•基础研究• doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.003 网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241118.1431.004(2024-11-18)

Fer-1 抑制铁死亡减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究*

田 欣,高 旺,姬林娟,王 好,芮 涛,姚永伟 (江苏大学附属人民医院心内科,江苏镇江 212002)

[摘要] 目的 探讨铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1(Fer-1)对心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的影响及其机制。 方法 以大鼠 H9c2 心肌细胞作为研究对象,随机分为:Control 组、H/R medium 组、H/R medium+Fer-1 组、 H/R medium+Nec-1组、H/R medium+emricasan组。采用电子显微镜观察细胞形态;CCK-8法、乳酸脱氢 酶(LDH)试剂盒检测细胞增殖活性;铁检测试剂盒测铁离子含量;流式细胞术检测各组活性氧(ROS)水平,MitoSOX™ 探针经荧光染色检测线粒体超氧化物水平;Western blot 检测谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、酰基辅 酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX1)、环氧化酶 2(COX2)的表达 情况。结果 与 Control 组比较, H/R medium 组细胞毒性(LDH 相对释放度)增加, 细胞活性降低, 差异有统 计学意义(P<0.05)。与 H/R medium 组比较,H/R medium+Fer-1 组、H/R medium+Nec-1 组、H/R medium+emricasan 组 H9c2 心肌细胞贴壁数目增加,空泡减少,活性增加,细胞毒性(LDH 水平)降低。与 Control 组比较,H/R medium 组 H9c2 心肌细胞内亚铁离子及总铁水平升高,差异有统计学意义(P < 0.05);与 H/Rmedium 组比较, H/R medium + Fer-1 组 H9c2 心肌细胞内亚铁离子及总铁水平下降, 差异有统计学意义(P <0.05)。H/R medium 组 H9c2 心肌细胞内 ROS 水平高于 Control 组,H/R medium+Fer-1 组 ROS 水平低于 H/R medium 组,差异有统计学意义(P<0.05)。与 Control 组比较,H/R medium 组 ACSL4、NOX1、环氧化 酶 2 水平升高, GPX4 水平降低, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 与 H/R medium 组比较, H/R medium+Fer-1 组 ACSL4、NOX1、环氧化酶 2 水平降低, GPX4 水平升高, 差异有统计学意义(P<0.05)。结论 铁死亡在 MIRI 中发挥关键作用,Fer-1 可通过抑制铁死亡,减轻氧化应激损伤,缓解 MIRI。

[关键词] Ferrostatin-1;心肌缺血再灌注损伤;铁死亡;程序性坏死 [中图法分类号] R542 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2025)06-1293-07

Study on the mechanism of Fer-1 alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis^{*}

TIAN Xin, GAO Wang, JI Linjuan, WANG Hao, RUI Tao, YAO Yongwei

(Department of Cardiology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University,

Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

[Abstract] Objective To investigate the effects and mechanism of Ferrostatin-1 (Fer-1), a ferroptosis inhibitor, on myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI). Methods Rat H9c2 cardiomyocytes were randomly divided into five groups; Control group, H/R medium group, H/R medium + Fer-1 group, H/R medium + Nec-1 group, and H/R medium + emricasan group. Cell morphology was observed using electron microscopy. Cell proliferation activity was assessed via CCK-8 assay and lactate dehydrogenase (LDH) release. I-ron ion levels were measured using an iron detection kit. Reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial superoxide levels were detected by flow cytometry and MitoSOXTM fluorescence staining, respectively. Western blot was employed to analyze the expression of glutathione peroxidase 4 (GPX4), acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX1), and cyclooxygenase 2 (COX2). Results Compared to the Control group, the H/R medium group exhibited significantly increased cytotoxicity (LDH levels) and reduced cell viability, with statistically significant differences (P < 0.05). Treatment with Fer-1, Nec-1, or emricasan in the H/R medium group increased cell adherence, reduced

基金项目:镇江市重点研发计划项目(SH2023028)。

vacuolization, enhanced cell viability, and decreased cytotoxicity (LDH relative releasing rate) compared to the H/R medium group. Intracellular ferrous iron and total iron levels were elevated in the H/R medium group compared to the Control group, with statistically significant differences (P < 0.05), while Fer-1 treatment significantly reduced these levels (P < 0.05). ROS levels were higher in the H/R medium group than in the Control group, and Fer-1 treatment attenuated this increase (P < 0.05). Western blot analysis revealed elevated ACSL4, NOX1, and COX2 levels, alongside reduced GPX4 levels, in the H/R medium group compared to the Control group, with statistically significant differences (P < 0.05). Fer-1 treatment reversed these trends, decreasing ACSL4, NOX1, and COX2 levels while increasing GPX4 expression, with statistically significant differences (P < 0.05). Conclusion Ferroptosis plays a critical role in MIRI. Fer-1 mitigates oxidative stress injury and alleviates MIRI by inhibiting ferroptosis.

