

铁死亡在动脉粥样硬化中的作用及中医药干预研究进展

朱利, 吴鸿飞*

(安徽中医药大学药学院 中药研究与开发安徽省重点实验室, 合肥 230012)

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是脂质沉积于血管壁引起的一种慢性血管疾病,以脂质代谢紊乱、氧化应激和炎症为主要特征,为冠心病、心力衰竭和中风等心脑血管疾病的病理基础。铁死亡是一种新型调节性细胞死亡方式,其本质为铁依赖性脂质过氧化物累积引起的细胞死亡,在形态学、生物化学和遗传学方面与其他类型的细胞死亡不同。铁死亡发病机制复杂,其机制主要与谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶4抗氧化系统活性、铁代谢、铁自噬、脂质过氧化程度等多个途径有关。铁死亡在As过程中起着重要作用,参与As血管内皮细胞损伤、巨噬细胞炎症、泡沫细胞形成及血管平滑肌细胞增殖迁移等多个病理过程,已成为As研究的新靶点。中医药是我国独有且富有价值的医学科学,具有深厚的理论沉淀和实践积累。研究表明中药复方、中药单体及活性成分可调控血管相关细胞铁死亡,对As的防治具有独特优势。该文主要对铁死亡在As各病理环节中的作用及相关中医药干预进行综述,旨在从铁死亡角度为中医药防治As提供新方向。

[关键词] 铁死亡; 动脉粥样硬化; 脂质过氧化; 氧化应激; 中医药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0244-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221406

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220713.1718.002.html>

[网络出版日期] 2022-07-14 14:57

Effect of Ferroptosis on Atherosclerosis and Chinese Medicine Intervention: A Review

ZHU Li, WU Hongfei*

(School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine & Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine in Anhui Province, Hefei 230012, China)

[Abstract] Atherosclerosis (As) is a chronic vascular disease caused by lipid deposition on the vascular wall and is characterized by lipid metabolism disorder, oxidative stress, and inflammation. It is the pathological basis of cardiovascular and cerebrovascular diseases such as coronary heart disease, heart failure, and stroke. Ferroptosis is a new type of cell death caused by iron-dependent lipid peroxidation, which is morphologically, biologically, and genetically distinct from other types of cell death. The pathogenesis of ferroptosis is complex and is mainly related to the activity of the glutathione/glutathione peroxidase 4 antioxidant system, iron metabolism, iron autophagy, lipid peroxidation, and other pathways. Ferroptosis plays an important role in the process of As and is involved in many pathological processes such as vascular endothelial cell injury, macrophage inflammation, foam cell formation, and vascular smooth muscle cell proliferation and migration. It has become a new target for As research. Traditional Chinese medicine (TCM) is a unique and valuable medical science in China, with profound theoretical and practical accumulation. Studies have shown that Chinese medicine compounds, Chinese medicine monomers, and active ingredients can regulate ferroptosis in vascular-related cells and have unique advantages in the prevention and treatment of As. This article mainly reviewed the role of

[收稿日期] 2022-04-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274137,81873038);安徽省自然科学基金项目(2208085MH275);安徽高校自然科学基金项目(KJ2021A0592)

[第一作者] 朱利,在读硕士,从事中药及其复方抗动脉粥样硬化研究,E-mail:ZhuLi@stu.ahtcm.edu.cn

[通信作者] * 吴鸿飞,博士,教授,博士生导师,从事中药及其复方抗动脉粥样硬化研究,E-mail:wuhongfei2009@126.com

ferroptosis in various pathological links of As and related Chinese medicine intervention, aiming to provide a new direction for the prevention and treatment of As by Chinese medicine from the perspective of ferroptosis.

[**Keywords**] ferroptosis; atherosclerosis; lipid peroxidation; oxidative stress; Chinese medicine

动脉粥样硬化(As)是一种复杂性血管病变,其病理机制涉及血管内皮细胞损伤、巨噬细胞炎症、泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞增殖、迁移等多个过程,为众多心血管疾病的病理基础^[1]。铁死亡作为一种新型细胞死亡方式,是指机体抗氧化能力下降及活性氧(ROS)堆积导致的氧化性细胞死亡^[2]。研究发现,铁过载可增加As斑块的不稳定性,铁沉积是晚期As斑块的重要特征^[3]。铁死亡参与As发展的病理过程^[4],对As的发生发展起到重要作用。

