

铁死亡与慢性心力衰竭

吉天艺, 刘 莉*

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘 要

心血管病“后时代”疾病 - 慢性心力衰竭发病率在逐年升高, 报道显示全球约有超过2600万人受到CHF的影响, 高病死率和高发病率导致诊断后5年内生存率不足50%。近年来, 新型的程序性死亡 - 铁死亡在慢性心力衰竭心肌损伤中发挥了重要作用, 越来越多的研究发现, 铁死亡在心血管系统、肾脏系统等疾病中发挥重要作用; 铁死亡介导的氧化应激在慢性心力衰竭中起重要作用。氢分子具有抗氧化、减少心肌细胞死亡的作用, 可减缓慢性心力衰竭患者心肌死亡。

关键词

慢性心力衰竭, 铁死亡, 氧化应激, 氢分子

Ferroptosis and Chronic Heart Failure

Tianyi Ji, Li Liu*

School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

The incidence of chronic heart failure (CHF), a disease of the “latter era” of cardiovascular disease, is increasing year by year, and reports show that more than 26 million people worldwide are affected by CHF, with a high mortality and morbidity rate that leads to a survival rate of less than 50% within 5 years after diagnosis. In recent years, a new type of programmed death, Ferroptosis, has played an important role in myocardial injury in chronic heart failure. More and more studies have found that iron death plays an important role in diseases of the cardiovascular system, renal system, and other diseases; and that iron death-mediated oxidative stress plays an important role in chronic heart failure. Hydrogen molecules have antioxidant and cardiomyocyte death-reducing effects, which can slow down myocardial death in patients with chronic heart failure.

*通讯作者。

Keywords

Chronic Heart, Failure Ferroptosis, Oxidative Stress, Hydrogen Molecule

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性心力衰竭是多种心血管疾病的终末期阶段, 目前关于 CHF 发病机制尚不完全明确, 现代医学认为, 与肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮等神经内分泌系统及心钠肽、脑钠肽等体液因子导致的心肌重构有着密切联系, 而在心肌重构过程中心肌纤维化是其主要病理改变, 所以, 防止心肌纤维化是防治 CHF 的关键问题[1]。中医学将心力衰竭归属于“心痹”“水肿”“喘证”等研究范围, 认为慢性心力衰竭的主要病因病机为外邪侵袭, 心病迁延不愈, 或脏腑传变等导致心脏气血阴阳损伤, 早期以气虚为主, 逐渐发展为阴阳两虚, 为本虚标实之证[2]。近年来, 研究表明一种铁依赖性氧化损伤导致的细胞新型细胞死亡方式[3]——铁死亡是一种铁依赖性的程序性死亡, 以脂质过氧化物和活性氧(ROS)过度积累为特征。研究表明, 心肌细胞的正常生理功能与铁代谢的动态平衡密不可分[4]。铁死亡在 CHF 的发生发展中发挥了举足轻重的作用。

2. 机制与理论

铁死亡的三个关键环节为活性铁的积累、GSH 合成减少或 GPX4 活性抑制、脂质过氧化物的积累[5][6][7]。其中最重要的环节是脂质过氧化物的积累。铁死亡中脂质过氧化物积累的关键底物为多不饱和脂肪酸, 多不饱和脂肪酸经过酯化反应形成磷脂乙酰胺, 之后经过氧化反应, 形成造成铁死亡的特征性物质——脂质过氧化物, 其中参与细胞内氧化反应的活性酶包括脂氧合酶和细胞色素 P450 氧化还原酶, 这两类活性酶的氧化反应均离不开铁离子的参与, 说明铁离子通过铁代谢的途径参与铁死亡, 还可通过影响脂质过氧化诱导铁死亡[8]。

2.1. 铁死亡介导的氧化应激与慢性心力衰竭

慢性心力衰竭的发病机制是一个多因素共同作用的复杂过程, 其中氧化应激及铁死亡起着重要作用。有研究表明, 氧化应激是机体过氧化与抗氧化系统失衡的结果, 过氧化作用被过度激活、脂质过氧化物过度积累所导致的细胞内稳态失衡是心血管疾病的危险因素。有大量的临床研究数据也表明, 氧化应激损伤的程度能反映慢性心力衰竭发展的严重程度[9][10]。

