrostatin-1, Fer-1) 干预 MIRI 大鼠,结果表明, Fer-1 可明显降低梗死面积、改善左心室功能、心脏炎症及心肌线粒体功能,说明抑制铁死亡可有效保护心脏。综上所述,抑制铁死亡可有效保护心脏免受损伤,暗示铁死亡可作为 MIRI 防治的潜在靶点,因此探究铁死亡的发生机制有望成为缓解 MIRI 的有效途径,而这无疑为临床 MIRI 的治疗提供新的方向和思路。

3 中医药调控铁死亡防治 MIRI

近年来,随着传统中医药的不断发展,通过抑制铁死亡防治 MIRI 的研究日趋增多,且研究热点多聚焦在靶向调控铁死亡的介导因子以抑制铁死亡,进而缓解心肌损伤。

3.1 单味中药提取物：众多学者正努力挖掘单味中药中的有效成分,进而验证其对铁死亡的调节作用。柚皮素提取自中药化橘红,是一种天然黄酮类化合物,有抗炎、抗氧化等药理学作用。研究表明,用不同剂量柚皮素灌胃 MIRI 大鼠,结果显示柚皮素可呈剂量依耐性减轻 MIRI 大鼠心肌组织的病理损伤,其机制与调控核因子-核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/system xc⁻/GPX4 轴,上调 GSH、Nrf2、SLC7A11 及 GPX4 等的表达水平,下调 ROS 的表达,进而抑制铁死亡有关。同时在体外实验中,给予铁死亡诱导剂 Erastin 可逆转柚皮素对 H9c2 心肌细胞的保护作用,再次证明了柚皮素对 MIRI 心脏有保护作用^[25]。磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)/Nrf2 信号通路在调控心肌细胞生长方面有重要作用,活化该信号通路可改善 MIRI^[26]。大花旋覆花素是一种无色结晶,提取自中药大花旋覆花。Lu 等^[27]通过结扎左前降支冠状动脉建立 MIRI 模型大鼠,用大花旋覆花素灌胃 MIRI 模型大鼠,结果显示,大花旋覆花素可明显减少梗死面积、抑制心肌凋亡,并降低血清肌酸磷酸激酶(creatine phosphate kinase, CPK)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,其机制与激活 AMPK/GSK-3 β /Nrf2 信号通路,上调 GPX4 的表达,抑制铁死亡有关。在体外实验中亦可达到上述的功效,这些结论可为大花旋覆花素临床应用于 MIRI 的治疗提供借鉴。花青素是一种广泛存在于桑葚、女贞子等中药中的水溶性色素,而矢车菊素-3-葡萄糖苷是其主要活性成分之一,有抗炎、抗氧化等功效^[28]。Shan 等^[29]通过结扎左前降支冠状动脉复制 MIRI 模型大鼠,对照组 MIRI 大鼠给予矢车菊素-3-葡萄糖苷腹腔注射,结果显示,矢车菊素-3-葡萄糖苷可明显改善心肌结构损伤、纤维紊乱等病理学改变,抑制 ST 段抬高,其机制可能与抑制泛素特异性肽酶 19(ubiquitin-specific protease 19, USP19)/B 细胞淋巴瘤-2 相互作用蛋白 1(B-cell lymphoma 2 interacting protein 1, Beclin 1)介导的铁死亡有关。提取自中药虎杖的白藜芦醇是一种重要的抗氧化剂。Liu 等^[30]研究显示,白藜芦醇可通过上调 GPX4、SLC7A11 等表达水平,抑制 ROS、Fe²⁺ 等的表达水平,进而抑制 MIRI 大鼠铁死亡,有效改善心肌损伤;同时在氧-葡萄糖剥夺(oxygen-glucose