中医痰邪治病理论认为“脉生痰核”为As的关键病理机制。过氧化脂质、ROS等病理因素可被视为“内生痰浊”“从痰论治”As的中医药防治策略具有独特的优势^[5]。中药及其活性成分通过清除过氧化脂质、ROS等致病因素,发挥对铁死亡的调控作用,可视为中医药“从痰论治”法在防治As疾病中的对应体现。该文对铁死亡在As各病理环节的作用及相关中医药干预进行讨论,以期丰富“从痰论治”As的科学内涵,亦为中医药防治As提供新靶点。

1 铁死亡的概述

铁死亡于2012年由Stockwell实验室提出,是一种由小分子化合物erastin或RAS选择性致死小分子3(RSL3)引起的铁依赖性脂质过氧化及ROS堆积导致的氧化性细胞死亡方式^[6]。铁死亡的机制涉及细胞内铁死亡执行和防御系统之间的对抗,过量的铁通过芬顿(Fenton)反应产生大量的ROS,与细胞膜上的多不饱和脂肪酸(PUFA)发生氧化应激反应,诱导脂质过氧化最终引起氧化性细胞死亡^[7]。与凋亡、坏死、自噬等细胞死亡方式不同,在形态学方面,铁死亡主要表现细胞膜无破裂和起泡现象、细胞核大小正常、染色质未浓缩;在生物化学方面,细胞内谷胱甘肽(GSH)耗竭,谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性降低,过量的铁离子通过Fenton反应产生大量的ROS,促进脂质过氧化物的积累诱导细胞铁死亡;在遗传学方面,铁死亡是调节铁稳态和脂质过氧化代谢基因的生物学过程^[8]。

2 铁死亡的调控机制

2.1 GSH/GPX4对铁死亡的调控 细胞抗氧化系统GSH/GPX4失活会导致脂质过氧化物积累,诱发铁死亡^[9]。GSH是体内重要的抗氧化剂和自由基清除剂,由甘氨酸、谷氨酸和半胱氨酸构成^[10]。GSH

为GPX4发挥抗氧化活性的重要辅助因子^[11],在自由基和重金属的刺激下,GSH由GPX4转化为氧化型GSH,脂质过氧化物还原为脂质醇,减少细胞膜中脂质过氧化物生成,防止细胞铁死亡^[12]。胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统(System Xc-)是一种异二聚体细胞表面氨基酸逆向转运蛋白,由细胞膜上2个亚基溶质载体家族7成员11(SLC7A11)、溶质载体家族3成员2(SLC3A2)组成,参与细胞内外谷氨酸与胱氨酸交换。胱氨酸进入细胞内被还原为半胱氨酸参与GSH的合成,从而维持氧化还原稳态^[13-14]。System Xc-易被铁死亡诱导因子erastin抑制导致GSH耗竭,影响GPX4活性,引发脂质过氧化物蓄积,诱发细胞铁死亡^[15]。

高水平的p53与核因子E₂相关因子2(Nrf2)结合可减少System Xc-对胱氨酸摄取^[16],间接抑制GPX4活性,降低细胞抗氧化能力,诱导心肌细胞铁死亡。Nrf2是脂质过氧化的关键调节因子,其靶基因血红素加氧酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶1介导细胞内的氧化应激反应和铁代谢。在体内外肝癌细胞中,p62/ke1Ch样ECH关联蛋白1(Keap1)/Nrf2抗氧化信号通路激活可上调HO-1和醌氧化还原酶1和铁蛋白重链1蛋白表达,阻断GSH耗竭减少脂质过氧化,拮抗肝癌细胞铁死亡^[17]。

GPX4是一种抑制磷脂过氧化氢的抗氧化酶,能够将细胞膜中有毒的脂质过氧化物还原为脂质醇,阻止铁依赖性ROS的产生,增强铁损伤细胞的抗氧化能力。GPX4还可直接清除细胞膜中的过氧化磷脂、减少含氧自由基和脂氧合酶(LOX)来抵抗铁死亡^[18]。研究表明,铁死亡诱导剂RSL3与GPX4的活性位点上的硒代半胱氨酸共价结合,可降低细胞的抗氧化能力,导致ROS蓄积,诱发细胞铁死亡^[19]。此外,GPX4也是一种硒蛋白,其活性位点是硒代半胱氨酸。硒代半胱氨酸以硒代半胱氨酸转运RNA(tRNA)方式嵌入GPX4,发挥GPX4抗氧化作用,甲羟戊酸途径可调节硒代半胱氨酸tRNA的成熟,从而影响GPX4活性,诱导铁死亡^[20-21]。这表明甲羟戊酸途径可影响GPX4活性,在细胞铁死亡中发挥负向调控作用。