[Key words] ferrostatin-1; myocardial ischemia-reperfusion injury; ferroptosis; programmed necrosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)的发病率、致残率、致死率较高,一旦发生该疾 病,及时进行溶栓或经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)可有效提高患者生 存率[1]。有研究发现,心肌缺血恢复血流灌注后反而 会加重心肌损伤,这一过程被称为心肌缺血再灌注损 伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MI-RI)^[2]。铁死亡是一种依赖于活性氧(reactive oxygen species, ROS) 生成和铁超载而形成, 脂质严重过氧化 的新型细胞死亡形式[3]。铁死亡发生时最明显的特 征是线粒体形态学变化,如线粒体膜密度浓缩、体积 缩小、线粒体嵴减少或消失等[4]。有研究表明[5-8],铁 死亡对神经病变、肿瘤、脑组织和肾脏组织的缺血/再 灌注损伤等疾病的发生、发展具有重要作用,但铁死 亡在 MIRI 中的作用及机制仍需进一步研究。基于 此,本研究探讨了铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1(Fer-1) 通过抑制铁死亡减轻 MIRI 的相关机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

大鼠 H9c2 心肌细胞系购于武汉大学中国典型培养物保藏中心。复苏后的 H9c2 心肌细胞置于含 10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和 1%青霉素/链霉素的 DMEM 培养基中,在 37 ℃、5% CO₂ 的培养箱中进行正常培养。

1.2 仪器与试剂

DMEM 培养基(货号 21068028,美国 Gibco 公司);FBS(货号 F8318,美国 Sigma 公司);Fer-1、程序 性坏死抑制剂 Necrostatin-1(Nec-1)、泛半胱天蛋白 酶抑制剂 emricasan(货号 HY-100579、HY-15760、 HY-10396,美国 MedChemExpress 公司);兔一抗 GAPDH 和兔二抗 IgG 生物素化抗体(货号 5174、 14708,美国 Cell Signaling Technology 公司);兔一抗 谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(longchain acyl-coa synthetase 4, ACSL4)、烟酰胺腺嘌呤 二核苷酸磷酸氧化酶(nadph oxidase 1, NOX1)、环氧 化酶 2 (货号 ab125066、ab155282、ab131088、 ab179800,英国 Abcam 公司); MitoSOX[™] 线粒体超 氧化物指示剂(货号 M36008,美国 Invitrogen 公司); 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI, 货号 D9542, 美国 Sigma 公司); Lipid ROS试剂盒、CCK-8试剂盒、LDH细胞毒性检测试 剂盒(货号 S0033S、C0038、C0017,上海碧云天生物技 术有限公司);铁检测试剂盒(货号 ab83366,英国 Abcam 公司)。高速离心机(型号 5810R,德国 Eppendorf 公司);多功能酶标仪(型号 Elx808,美国 Bio Tek 公司);流式细胞仪(型号 FACSCanto Ⅱ,美国 BD 公 司);荧光显微镜(型号 BZ-H4XD,日本基恩士公司); 凝胶成像仪(型号 Gel Doc EZ,美国 Bio Tek 公司)。

1.3 方法

1.3.1 实验建模与分组

取对数期生长状态良好的 H9c2 心肌细胞,随机 分为5组。Control 组:H9c2 心肌细胞高糖培养基正 常培养;H/R medium 组:将正常高糖培养基换为低 糖培养基(98%低糖 DMEM +1%FBS+1%青霉素/ 链霉素)放置到三气培养箱(37 ℃、95% N₂、5% CO₂)内孵育8h后,再更换为高糖培养基并放到正常 培养箱内继续培养24h,成功建立心肌细胞缺氧/复 氧模型;H/R medium + Fer-1组、H/R medium + Nec-1组、H/R medium + emricasan组:另取正常培 养的 H9c2 心肌细胞,分别加入 Fer-1、Nec-1、emricasan继续正常培养12h,再采用与 H/R medium 组相同的方法分别处理各组细胞。