deprivation, OGD)诱导的 H9c2 心肌细胞中亦可改善上述指标。此外,有研究显示,白藜芦醇亦能通过改善铁离子相关基因如 TFR1、铁反应元件结合蛋白 2(iron responsive element protein 2, IREB2)及铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)等的 mRNA 和蛋白表达水平,抑制 MIRI 大鼠心肌细胞内铁过载,进而发挥保护心脏的作用^[31]。丹参酮 II A 提取自中药活血化瘀药丹参,有扩张冠状动脉、抗炎、抗氧化等作用^[32]。Hu 等^[33]研究显示,运用铁死亡诱导剂 Erastin 可促使 H9c2 心肌细胞 ROS、Fe²⁺ 等表达水平上升;而应用丹参酮 II A 可明显逆转上述指标,显示出丹参酮 II A 治疗 MIRI 的潜在价值。此外,丹参的另一提取物丹酚酸 B 亦显示其防治 MIRI 的作用。Xu 等^[34]研究显示,丹酚酸 B 通过下调 TFR1、ROS 的表达水平,上调 FTH1 及 GXP4 的表达水平,抑制 MIRI 诱导的铁死亡水平,最终有效缓解 ST 段抬高、减少心肌梗死面积及病理性改变。羟基红花黄 A 提取自经典活血化瘀中药红花,研究显示,该提取物有抗氧化、抗炎、改善微循环等药理学作用,广泛应用于心脑血管疾病的治疗中^[35]。Ge 等^[36]通过结扎左前降支冠状动脉复制 MIRI 小鼠模型,并在体外实验选取 H9c2 心肌细胞为研究对象,结果显示,羟基红花黄 A 通过活化低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/SLC7A11/GPX4 信号通路,降低 ROS、Fe²⁺ 等的表达水平,提高 SLC7A11、HIF-1 α 及 GPX4 等蛋白的水平,有效达到抗 MIRI 的作用。高良姜素是一种天然黄酮类化合物,主要来源于中药高良姜,有抗氧化、抗炎等药理学作用^[37]。Yang 等^[38]研究显示,高良姜素可明显改善 MIRI 后小鼠的心肌损伤,这与其提高 GPX4、FTH 表达,降低 Fe²⁺ 在心肌细胞中的蓄积,进而抑制铁死亡密切相关。阿魏酸是一种重要的多酚类抗氧化剂,广泛存在于女贞子、当归等中草药中,但在当归中含量最为丰富^[39]。Liu 等^[40]研究表明,阿魏酸可明显缩小 MIRI 后小鼠的心肌梗死面积,这与其降低 ROS、Fe²⁺ 等水平,增加 GSH/氧化型谷胱甘肽(glutathione disulfide, GSSG)比值,进而抑制心肌细胞铁死亡有关。地黄苷 A 是中药地黄的主要活性成分。研究显示,地黄苷 A 通过激活蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/Nrf2/GPX4 信号通路,降低 MIRI 模型大鼠心肌组织中 Fe²⁺ 含量,提高磷酸化 AKT/AKT、Nrf2 及 GPX4 等的蛋白表达水平,下调 TFR1 的蛋白表达水平,抑制了心肌细胞的铁

死亡水平,最终缓解 MIRI^[41]。丹参素是一种提取自丹参的酚性芳香酸类化合物,有研究表明,丹参素通过增加 MIRI 大鼠心肌组织中 GSH、GPX4 水平,降低 ACSL4 水平,进而抑制铁死亡介导的 MIRI^[42]。