2.2 铁代谢对铁死亡的调控 病理性铁积累可通过Fenton反应诱发机体产生大量ROS,导致细胞氧

化性损伤,引发细胞铁死亡。细胞内铁稳态依赖于铁的吸收、排泄、利用和储存之间的动态平衡。转铁蛋白主要负责铁的摄取运载,铁离子(Fe^{3+})通过转铁蛋白受体1蛋白进入细胞,被金属还原酶3还原为亚铁离子(Fe^{2+}),再由二价金属离子转运体转运至细胞质中^[22]。过量 Fe^{2+} 部分形成不稳定铁池通过Fenton反应产生对细胞有较强毒性的羟自由基,引发脂质过氧化反应,诱导细胞铁死亡^[23]。另一部分 Fe^{2+} 被氧化为 Fe^{3+} 且储存于铁蛋白中,以避免 Fe^{2+} 介导Fenton反应引起的氧化应激,防止细胞损伤和死亡^[24]。铁蛋白是细胞中主要的铁储存蛋白,由铁蛋白轻链和铁蛋白重链1组成。另外,膜铁转运蛋白可将 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+} 从细胞中输出,以维持细胞内铁离子的平衡。最新研究报道,铁代谢与氧化应激密切相关。在细胞发生铁死亡的过程中,过量 Fe^{2+} 破坏氧化还原稳态并催化氧自由基生成,启动脂质过氧化链式反应。在电子转移过程中,氧气接受电子形成过氧化氢, Fe^{2+} 与过氧化氢通过Fenton反应产生高反应性的羟基自由基,并与磷脂细胞膜上的PUFA协同启动脂质过氧化^[25-26]。

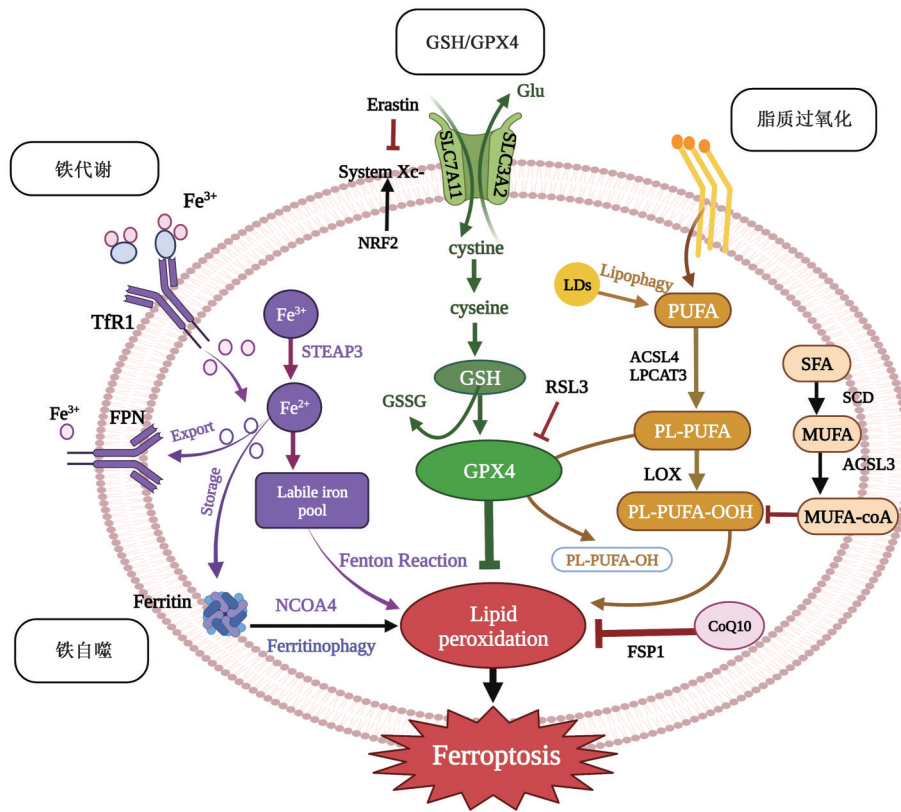
2.3 铁自噬过度对铁死亡的调控 铁自噬作为一种选择性自噬方式,介导铁蛋白降解释放游离铁,参与细胞内铁含量的调控。适度铁自噬维持细胞内铁含量稳定,但铁自噬过度使溶酶体活性受损,释放出大量游离铁并通过Fenton反应催化产生大量的ROS,诱导脂质过氧化使细胞受损^[27]。研究表明,铁死亡诱导物erastin促进人类纤维肉瘤HT1080细胞中自噬蛋白微管相关蛋白1轻链3(LC3)从LC3 I向LC3 II的转化^[28]。相反,自噬缺陷的纤维母细胞可减少铁蛋白降解并降低转铁蛋白受体1蛋白表达,导致细胞内铁的水平 and 脂质过氧化的减少,显著抑制erastin诱导的铁死亡^[29]。核受体共激活因子4(NCOA4)是介导铁蛋白自噬依赖性的货物受体,通过降解铁蛋白释放游离铁来促进细胞铁死亡^[30]。在缺铁条件下,NCOA4可引导铁蛋白进入自噬体,铁蛋白经自噬溶酶体降解后,可增加细胞内不稳定铁的含量和脂质过氧化水平,诱导细胞发生铁死亡^[31]。