心肌缺血再灌注损伤后, 激活铁稳态调节通路, 造成铁离子聚集, 铁离子在心肌细胞中发挥重要作用, 因为铁离子能够参与合成包括细胞内线粒体氧化呼吸链的复合物及肌红蛋白等与能量代谢相关的重要蛋白[11], 细胞内游离铁离子通过芬顿效应产生羟自由基, 同时使细胞中多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化, 产生大量脂质过氧化物 - 活性氧(ROS), 导致发生以铁离子为媒介的氧化损伤, 并破坏细胞系统, 最终会导致心肌细胞死亡[8]。

在 ROS 未被抗氧化物及时清除过度积累时, 会产生大量具有较强毒性的脂质过氧化产物丙二醛(MDA), 进一步加剧氧化应激反应和内膜损伤, 超氧化物歧化酶(SOD)作为抗氧化系统中重要的金属抗氧

化酶, 是清除氧自由基重要的物质, SOD 催化 ROS 产生歧化反应, 从而清除氧自由基以减少对血管内膜的损伤。心脏在一些病理情况下能导致铁的过度蓄积、活性氧的产生及膜脂的病理转变, 这些抗氧化、脂质过氧化物的变化均是构成铁死亡的重要因素。以上说明, 铁死亡及氧化应激均存在着氧自由基的产生与清除失衡, ROS 相关的氧化应激反应, 可以调控铁死亡, 可能与慢性心力衰竭的发生发展有关。

2.2. 铁死亡与慢性心力衰竭的中医病机

“亢害承制”理论最早源自《黄帝内经》, 自然界中某一行亢盛, 必随之有承制, 以防过亢为害, 从而维持事物之间的内在平衡。经过后世医家的不断发展和演变, 目前广泛运用于解释人体的生理病理现象并指导疾病诊治。元代王履强调“亢而自制”是人体协调统一的内在规律。人体存在“亢而自制”及“亢而不能自制”的生理、病理状态。若“亢而自制”, 五脏通过生克制化保持平衡, 使津血得行, 气机调畅, 可将偶生邪气清除于萌芽中。相反, 若机体自身调控机制紊乱, “亢而失制”, 则需除亢制乱, 以复承制生化。

铁死亡基本病机概括为“承制不及”“亢而为害”以及二者交互影响、恶性循环的 3 个发展阶段。首先心气亏虚, 承制不及。心气亏虚为心力衰竭发病之本相通, 心肌细胞稳态失衡是 CHF 铁死亡发生的始动环节。CHF 早期以心气亏虚为主, 表现为心肌细胞氧化还原系统紊乱。其次顽邪痹阻, 亢而为害。铁过载和脂质过氧化是诱发铁死亡的重要因素[12]。“铁过载”与中医“血瘀”理论机制存在相关性[13]。同时, 痰浊与脂质过氧化损伤关系密切, 脂质代谢障碍是痰浊形成的生物学基础[14]。CHF 中期, 出现痰浊瘀血等病理产物, 体现为铁及过氧化物的蓄积。痰瘀形成, 相互搏结, 积酿成毒, 损伤心气。最后, 交互影响, 恶性循环。瘀血、痰浊、水饮既是心力衰竭发展过程中的病理产物, 又可作为致病因素参与心力衰竭病程。CHF 晚期, 心病及肾, 君相火衰, 水瘀互结, 加剧脏腑衰惫。

过量的铁、脂质过氧化物等病理产物加剧心肌细胞损伤, 促进心肌重构, 推动 CHF 不断恶化。因此, 基于心力衰竭病机分析铁死亡的中医内涵对中药调节心肌细胞铁死亡具有重要意义。

3. 铁死亡介导慢性心力衰竭的治疗

慢性心力衰竭除常规的西医治疗方式之外, 应结合铁死亡机制对慢性心力衰竭进行中医药方面治疗。目前, CHF 铁死亡的调节受到日益关注, 是极具前景的治疗手段。研究报道的相关有效中药及其活性成分具有多靶点、高效性、安全性等优势[15]。针对铁死亡中医病机, 应试以“承而制之, 平其所亢”为治疗总则, 提出 CHF 分期论治, 以提供参考思路。

在心衰早期, 应以益气养心、兼调五脏、承而制之为主。治疗时, 明辨脏腑虚实, 辨别心力衰竭病位, 扶正防害, 以使心气得补, 五脏安和。遣方用药应辨五脏之偏颇, 识气血之盛衰, 随证论治。现代药理研究表明, 调和承制之药可提高抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)的表达及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)等活性, 维持心肌细胞氧化还原系统动态平衡, 从而阻断铁死亡[16]-[23]。此外, 各类补气复方及中药制剂亦能调控铁死亡, 缓解心肌细胞损伤。