3.2 中药复方及中成药:中药复方及中成药通过将中药进行组合配比进而发挥作用,其中许多经方及新研发的中成药皆有缓解 MIRI 的作用。如 Zhang 等^[43]研究显示,四妙勇安汤加减可明显改善 MIRI 模型大鼠的心脏功能,这与四妙勇安汤加减可降低心肌组织中 ROS、铁蓄积及 ACSL4 等的表达,提高 GSH、GPX4 等的表达,抑制心肌细胞铁死亡有关。何飘等^[44]研究表明,将肝治心组方(26.6 g/kg)作用于 MIRI H9c2 心肌细胞,结果显示,从肝治心组方可明显降低 H9c2 心肌细胞中 Fe²⁺ 水平和 ACSL4 等蛋白及 mRNA 表达,进而抑制 H9c2 心肌细胞铁死亡。同时,该研究团队亦发现,该方对 MIRI 大鼠有保护作用,这与其通过调控 Nrf2/ACSL4 信号通路,上调 Nrf2 蛋白及 mRNA 表达,下调 ACSL4 蛋白及 mRNA 表达有关^[45]。Mei 等^[46]研究显示,生脉注射液通过激活 Nrf2/GPX4 信号通路,降低 Fe²⁺ 及 ACSL4 表达,进而缓解铁死亡对心肌造成的损伤。叶健等^[47]研究表明,中成药麝香保心丸可通过抑制心肌细胞铁死亡减轻 MIRI,而这与其调控微小 RNA-144-3p/SLC7A11 信号通路,下调 MIRI 大鼠心肌组织微小 RNA-144-3p 的表达,上调 SLC7A11、GSH 及 GSSG 等表达水平有关。何涛等^[48]研究表明,柴胡三参胶囊通过降低混合谱系激酶 3(mixed lineage kinase 3, MLK3)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)及 p53 等铁死亡相关蛋白的表达,缓解 MIRI 大鼠心律失常,缩小梗死面积。姜永浩等^[49]研究显示,用黄连解毒汤灌胃 MIRI 大鼠,可明显缩小 MIRI 后梗死面积,这与其降低 MIRI 大鼠心肌组织 Fe²⁺、ROS 等表达水平,提高 GSH、FTH1 表达水平,下调 ACSL4 表达以抑制铁死亡有关。

4 小 结

MIRI 有较高的发病率、致残率和病死率,现今已然演变成威胁人类生命健康的重大公共卫生和社会问题,因此防治 MIRI 刻不容缓。近年来,从传统中医药中探寻抗 MIRI 的药物已成为热门研究领域。通过对近期国内外最新研究的综述发现,单味中药提取物、中药复方及中成药等可通过抑制铁死亡来改善 MIRI,显示出在防治 MIRI 方面有独特的优势和广阔的应用前景。然而现有研究仍存在不足之

处,如大多数研究仍处于体内、外实验阶段,缺乏必要的临床研究,同时,可能出现的不良反应仍未被发现,故未来应在临床研究方面投入更多的精力。其次,当前关于传统中医药抑制铁死亡的研究焦点多集中在铁过载、SLC7A11、GPX4 及 GSH 等,对其他关键分子的研究较少,有待研究者进一步探究。传统中医药在防治 MIRI 方面有十分重要的作用,相信随着研究的不断深入,铁死亡将作为一个新的靶点防治 MIRI,为 MIRI 的防治提供新的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hou MY, Wu XJ, Zhao ZY, et al. Endothelial cell-targeting, ROS-ultrasensitive drug/siRNA co-delivery nanocomplexes mitigate early-stage neutrophil recruitment for the anti-inflammatory treatment of myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Acta Biomater*, 2022, 143: 344–355. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.02.018.
- [2] Li L, Wang YL, Guo R, et al. Ginsenoside Rg3-loaded, reactive oxygen species-responsive polymeric nanoparticles for alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Control Release*, 2020, 317: 259–272. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.11.032.
- [3] He JF, Liu DY, Zhao LX, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanisms of injury and implications for management (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23 (6): 430. DOI: 10.3892/etm.2022.11357.
- [4] Peng F, Liao MR, Qin R, et al. Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 286. DOI: 10.1038/s41392-022-01110-y.
- [5] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3 (3): 285–296. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3.
- [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. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [7] Chen X, Comish PB, Tang DL, et al. Characteristics and biomarkers of ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 637162. DOI: 10.3389/fcell.2021.637162.
- [8] Vogt ACS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On iron metabolism and its regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (9): 4591. DOI: 10.3390/ijms22094591.
- [9] Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders [J]. *Medicines (Basel)*, 2019, 6 (3): 85. DOI: 10.3390/medicines6030085.
- [10] Zhang YJ, Lu Y, Jin LP. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (16): 9395. DOI: 10.3390/ijms23169395.
- [11] Chen S, Chen YM, Zhang YK, et al. Iron metabolism and ferroptosis in epilepsy [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 601193. DOI: 10.3389/fnins.2020.601193.
- [12] Ding KY, Liu CB, Li L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136 (21): 2521–2537. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002533.
- [13] Shao GX, Qian YF, Lu L, et al. Research progress in the role and mechanism of LPCAT3 in metabolic related diseases and cancer [J]. *J Cancer*, 2022, 13 (8): 2430–2439. DOI: 10.7150/jca.71619.
- [14] Sha WX, Hu F, Xi Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612. DOI: 10.1155/2021/9999612.
- [15] Cheng X, Wang YD, Liu LC, et al. SLC7A11, a potential therapeutic target through induced ferroptosis in colon adenocarcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 889688. DOI: 10.3389/fmolb.2022.889688.