1.3.2 细胞活性的检测

将生长状态良好的细胞按 3×10⁵ 个/mL 浓度接 种于 96 孔板,100 μL/孔,高糖培养基正常培养至细 胞密度 70%~80%时,进行缺氧/复氧处理后取出孔板,分别向每孔加入含 10%体积 CCK-8 试剂的培养基,置于细胞培养箱中继续培养 2 h;取出 96 孔板,在 酶标仪 450 nm 波长下检测各孔吸光度[A₍₄₅₀₎]。

1.3.3 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)释 放检测

按照 LDH 试剂盒说明书,设置背景对照孔、标本 对照孔、标本最大酶活性对照孔及标本处理孔。待测 前 1 h 向标本最大酶活性对照孔加入 10 µL LDH 释 放试剂,混匀后继续孵育。成功建模结束后,使用多 孔板离心机收集每孔上清液 120 µL 置于新的 96 孔 板中,再分别加入 60 µL LDH 检测工作液,混匀,室 温避光孵育 30 min,酶标仪在 490 nm 处测定吸光度 [A₍₄₉₀₎]。

1.3.4 显微镜下观察细胞结构

将各组细胞分别用戊二醛中固定,PBS 缓冲液清洗。将清洗后的各组实验细胞放置于显微镜玻璃台上,调整倍率和焦距,通过相差显微镜观察细胞形态和结构,照相。

1.3.5 铁离子水平测定

将 Control 组、H/R medium 组、H/R medium + Fer-1 组细胞加入比例合适的铁分析缓冲液,冰上裂 解后离心,收集各组上清液待用。严格按照试剂盒的 说明书操作步骤,分别取 80 μ L 的待测标本上清液加 入 96 孔板,逐步加入相应的工作液,混匀,37 ℃孵育 10 min,然后在酶标仪 593 nm 处测定各孔吸光度 $[A_{(593)}]_{\circ}$

1.3.6 ROS和线粒体超氧化物水平检测

稀释 DCFH-DA 试剂使终浓度为 10 µmol/L,向 各组细胞中加入适当体积的 DCFH-DA,在 37 ℃孵育 处理 30 min。收集细胞,用流式细胞仪检测荧光信 号。向不同处理组的细胞内加入 MitoSOXTM 检测剂 工作液,在 37 ℃下避光孵育 15 min,加入 DAPI 染色 细胞核,室温避光孵育 10 min。于 545 nm 激发波长、 590 nm 发射波长下,使用荧光显微镜拍照并检测荧 光信号强度。

1.3.7 Western blot 检测铁死亡相关蛋白表达

收集各组细胞提取总蛋白,采用 BCA 蛋白浓度 测定试剂盒测定蛋白浓度,取合适的蛋白标本加至十 二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳分离,再将 蛋白转印到聚偏二氟乙烯膜上,结束后置于 5%脱脂 牛奶室温封闭 2 h。分别与 GPX4、ACSL4、NOX1、环 氧化酶 2、GAPDH — 抗稀释液 4 ℃ 孵育过夜。用 TBST 洗膜 3 次后,与兔二抗 IgG(HRP)稀释液室温 下孵育 1 h。采用全自动化学发光成像系统(FluorChem M)曝光、显影。以 GAPDH 为内参, Image J 软件分析各组蛋白表达水平。

1.4 统计学处理

采用 GraphPad Prism8.0 软件对实验数据进行 作图及统计分析。计量资料以 $\overline{x} \pm s$ 表示,两组间比 较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组 间两两比较采用 Dunnett-t 检验。各独立实验均重复 3 次。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 缺氧/复氧抑制 H9c2 心肌细胞的细胞活性

与 Control 组比较, H/R medium 组在低氧条件 下培养 8 h, 后在不同的复氧时间下培养均可抑制 H9c2 心肌细胞活力, 在复氧 24 h 时损伤最明显。后 续实验选用缺氧 8 h、复氧 24 h 的处理时间构建 H9c2 心肌细胞损伤模型。与 Control 组比较, H/R medium 组细胞毒性(LDH 相对释放率)增加, 细胞活性降 低, 差异有统计学意义(P<0.05), 见图 1。