心力衰竭中期, 痰浊凝聚, 气机受阻, 血滞为瘀; 或血脉瘀阻, 津液失布, 聚而为痰。痰、瘀同为阴邪, 相互衍生, 胶结难解, 进而积酿生毒, 侵袭于心。治疗上应以化痰活血为主, 同时顾护正气。现代研究表明, 祛邪除亢诸药可通过 Nrf2/HO-1 等通路抑制脂质过氧化, 减少铁蓄积, 从而提高心肌细胞抗氧化损伤能力[24]-[30]。不同剂量的川芎嗪可诱导 Nrf2/HO-1 的表达, 抑制超氧阴离子生成; 丹参酮 IIA 作为辅酶与 NAD(P)H:醌氧化还原酶 1(NQO1)结合, 降低脂质活性氧(ROS)积累。

心力衰竭晚期, 以温阳益气、活血利水、承制平亢并重。心力衰竭晚期, 心气、阳亏虚, 久必及肾。心肾阳衰, 血液失于温煦推动, 壅滞脉内而成瘀血; 水液失于气化输布, 留聚体内而成水饮。水停血瘀

后,阳气更伤,病情愈重。治疗上,宜温阳益气、活血利水并重。承制除亢单药或提取物能激活 Nrf2/HO-1 等信号通路,提高细胞抗氧化活性,阻止铁死亡发生[31][32][33]。

铁死亡介导的氧化应激中脂质过氧化物过度积累,形成大量的脂质过氧化物-活性氧(ROS),导致发生以铁离子为媒介的氧化损伤,并破坏细胞系统,最终会导致心肌细胞死亡。应在铁死亡介导慢性心力衰竭的发展过程中进行及时的干预和调节控制。

氢气具有选择抗氧化作用氧气可选择性的清除对机体有害的高浓度的自由基,不消除低浓度起着信号作用的自由基。高浓度的 ROS 对机体有毒性作用,但低浓度的 ROS 有信号作用。在一定浓度时,可转化为次氯酸,抵御细菌的入侵[34];氢气可清除高浓度自由基,对自由基的信号作用不会产生影响,是理想的自由基清除剂[35]。

氢气对心脏缺血再灌注损伤的保护效应,氢气是发现的治疗缺血再灌注损伤的有效治疗气体,是一种高扩散性气体,可以结合经基自由基产生水,从而作为一种抗氧化剂[36]。研究发现,吸入 2%的氢气可以减小心肌缺血再灌注后心肌梗死面积,降低心肌氧化应激水平,而不影响血流动力学参数,有利于心室重构[37]。腹腔注射饱和氢气生理盐水,可减小心肌缺血再灌注后心肌梗死面积,减少心肌细胞凋亡数量,提高心功能,注射饱和氢气生理盐水是一种简单、安全有效的弱化心肌缺血再灌注损伤的方法[38]。

4. 讨论

慢性心力衰竭是临床常见的心血管系统疾病之一,临床表现为劳累性呼吸困难、气喘、水肿等,严重影响人们生活质量,威胁生命健康,是心血管系统疾病导致死亡的主要原因之一[39]。铁死亡作为一种新的细胞死亡形式,在心脑血管疾病中的发病机制越来越重要,然而目前对慢性心力衰竭铁死亡过程的认识仍处于萌芽阶段。铁死亡介导的氧化应激损伤参与了慢性心力衰竭的发生发展过程;有大量临床研究结果表明,氧化应激损伤程度在一定程度上能反映慢性心力衰竭的严重程度。同时铁离子堆积,脂质过氧化物-活性氧生成增加导致的铁离子依赖的铁死亡也参与了心肌损伤和慢性心力衰竭的发生发展。

慢性心力衰竭在常规治疗和中医药治疗外,可联合氢分子相关产物,如氢气、氘水等;氢分子通过治疗缺血后再灌注损伤,阻断铁稳态调节通路,减少铁离子聚集,抑制芬顿效应所产生的羟自由基,同时减少细胞中多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,减少脂质过氧化物-活性氧,抑制以铁离子为媒介的氧化损伤,降低心肌氧化应激水平,保护心脏细胞系统,减少心肌细胞死亡,从而减缓慢性心力衰竭的发展进程。