- [16] Zhao L, Zhou XX, Xie F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42 (2): 88–116. DOI: 10.1002/cac2.12250.
- [17] Li SJ, Lu ZY, Sun RB, et al. The role of SLC7A11 in cancer: friend or foe? [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (13): 3059. DOI: 10.3390/cancers14133059.
- [18] Wu XG, Li Y, Zhang SC, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (7): 3052–3059. DOI: 10.7150/thno.54113.
- [19] Liu M, Kong XY, Yao Y, et al. The critical role and molecular mechanisms of ferroptosis in antioxidant systems: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (6): 368. DOI: 10.21037/atm-21-6942.
- [20] Sun WX, Shi RJ, 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. DOI: 10.3389/fcvm.2021.663832.
- [21] 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's Arch Pharmacol*, 2021, 394 (2): 401–410. DOI: 10.1007/s00210-020-01932-z.
- [22] Qiu ML, Yan W, Liu MM. Klf6 aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating Acl4-mediated ferroptosis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39 (10): 989–1001. DOI: 10.1002/kjm2.12733.
- [23] Yu P, Zhang J, Ding Y, et al. Dexmedetomidine post-conditioning alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by ferroptosis inhibition via SLC7A11/GPX4 axis activation [J]. *Hum Cell*, 2022, 35 (3): 836–848. DOI: 10.1007/s13577-022-00682-9.
- [24] Luo Y, Apaijai N, Liao SC, et al. Therapeutic potentials of cell death inhibitors in rats with cardiac ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (8): 2462–2476. DOI: 10.1111/jcmm.17275.
- [25] Xu SJ, Wu BX, Zhong BY, 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. DOI: 10.1080/21655979.2021.1995994.
- [26] Ajzashokouhi AH, Rezaee R, Omidkhoda N, et al. Natural compounds regulate the PI3K/Akt/GSK3 β pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Cycle*, 2023, 22 (7): 741–757. DOI: 10.1080/15384101.2022.2161959.
- [27] Lu HY, Xiao H, Dai MY, et al. Britanin relieves ferroptosis-mediated myocardial ischaemia/reperfusion damage by upregulating GPX4 through activation of AMPK/GSK3 β /Nrf2 signalling [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60 (1): 38–45. DOI: 10.1080/13880209.2021.2007269.
- [28] 胡睿智, 贺宇佳, 何子煜, 等. 矢车菊素-3-葡萄糖苷的吸收、代谢及生理功能研究进展 [J]. *动物营养学报*, 2019, 31 (5): 2052–2062. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2019.05.011.
- [29] 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. DOI: 10.1155/2021/8880141.
- [30] Liu J, Zhang MM, Qin CS, et al. Resveratrol attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis via inducing KAT5/GPX4 in myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 906073. DOI: 10.3389/fphar.2022.906073.
- [31] 孙加燕, 任煜, 刘婷婷. 白藜芦醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌细胞铁死亡的影响 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43 (6): 14–18, 27.
- [32] 王圆, 李晓风, 孙烨, 等. 丹参酮 II A 预防小鼠自发性乳腺癌发生的作用机制 [J]. *药理学报*, 2021, 56 (12): 3277–3284. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1468.
- [33] Hu T, Zou HX, Le SY, et al. Tanshinone II A confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis and apoptosis via VDAC1 [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52 (5): 109. DOI: 10.3892/ijmm.2023.5312.
- [34] Xu XJ, Mao CH, Zhang CB, et al. Salvianolic acid B inhibits ferroptosis and apoptosis during myocardial ischemia/reperfusion injury via decreasing the ubiquitin-proteasome degradation of GPX4 and the ROS-JNK/MAPK pathways [J]. *Molecules*, 2023, 28 (10): 4117. DOI: 10.3390/molecules28104117.