2.4 脂质过氧化对铁死亡的调控 脂质过氧化是一种自由基驱动的反应,主要通过影响细胞膜中的PUFA与自由基相互作用引发脂质过氧化损害细胞膜的完整性,最终导致细胞铁死亡^[32-33]。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)是调节脂质代谢抑制铁

死亡的重要酶^[34]。ACSL4催化花生四烯酸和肾上腺酸参与细胞膜磷脂的合成,其产物由LPCAT3通过酯化反应催化形成磷脂酰乙醇胺,进一步由LOX氧化为有害的脂质过氧化产物。研究表明,硬脂酰辅酶A去饱和酶或脂酰辅酶A长链合成酶3产生可催化饱和脂肪酸合成单不饱和脂肪酸,取代磷脂酰乙醇胺中的PUFA来抑制铁死亡^[35]。正常情况下GPX4能够将有害氧化产物还原成无毒的脂醇,减轻细胞氧化损伤。反之脂质过氧化物过量积累,会直接导致GPX4耗竭,诱发铁死亡^[36]。此外,辅酶Q10(CoQ10)是一种亲脂抗氧化剂,其通过捕捉自由基的中间产物来抑制脂质过氧化。研究发现,新化学诱导剂FIN56通过消耗GPX4蛋白和甲戊酸途径衍生的CoQ10,诱导细胞发生铁死亡^[37]。铁死亡抑制蛋白1(FSP1)介导氧气与还原型辅酶II(NADPH)催化CoQ10抑制脂肪细胞分化和ROS积累,阻止脂质过氧化,为一种NADPH/FSP1/CoQ10独立且平行于GPX4/GSH的新型铁死亡监测途径^[38]。最近一项研究表明,四氢生物喋呤通过还原CoQ10的形成阻断特定的脂质过氧化来抑制铁死亡,确定了另一种独立于GPX4非依赖性铁死亡阻断机制^[39]。另外,脂滴的形成能够抑制细胞脂质过氧化,通过将PUFA与细胞膜磷脂分离来防止细胞铁死亡的发生。当脂滴被细胞内自噬(脂自噬)降解时,体内游离脂肪酸的产生增多,从而促进脂质过氧化反应,诱发细胞铁死亡^[40]。见图1。

3 铁死亡参与As的病理机制

3.1 铁死亡诱发内皮细胞损伤 内皮细胞损伤是As早期形成的重要阶段,它能够加速细胞内膜过氧化脂质蓄积,激活细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)的异常表达,触发血管内皮的炎症反应,导致内皮细胞损伤及形成不稳定斑块^[41]。大量研究表明,铁死亡已成为调节内皮细胞功能的关键角色^[42]。慢性铁超载可促进ROS产生并激活局部肾素-血管紧张素系统,诱导血管内皮细胞中氧化应激水平升高,导致内皮细胞损伤^[43]。进一步研究发现,慢性铁超载可升高主动脉ROS和环氧合酶活性诱导氧化应激,引起受损血管舒张和收缩因子不平衡^[44],导致内皮细胞损伤。另外,载脂蛋白E敲除(ApoE^{-/-})小鼠突变株中过量铁通过Fenton反应产生大量ROS,过度表达VCAM-1、ICAM-1和单核细胞趋化蛋白-1水平,升高细胞氧化应激水平,引发内皮细胞损伤^[45]。有直接证据表明,小鼠主动脉内皮细胞中铁的含量和脂