2.2 铁死亡为缺氧/复氧诱导心肌细胞死亡的主要 机制

与 H/R medium 组比较,H/R medium+Fer-1 组、H/R medium + Nec-1 组、H/R medium + emricasan 组 H9c2 心肌细胞贴壁数目增加,空泡减少, 活性增加,细胞毒性(LDH 相对释放率)降低,表明加 入相关抑制剂后能抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞损 伤,见图 2。同时,与 H/R medium+Nec-1 组、H/R medium+emricasan 组比较,H/R medium+Fer-1 组 H9c2 心肌细胞更能挽救心肌细胞死亡。

2.3 Fer-1使缺氧/复氧诱导心肌细胞损伤后的铁离子含量减少

与 Control 组比较, H/R medium 组 H9c2 心肌 细胞内亚铁离子及总铁水平升高,差异有统计学意义 (P<0.05);与 H/R medium 组比较, H/R medium+ Fer-1 组 H9c2 心肌细胞内亚铁离子及总铁水平下降, 差异有统计学意义(P<0.05), 见图 3。

2.4 Fer-1 抑制心肌细胞缺氧/复氧损伤中 ROS 的 产生

H/R medium 组 H9c2 心肌细胞内 ROS 水平高 于 Control 组, H/R medium + Fer-1 组 ROS 水平低 于 H/R medium 组,差异有统计学意义(P<0.05)。 与 Control 组比较, H/R medium 组、H/R medium + Fer-1 组荧光强度均增强, 且 H/R medium 组的荧光 强度强于 H/R medium + Fer-1 组, 见图 4。

2.5 Fer-1 对心肌缺氧/复氧损伤中铁死亡相关蛋白 表达水平的影响

与 Control 组比较, H/R medium 组 ACSL4、

NOX1、环氧化酶 2 水平升高,GPX4 水平降低,差异 有统计学意义(P < 0.05);与 H/R medium 组比较, H/R medium+Fer-1 组 ACSL4、NOX1、环氧化酶 2 水平降低,GPX4水平升高,差异有统计学意义(P<0.05),见图 5。



A:Control 组与 H/R medium 组 H9c2 心肌细胞活性比较;B:Control 组与 H/R medium 组 H9c2 心肌细胞毒性比较;^{*}:P<0.05,与 Control 组比较。





A:显微镜观察各组 H9c2 心肌细胞结构形态;B:各组 H9c2 心肌细胞活性比较;C:各组 H9c2 心肌细胞毒性比较;^a:P<0.05,与①比较;^b: P<0.05,与②比较;①:Control组;②:H/R medium组;③:H/R medium+Fer-1组;④:H/R medium+Nec-1组;⑤H/R medium+emricasan组。 图 2 H/R 单独或联合不同细胞死亡抑制剂对 H9c2 心肌细胞的影响



A:各组 H9c2 心肌细胞亚铁离子表达水平比较;B:各组 H9c2 心肌细胞总铁离子表达水平比较;^s:P<0.05,与①比较;^b:P<0.05,与②比较; ①:Control 组;②:H/R medium 组;③:H/R medium+Fer-1 组。





A:各组 H9c2 心肌细胞内 ROS 水平;B:各组 H9c2 心肌细胞中线粒体超氧化物水平;^a:P<0.05,与①比较;^b:P<0.05,与②比较;①:Control 组;②:H/R medium 组;③:H/R medium+Fer-1 组。

图 4 Fer-1 对 H/R 诱导的 H9c2 心肌细胞 ROS 生成的影响



图 5 Fer-1 对 H/R 诱导的 H9c2 心肌细胞铁死亡的影响

3 讨 论

AMI 是一种常见且危险的心血管疾病^[9]。研究

表明,尽早恢复血供可挽救缺血区心肌细胞,但也易 导致心肌炎症反应、细胞凋亡、氧化应激损伤、细胞内 钙超载、能量代谢异常、线粒体自噬及免疫反应,这些 机制均可引起心肌细胞的不可逆损伤,即 MIRI^[10-12]。