- [35] Bai X, Wang WX, Fu RJ, et al. Therapeutic potential of hydroxysafflor yellow A on cardio-cerebrovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 01265. DOI: 10.3389/fphar.2020.01265.
- [36] Ge CW, Peng YQ, Li JC, et al. Hydroxysafflor yellow A alleviates acute myocardial ischemia/reperfusion injury in mice by inhibiting ferroptosis via the activation of the HIF-1 α /SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (15): 3411. DOI: 10.3390/nu15153411.
- [37] Lee JJ, Ng SC, Hsu JY, et al. Galangin reverses H₂O₂-induced dermal fibroblast senescence via SIRT1-PGC-1 α /NRF2 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1387. DOI: 10.3390/ijms23031387.
- [38] Yang T, Liu HQ, Yang CB, et al. Galangin attenuates myocardial ischemic reperfusion-induced ferroptosis by targeting Nrf2/Gpx4 signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2495–2511. DOI: 10.2147/DDDT.S409232.
- [39] Wang EJ, Wu MY, Lu JH. Ferulic acid in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review of preclinical studies [J]. *Cells*, 2021, 10 (10): 2653. DOI: 10.3390/cells10102653.
- [40] Liu XL, Qi K, Gong Y, et al. Ferulic acid alleviates myocardial ischemia reperfusion injury via upregulating AMPK α 2 expression-mediated ferroptosis depression [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 79 (4): 489–500. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001199.
- [41] 刘盼, 王晓英, 韩丹. 地黄苷 A 通过调节 AKT/Nrf2/GPX4 信号通路介导的铁死亡改善大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21 (22): 4112–4119. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.22.009.
- [42] 付新, 周霖, 许成燕, 等. 丹参素通过 Nrf2/HO-1 通路减轻心肌缺血 / 再灌注大鼠心肌损伤的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 4 (2): 261–268. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.002.
- [43] Zhang FY, Li ZY, Gao P, et al. HJ11 decoction restrains development of myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing ACSL4-mediated ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1024292. DOI: 10.3389/fphar.2022.1024292.
- [44] 何飘, 朴美虹, 谢丽华, 等. 从肝治心组方通过 Nrf2/HO-1 通路对缺氧 / 复氧损伤 H9c2 心肌细胞铁死亡的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40 (1): 16–23.
- [45] 陈亚, 曾阳, 何飘, 等. 基于“心痛治肝”理论探讨从肝治心方调控心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的机制 [J]. *中国实验动物学*, 2023, 31 (8): 999–1006. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2023.08.004.
- [46] Mei SL, Xia ZY, Qiu Z, et al. Shenmai injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting Nrf2/GPX4 signalling-mediated ferroptosis [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28 (11): 983–991. DOI: 10.1007/s11655-022-3620-x.
- [47] 叶健, 汪谓, 席鑫, 等. 麝香保心丸通过调控 miR-144-3p/SLC7A11 减轻心肌缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21 (13): 2396–2399. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.13.010.
- [48] 何涛, 刘建和, 杨耀耀, 等. 柴胡三参胶囊对心肌缺血再灌注损伤大鼠心脏的保护作用及铁死亡机制研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43 (2): 218–224. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2023.02.007.
- [49] 姜永浩, 刘杨, 李晓, 等. 黄连解毒汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠铁死亡和 PPAR α 表达的影响 [J]. *中成药*, 2025, 47 (1): 238–243. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.01.037.

(收稿日期: 2025-02-10)

(责任编辑: 邸美仙)