注: TFR1. 转铁蛋白受体1; FPN. 膜铁转运蛋白; Ferritin. 铁蛋白; STEAP3. 金属还原酶3; NCOA4. 核受体辅激活因子4; Ferritinophagy. 铁自噬; Lipophagy. 脂自噬; SFA. 饱和脂肪酸; SCD. 硬脂酰辅酶A去饱和酶; ACSL3. 长链酰基辅酶A合成酶3; FSP1. 铁死亡抑制蛋白1; Lipid peroxidation. 脂质过氧化; Ferroptosis. 铁死亡

图1 铁死亡的调控机制

Fig. 1 Regulation mechanisms of ferroptosis

脂质过氧化物水平升高能够促进ROS蓄积,增强内皮细胞的氧化应激和炎症反应,诱导内皮细胞损伤。经铁死亡抑制剂治疗后,促血管内皮生成因子、ICAM-1和VCAM-1表达明显降低,减轻铁死亡引起的内皮细胞氧化损伤,从而发挥抗As作用^[46]。此外,铁死亡抑制剂可减少ROS、脂质过氧化和丙二醛(MDA)的水平,抑制erastin诱导的小鼠主动脉内皮细胞线粒体损伤,缓解内皮细胞损伤^[47]。

3.2 铁死亡引发巨噬细胞炎症反应 巨噬细胞是As病变中的主要免疫细胞群,在As的进展中起着核心作用。巨噬细胞吸收脂质沉积颗粒可分泌大量细胞因子、ROS和蛋白酶,诱导一系列炎症反应,导致As斑块破裂^[48]。As病变中存在多种巨噬细胞表型,其中促炎性M1巨噬细胞和抗炎性M2巨噬细胞最受关注。细胞内铁超载可能增加ROS的产生来诱导促炎M1表型,同时使抗炎M2表型快速转换为M1表型^[49]。研究发现,细胞铁水平升高会增加M2表型并产生ROS,进而减少核转录因子- κ B p65核转位降低炎症因子白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6

的表达,阻止脂多糖诱导的炎症反应,而缺铁则会诱导M1表型加剧炎症反应^[50]。这表明细胞铁浓度的变化可以调节巨噬细胞的表型和功能,在膳食补充铁的情况下,适度的铁超载能够抑制巨噬细胞炎症。在高脂血症小鼠模型中,铁调素缺乏可减少巨噬细胞铁含量、降低主动脉巨噬细胞M1炎症表型标记物白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6表达,减轻巨噬细胞炎症反应^[51]。另外,铁螯合剂去铁胺可减少炎症因子肿瘤坏死因子、白细胞介素-6和单核细胞趋化蛋白-1的释放对巨噬细胞炎症发挥治疗作用^[52]。

3.3 铁死亡诱导泡沫细胞的形成 泡沫细胞以富含大量脂质为特征,在As病变发展的各个阶段发挥着重要作用。他们作为机体的促炎症源在细胞中聚集,通过刺激炎症因子ICAM-1、VCAM-1的过度表达,增加脂质摄取,促进As斑块形成^[53]。研究发现,在缺乏膜铁转运蛋白小鼠中,膜铁转运蛋白失活可减少巨噬细胞铁的流出引起细胞内铁蓄积,增强促炎因子表达并催化低密度脂蛋白的氧化,促进

巨噬细胞源性泡沫细胞的形成^[54]。此外,转铁蛋白受体1蛋白可促进铁的吸收和铁蛋白的合成,在人颈As的巨噬细胞源性泡沫细胞中高度表达,增强泡沫细胞的氧化应激水平,加剧巨噬细胞浸润,促进As斑块的形成和破裂^[55]。最新研究发现,铁超载会诱导泡沫细胞铁死亡,并促进炎症细胞因子白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18的表达^[56]。沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性脱乙酰酶Sirtuin家族成员。当细胞应激时,SIRT1可通过激活自噬,抑制炎症和氧化应激来减少泡沫细胞的铁死亡。另外,自噬抑制剂可诱导泡沫细胞自噬不足抑制Nrf2抗氧化剂的积极作用,启动其消极作用,促进细胞内ROS产生,导致泡沫细胞铁死亡^[57],加剧As斑块进展。