参考文献

- [1] Zhang, Y., Bauersachs, J. and Langer, H.F. (2017) Immune Mechanisms in Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 1379-1389. <https://doi.org/10.1002/ejhf.942>
- [2] 王永炎, 严世芸. 实用中医内科学[M]. 上海: 上海科技出版社, 2009: 222-227.
- [3] Xie, Y., Hou, W., Song, X., et al. (2016) Ferroptosis: Process and Function. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 369-379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- [4] VELAD (2020) Keeping Heart Homeostasis in Check through the Balance of Iron Metabolism. *Acta Physiologica (Oxford)*, **22**, e13324. <https://doi.org/10.1111/apha.13324>
- [5] Bertrand, R.L. (2017) Iron Accumulation, Glutathione Depletion, and Lipid Peroxidation Must Occur Simultaneously during Ferroptosis and Are Mutually Amplifying Events. *Medical Hypotheses*, **101**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.02.017>
- [6] Ganguly, U., Kaur, U., Chakrabarti, S.S., et al. (2021) Oxidative Stress, Neuroinflammation, and NADPH Oxidase: Implications, and Treatment of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 7086512. <https://doi.org/10.1155/2021/7086512>
- [7] Li, J., Cao, F., Yin, H.L., et al. (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88.

<https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>

- [8] 陈璐瑶, 饶小珍. 铁死亡的发生机制及相关疾病研究进展[J]. 生物学教学, 2022, 47(2): 2-5.
- [9] Maack, C. and Bohm, M. (2011) Targeting Mitochondrial Oxidative Stress in Heart Failure Throttling the Afterburner. *Journal of the American College of Cardiology*, **58**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.032>
- [10] Amir, O., Paz, H., Rogowski, O., et al. (2019) Serum Oxidative Stress Level Correlates with Clinical Parameters in Chronic Systolic Heart Failure Patients. *Clinical Cardiology*, **32**, 199-203. <https://doi.org/10.1002/clc.20317>
- [11] 方学贤, 蔡昭贤, 王浩, 等. 铁过载及铁死亡在心脏疾病中的研究进展[J]. 科学通报, 2019, 64(28/29): 2974-2987.
- [12] Wei, X., Yi, X., Zhu, X.H., et al. (2020) Posttranslational Modifications in Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8832043. <https://doi.org/10.1155/2020/8832043>
- [13] 李红专, 史恒蔚, 张敏, 等. 基于“血瘀”理论探讨绝经后骨质疏松症的“铁过载”相关机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(7): 1071.
- [14] 吴瑾, 李宁, 宋囡. 基于脂质过氧化物介导线粒体能量损伤的痰阻气机与动脉粥样硬化的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 408.
- [15] 王菲, 廉坤, 胡志希, 胡思远. 基于“亢害承制”理论探讨慢性心力衰竭铁死亡的发生机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4803-4811.
- [16] Luo, L.F., Guan, P., Qin, L.Y., et al. (2021) Astragaloside IV Inhibits Adriamycin-Induced Cardiac Ferroptosis by Enhancing Nrf2 Signaling. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 2603-2611. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04112-6>
- [17] 李泽华, 关贤颂, 蒋路平. 黄芪甲苷通过 NRF2/HO-1 信号通路减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2147.
- [18] Chen, H., Zhu, J., Le, Y., et al. (2022) Salidroside Inhibits Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating a Ferroptosis-Dependent Pathway. *Phytomedicine*, **99**, Article ID: 153964. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.153964>
- [19] 林毅, 杨春启, 连闻雨, 等. 麦冬皂苷 D 通过铁死亡途径减轻麦冬皂苷 D 所致心肌细胞损伤[J]. 药学报, 2021, 56(8): 2241.
- [20] 杨素清, 何天乐, 苏军华, 等. 五味子乙素调控 Nrf2/HO-1/GPX4 铁死亡途径减轻糖尿病小鼠心肌损伤的机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(7): 1705-1713. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2022.07.033>
- [21] Liu, B., Zhao, C., Li, H., et al. (2018) Puerarin Protects against Heart Failure Induced by Pressure Overload through Mitigation of Ferroptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **497**, 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.061>
- [22] 吕明明, 郑在勇, 张玉龙, 等. 铁死亡通路与心血管疾病的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(29): 3769.
- [23] Liu, X., Qi, K., Gong, Y., et al. (2021) Ferulic Acid Alleviates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury via Upregulating AMPK α 2 Expression-Mediated Ferroptosis Depression. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **79**, 489-500. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001199>
- [24] Chen, S.Y., Hsiao, G., Hwang, H.R., et al. (2006) Tetramethylpyrazine Induces Heme Oxygenase-1 Expression and Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Journal of Biomedical Science*, **13**, 731-740. <https://doi.org/10.1007/s11373-006-9098-2>
- [25] Wang, T. X., Duan, K.L., Huang, Z.X., et al. (2022) Tanshinone Functions as a Coenzyme That Confers Gain of Function of NQO1 to Suppress Ferroptosis. *Life Science Alliance*, **6**, e202201667. <https://doi.org/10.26508/lsa.202201667>
- [26] 刘畅, 程晓丹, 孙家安, 等. 丹酚酸 B 通过调控 Cx43 抑制铁死亡对心肌梗死大鼠模型的保护机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(6): 1032.
- [27] Li, H., Song, F., Duan, L.R., et al. (2016) Paeonol and Danshensu Combination Attenuates Apoptosis in Myocardial Infarcted Rats by Inhibiting Oxidative Stress: Roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt Pathway. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 23693. <https://doi.org/10.1038/srep23693>
- [28] Zhang, W., Qian, S.H., Kang, P.F., et al. (2022) Curcumin Attenuates Ferroptosis-Induced Myocardial Injury in Diabetic Cardiomyopathy through the Nrf2 Pathway. *Cardiovascular Therapeutics*, **2022**, Article ID: 3159717. <https://doi.org/10.1155/2022/3159717>
- [29] Fan, Z., Cai, L., Wang, S., et al. (2021) Baicalin Prevents Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Inhibiting ACSL4 Mediated Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 628988. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628988>
- [30] Shen, Y., Wang, X., Shen, X., et al. (2022) Geniposide Possesses the Protective Effect on Myocardial Injury by Inhi-