铁死亡是一种非凋亡类型的程序性细胞死亡,其 与脂质过氧化和铁代谢异常有关^[13]。研究表明,MI-RI发生时,心肌细胞内亚铁离子增加并产生大量的氧 自由基,氧自由基在亚铁离子催化下发生芬顿反 应^[14-16],产生高活性的羟基自由基,与膜上多不饱和 脂肪酸发生脂质过氧化反应,导致心肌细胞发生铁死 亡^[17]。Fer-1作为一种人工合成的抗氧化剂,主要通 过抗氧化作用清除机体内 ROS,抑制脂质过氧化,减 少细胞中不稳定铁的产生,从而达到抑制细胞铁死亡 的目的^[18-20]。然而,目前尚不清楚 Fer-1 是否对 MIRI 具有保护作用。

因此,本研究建立 H9c2 心肌细胞 MIRI 模型并 进行相关研究。结果显示,H/R medium 组 H9c2 心 肌细胞数目减少,有许多气泡状突出物,且心肌细胞 中 LDH 相对释放率明显升高,证明 H/R medium 组 心肌损伤严重。同时,H/R medium 组中铁离子和 ROS 相对释放率明显升高,说明 H/R medium 组心 肌细胞铁超载严重、氧化应激损伤明显,证明 MIRI 后 心肌细胞发生铁死亡。分别给予 Fer-1、Nec-1、emricasan 干预,表明铁死亡是 MIRI 诱导心肌细胞死亡 的主要方式。Fer-1 干预后,MIRI 大鼠心肌细胞死亡 的主要方式。Fer-1 干预后,MIRI 大鼠心肌细胞死亡 的主要方式。Fer-1 干预后,MIRI 大鼠心肌细胞死亡 的主要方式。Fer-1 干预后,MIRI 大鼠心肌细胞死亡 的主要方式。Fer-1 干预后,MIRI 大鼠心肌细胞内的 总铁、ROS、线粒体超氧化物水平明显降低,说明 Fer-1 可减轻铁沉积和氧化应激损伤,抑制铁死亡,从 而减轻 MIRI 心肌损伤,进一步验证了 MIRI 后心肌 细胞发生铁死亡。

铁死亡中,脂质过氧化调控的关键靶点主要为 GPX4 和胱氨酸/谷氨酸反向转运体(membrane Na⁺ dependent cystine/glutamate reverse transporter, system Xc)^[21]。system Xc/谷胱甘肽/GPX4 通路是 调控铁死亡的最主要信号通路^[22]。GPX4 是一种能 够还原磷脂过氧化氢的抗氧化酶,抑制 GPX4 活性或 敲除 GPX4 表达均可提高 ROS 水平,最终引起细胞 铁死亡^[23-25]。ACSL4 能将多不饱和脂肪酸合成为磷 脂^[26],随后其在铁及脂氧合酶的作用下转化为脂质过 氧化物,诱导铁死亡的发生^[27-28]。环氧化酶 2 是前列 腺素物质合成过程中的一种限速酶,通过参与多种炎 症反应进而使产生的脂质过氧化^[29];NOX1 是 NAD-PH 氧化酶家族的重要成员,其主要生物学功能是参 与 ROS 的产生和释放^[30],其表达增加可能导致 ROS 的积累和氧化损伤的加剧。

本研究结果显示,与 Control 组比较,H/R medium 组 ACSL4、NOX1、环氧化酶 2 水平升高,GPX4 水平降低,表明 H/R medium 组心肌细胞中铁死亡途 径被激活,抑制了 GPX4 蛋白表达,并诱导 ACSL4、 NOX1、环氧化酶 2 等蛋白表达。与 H/R medium 组 比较,H/R medium + Fer-1 组 ACSL4、NOX1、环氧 化酶 2 水平降低,GPX4 水平升高,说明 Fer-1 能够抑 制 MIRI 诱导心肌损伤后的铁死亡途径,改善 MIRI 心肌损伤。

综上所述,铁死亡在 MIRI 中发挥关键作用, Fer-1 可通过抑制铁死亡,减轻氧化应激损伤,缓解 MIRI。铁死亡的治疗可能是临床探究缺血性心肌病 病理机制的有效方向,Fer-1 有可能成为防治缺血性 心肌病的有效措施。