3.4 铁死亡触发血管平滑肌细胞增殖、迁移 血管平滑肌细胞是动脉中层的主要细胞,对维持动脉壁的完整性至关重要。其具有很强的可塑性,通过重新编程基因表达向增殖、迁移和活化表型转变参与As斑块中纤维帽和潜在坏死核心的形成^[58]。研究表明,香烟烟雾提取物可降低GPX4和GSH蛋白表达,促进脂质过氧化物累积诱发铁死亡,进而刺激炎症因子释放,导致血管平滑肌细胞增殖和迁移^[59]。另外,大量不稳定的铁离子沉积于血管壁可增强血管内氧化应激水平,刺激血管平滑肌细胞转化为巨噬细胞样表型,诱导铁超载的血管平滑肌细胞迁移形成不稳定斑块^[60]。亦有研究表明,铁死亡刺激白细胞介素-6可增加人肺动脉平滑肌细胞中的铁调素水平,铁调素可与膜铁转运蛋白发生相互作用,导致铁排出受阻引起过量的铁沉积,诱发人肺动脉平滑肌细胞大量增殖^[61]。此外,铁死亡可激活p53的表达下调GPX4、SLC7A11蛋白水平,增加血管平滑肌细胞中钙沉积^[62],加快As斑块的形成。

4 中药抑制铁死亡途径调节As

4.1 中药复方

4.1.1 二陈汤合桃红四物汤 二陈汤合桃红四物汤具有保护血管内皮、抗炎、降脂等作用。研究发现,二陈汤合桃红四物汤可介导p53/SLC7A11信号通路,抑制p53 mRNA表达,显著增加SLC7A11 mRNA水平和蛋白表达,促进System Xc-对胱氨酸的摄取,升高As小鼠体内GSH活性及超氧化物歧化酶(SOD)的水平,间接提高GPX4活性,降低MDA的水平^[63]。表明其可能通过抗氧化作用防止细胞铁死亡,减轻As小鼠斑块的形成。

4.1.2 四君子汤 四君子汤由人参、白术、茯苓、甘草组成,具有抗脂质过氧化、调节脂代谢、抗As的作用。研究发现,四君子汤可抑制ApoE^{-/-}小鼠肝脏p53 mRNA表达,增加血清中GSH活性,显著降低ROS积累,减轻肝脏脂质过氧化损伤;同时抑制p53还能下调环加氧酶2及NADPH氧化酶1蛋白介导的脂质过氧化水平^[64],抑制ApoE^{-/-}小鼠肝脏细胞铁死亡,发挥抗As作用。

4.2 中药活性成分

4.2.1 丹参酮II_A 丹参酮II_A是丹参中最重要的活性成分之一,具有抗氧化、拮抗内皮损伤、调节血脂等作用^[65]。研究发现,丹参酮II_A可调节铁代谢上调铁蛋白重链的蛋白表达,增加铁蛋白的合成减少体内不稳定铁的浓度;同时丹参酮II_A还能抑制p53增加SLC7A11蛋白水平,提高GSH、GPX4活性,有效降低ROS积累,减少肝细胞脂质过氧化反应。表明丹参酮II_A能通过干预铁代谢途径,调控肝细胞铁死亡^[66],有效改善As。

4.2.2 柴胡皂苷A 柴胡皂苷A是从中药柴胡干根中分离提取的有效成分,具有抗炎、降脂、抗氧化作用。研究发现,柴胡皂苷A可减少脂质过氧化水平,剂量依赖性升高内皮细胞中GSH、GPX4水平和SOD活性,抑制过氧化氢诱导的铁死亡^[67],减轻人脐静脉内皮细胞氧化损伤,缓解As损伤。

4.2.3 姜黄素 姜黄素是从姜黄根茎中的主要有效成分,具有抗炎、抗氧化、清除自由基、抗内皮功能失调、抑制血管生成等作用^[68]。研究发现,姜黄素可增加血清中SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶介导的抗氧化活性,降低MDA和ROS水平,减轻氧化应激对体外巨噬细胞的损伤;此外,低剂量和中剂量姜黄素可激活Nrf2/HO-1信号通路,促进Nrf2向细胞核迁移并上调HO-1的表达,增加谷氨酸半胱氨酸连接酶活性使GSH蛋白水平升高^[69],提高巨噬细胞对氧化应激的抵抗力,减少细胞铁死亡。