- biting Oxidative Stress and Ferroptosis via Activation of the Grsf1/GPx4 Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 879870. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.879870>
- [31] Liu, X.J., Lv, Y.F., Cui, W.Z., *et al.* (2021) Icariin Inhibits Hypoxia/Reoxygenation-Induced Ferroptosis of Cardiomyocytes via Regulation of the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *FEBS Open Bio*, **11**, 2966-2976. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13276>
- [32] 吴爱君, 陈乃清, 黄丽华, 等. 益母草碱激活 p62/Nrf2/HO-1 信号通路抑制肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2176-2183.
- [33] 王慧慧, 张莉, 杨方方, 等. 北葶苈子炮制前后对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 心肌细胞损伤保护作用[J]. 中成药, 2020, 42(8): 2018.
- [34] Liu, H., Colavitti, R.T. and Rovira, I.I. (2005) Redox-Dependent Transcriptional Regulation. *Circulation Research*, **97**, 967-974. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000188210.72062.10>
- [35] Hackam, D.G. (2017) Review: Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention Do Not Decrease Mortality. *ACP Journal Club*, **147**, 4. <https://doi.org/10.7326/ACPJC-2007-147-1-004>
- [36] Peters, O., Back, T., Lindauer, U., *et al.* (1998) Increased Formation of Reactive Oxygen Species after Permanent and Reversible Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **18**, 196-205. <https://doi.org/10.1097/00004647-199802000-00011>
- [37] Jaeschke, H., Smith, C.V. and Mitchell, J.R. (1988) Reactive Oxygen Species during Ischemia Reperfusion Injury in Isolated Perfused Rat Liver. *Journal of Clinical Investigation*, **81**, 1240-1246. <https://doi.org/10.1172/JCI113441>
- [38] Buxton, G.V., Greenstock, C.L. and Helman, W.P. (1988) Critical Review of Rate Constants for Reactions of Hydrated Electrons, Hydrogen Atoms and Hydroxyl Radicals in Aqueous Solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, **17**, 513-886. <https://doi.org/10.1063/1.555805>
- [39] Zhao, R., Qian, L. and Jiang, L. (2014) miRNA-Dependent Cross-Talk between VEGF and Ang-2 in Hypoxia-Induced Microvascular Dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **452**, 428-435. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.08.096>