参考文献

- [1] DAMLUJI A A, VAN DIEPEN S, KATZ J N, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2021, 144(2):16-35.
- [2] ZHAO J, ZHANG Q, CHENG W, et al. Heartgut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia/reperfusion[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(6):1390-1402.
- [3] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149 (5):1060-1072.
- [4] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2):107-125.
- [5] CONRAD M, KAGAN V E, BAYIR H, et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species[J]. Gene Dev, 2018, 32(9): 602-619.
- [6] DONG W. Progress in the study of ferroptosis in cancer treatment: state-of-the-art[J]. Chem Biol Interact, 2023, 371:110348.
- [7] WANG Y, LV M N, ZHAO W J. Research on ferroptosis as a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2023, 91:102035.
- [8] 刘思齐,杨正飞.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[J].中山大学学报(医学科学版),2022,43(5):712-719.

- [9] ZHAO K, CHEN X, BIAN Y, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023, 396(10):2269-2286.
- [10] NGUYEN T T, WEI S, NGUYEN T H, et al. Mitochondria-associated programmed cell death as a therapeutic target for age-related disease [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(8):1595-1619.
- [11] LI J,CAO F,YIN H L,et al. Ferroptosis:past, present and future[J]. Cell Death Dis,2020,11 (2):88.
- [12] D'HERDE K,KRYSKO D V. Ferroptosis: oxidized PEs trigger death[J]. Nature Chem Biol, 2017,13(1):4-5.
- [13] KOLEINI N, NICKEL B E, EDEL A L, et al. Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Chem Biol Interact, 2019, 303:35-39.
- [14] WANG Y Q, CHANG S Y, WU Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis [J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8:308.
- [15] 赵天昊. 白皮杉醇通过 Nrf-2 信号介导铁代谢抑制铁死亡保护心肌缺血/再灌注损伤[D]. 合肥: 安徽医科大学,2023.
- [16] 马志红,廉猛,苏才丽,等.铁死亡与肿瘤的研究 进展[J].临床与实验病理学杂志,2018,34(11): 1247-1251.
- [17] LIU J, BANDYOPADHYAY I, ZHENG L, et al. Antiferroptotic activity of phenothiazine analogues: a novel therapeutic strategy for oxidative stress related disease[J]. ACS Med Chem Lett, 2020, 11(11): 2165-2173.
- [18] YANG K,ZENG L,YUAN X,et al. The mechanism of ferroptosis regulating oxidative stress in ischemic stroke and the regulation mechanism of natural pharmacological active components [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 154: 113611.
- [19] 王欢. Fer-1 通过 DHODH 介导的非经典铁死亡 途径减轻小鼠肝脏 IRI 的初步研究[D]. 长沙: 中南大学,2022.
- [20] SZANTO I. NADPH oxidase 4 (NOX4) in cancer:linking redox signals to oncogenic metabolic ad-

aptation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2702.

- [21] FORCINA G, DIXON S. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. Proteomics, 2019, 19(18):e1800311.
- [22] HU S, SEXH M, SINGH P K, et al. A novel redox modulator induces a GPX4-Mediated cell death that is dependent on iron and reactive oxygen species[J]. J Med Chem, 2020, 63 (17): 9838-9855.
- [23] SAKAI O, YASUZAWA T, SUMIKAWA Y, et al. Role of GPx4 in human vascular endothelial cells, and the compensatory activity of brown rice on GPx4 ablation condition [J]. Pathophysiology,2017,24(1):9-15.
- [24] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. Proteomics, 2019, 19(18): e1800311.
- [25] DIXON S J, PATEL D N, WELSCH M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis[J]. eLife, 2014, 3: e02523.
- [26] 唐玥,卢国栋,姜岳明. ACSL4 介导的脂肪酸活 化与肿瘤的研究[J]. 毒理学杂志,2018,32(2): 160-164.
- [27] 叶蕾,叶贤伟. 铁死亡中自噬相关信号通路的作 用及与疾病关系的研究进展[J]. 重庆医学, 2023,52(22):3499-3502.
- [28] FANG X, 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.
- [29] CLEMENTE S, MARTINEZ-COSTA O H, MO-NSALVE M, et al. Targeting lipid peroxidation for cancer treatment [J]. Molecules, 2020, 25 (21): 5144.
- [30] ABDALKADER M, LAMPINEN R, KANNIN-EN K M, et al. Targeting Nrf2 to suppress ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration [J]. Front Neurosci, 2018, 12: 466.