4.2.4 黄芪甲苷-IV(AS-IV) AS-IV是从黄芪中分离纯化出来的有效成分,具有保护内皮功能和促进血管再生的作用。研究表明,AS-IV可增加SLC7A11蛋白表达,提高GSH、GPX4活性^[70],显著缓解溶血磷脂酰胆碱引起的线粒体形态变化并清除ROS,减轻溶血磷脂酰胆碱诱导的人脐静脉内皮细胞增殖、凋亡和衰老,这表明AS-IV可通过GSH/GPX4途径防止内皮细胞铁死亡。而铁死亡激动剂FIN56表达增加会加快铁死亡的发生,逆转AS-IV

治疗趋势。

4.2.5 木犀草素 木犀草素作为银杏乙酸乙酯部位中主要活性成分,具有抗炎、抗氧化等作用。临床数据表明,木犀草素是银杏有效成分中活性最好且优于铁死亡抑制剂的重要物质基础,能够有效抑制铁死亡使损伤细胞恢复至正常水平。木犀草素可显著上调GPX4的蛋白表达,降低脂质过氧化物酶ACSL4的活性,减少ROS堆积,抑制erastin诱导内皮细胞铁死亡^[71],从而发挥抗As作用。

4.2.6 丹皮酚 丹皮酚是毛茛科植物牡丹的干燥根皮中提取的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、抗As等作用^[72]。研究发现,丹皮酚可激活Hox

转录反义RNA(HOTAIR)/上游移码突变体(UPF1)/ACSL4信号通路,通过上调HOTAIR表达与UPF1结合,促进ACSL4的降解,减少MDA、ROS和铁的水平,抑制GSH耗竭,进而减轻脑缺血小鼠神经元铁死亡^[73],提示丹皮酚具有调控细胞铁死亡的作用。课题组前期实验表明,丹皮酚可显著抑制As小鼠主动脉斑块形成^[74],主要与其保护血管内皮细胞损伤、抑制血管平滑肌细胞增殖相关^[75-76],但其作用机制是否与细胞铁死亡有关尚不清楚,值得进一步深入探究。

近5年文献报道中参与As后铁死亡调节的中药复方/活性成分总结见表1。

表1 近5年文献报道中参与As后铁死亡调节的中药复方/活性成分总结

Table 1 Summary of Chinese herbal compounds/active ingredients involved in regulation of ferroptosis after atherosclerosis reported in recent five years

中药复方/ 活性成分	模型	作用机制	来源/类别	主要组成	参考文献
二陈汤合桃红四物汤	ApoE ^{-/-} 的As小鼠	介导p53/SLC7A11信号通路,上调GSH水平和SLC7A11、GPX4表达,降低MDA水平和p53表达	-	二陈汤由半夏、陈皮、茯苓、甘草组成;桃红四物汤由桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、生地黄酒组成	[63]
四君子汤	ApoE ^{-/-} 的As小鼠	下调p53表达,降低血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇、ROS水平,提高GSH水平	-	人参、白术、茯苓、甘草	[64]
丹参酮II _A	ApoE ^{-/-} 的As小鼠	上调GPX4、SLC7A11,抑制p53水平,减少ROS积累	丹参/醌类	-	[66]
柴胡皂苷A	过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞损伤	上调GPX4、GSH、SOD水平,抑制ROS产生	柴胡/皂苷类	-	[67]
姜黄素	过氧化氢诱导的RAW264.7细胞氧化损伤	介导Nrf2/Keap1信号通路,激活Nrf2促进HO-1的表达,增强过氧化氢酶、SOD、GPX4活性,降低MDA和ROS水平	姜黄/二酮类	-	[69]
黄芪甲苷IV	博来霉素诱导人脐静脉内皮细胞	增加SLC7A11蛋白表达,提高GSH、GPX4活性,降低ROS	黄芪/环黄芪醇型皂苷类	-	[70]
木犀草素	erastin诱导的人脐静脉内皮细胞	上调GPX4的蛋白表达,降低ACSL4的活性,减少ROS产生	银杏花/黄酮类	-	[71]
丹皮酚	血红素诱导的小鼠海马神经元/原代皮质神经元	通过HOTAIR/UPF1/ACSL4轴上调HOTAIR表达与UPF1结合,促进ACSL4的降解,减少MDA、ROS和铁的水平,抑制GSH耗竭	牡丹皮、徐长卿等/酚类	-	[73]

5 结语

铁死亡与As之间的关系受到了广泛的关注。铁死亡作为一种铁依赖性的细胞死亡方式,以细胞膜氧化损伤为特征,通过加速内皮细胞损伤、诱导巨噬细胞炎症、参与泡沫细胞形成及血管平滑肌增殖、迁移,进而影响As斑块形成和破裂;但其引发As的病理机制仍未完全明确。近年来,相关研究报道中药复方、单味药及活性成分通过干预细胞铁死亡机制治疗疾病,表明调控铁死亡可能为中医药治

疗多种疾病的重要机制。探索中医药对铁死亡机制的调控,可为深入挖掘中医药治疗As疾病作用机制提供新的科学依据。

[参考文献]

- [1] CHYU K Y, DIMAYUGA P C, SHAH P K. Immunogenetics of atherosclerosis-link between lipids, immunity, and genes[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(10):53.

- [2] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: Past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [3] 张静, 赵外荣, 施雯婷, 等. 铁死亡及其在心血管疾病中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2020, 47(6):339-343.
- [4] CHEN X, LI X, XU X, et al. Ferroptosis and cardiovascular disease: Role of free radical-induced lipid peroxidation[J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(4):405-415.
- [5] 苏文全, 吴圣贤, 杜薇薇. 从“脉生痰核”论治动脉粥样硬化[J]. *中医学报*, 2019, 34(8):1617-1620.
- [6] XU T, DING W, JI X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):4900-4912.
- [7] 徐文慧, 李沧海, 姜廷良. 铁死亡通路与中药干预机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(20):4019-4026.
- [8] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: Process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3):369-379.
- [9] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis: Machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9):2054-2081.
- [10] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8):599-620.
- [11] BAJIC V P, VAN NESTE C, OBRADOVIC M, et al. Glutathione "Redox Homeostasis" and its relation to cardiovascular disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:5028181.
- [12] LIU M R, ZHU W T, PEI D S. System Xc⁻: A key regulatory target of ferroptosis in cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4):1123-1131.
- [13] LIU J, XIA X, HUANG P. xCT: A critical molecule that links cancer metabolism to redox signaling [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(11):2358-2366.
- [14] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:175-185.
- [15] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2):317-331.
- [16] LIU D S, DUONG C P, HAUPT S, et al. Inhibiting the system xC⁻/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14844.
- [17] SUN X, OU Z, CHEN R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):173-184.
- [18] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis [J]. *Proteomics*, 2019, 19(18):e1800311.
- [19] SUI X, ZHANG R, LIU S, et al. RSL3 drives ferroptosis through GPX4 inactivation and ROS production in colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1371.
- [20] FRIEDMANN ANGELI J P, CONRAD M. Selenium and GPX4, a vital symbiosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127:153-159.
- [21] HAYANO M, YANG W S, CORN C K, et al. Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(2):270-278.
- [22] HAN C, LIU Y, DAI R, et al. Ferroptosis and its potential role in human diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:239.
- [23] PATEL M, RAMAVATARAM D V. Non transferrin bound iron: Nature, manifestations and analytical approaches for estimation [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2012, 27(4):322-332.
- [24] SUN X, OU Z, XIE M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(45):5617-5625.
- [25] 徐寒莹, 张艺缤, 张冬梅, 等. 铁死亡机制与中医药干预脑卒中后神经细胞铁死亡的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221105
- [26] GALARIS D, BARBOUTI A, PANTOPOULOS K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(12):118535.
- [27] 米海潮, 史敏, 崔芳. 铁自噬与铁死亡及其相关疾病的研究 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, doi:10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.01.1497.
- [28] GAO M, MONIAN P, PAN Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. *Cell Res*, 2016, 26(9):1021-1032.
- [29] PARK E, CHUNG S W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11):822.
- [30] LIU J, KUANG F, KROEMER G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: Machinery and regulation [J].

- Cell Chem Biol, 2020, 27(4):420-435.
- [31] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8):1425-1428.
- [32] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [33] CHEN Z, YAN Y, QI C, et al. The role of ferroptosis in cardiovascular disease and its therapeutic significance [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:733229.
- [34] CHENG J, FAN Y Q, LIU B H, et al. ACSL4 suppresses glioma cells proliferation via activating ferroptosis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(1):147-158.
- [35] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6):e20210518.
- [36] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):81-90.
- [37] STOCKWELL B R, JIANG X, GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6):478-490.
- [38] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784) : 688-692.
- [39] KRAFT VAN , BEZJIAN CT, PFEIFFER S, et al. GTP Cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1):41-53.
- [40] BAI Y, MENG L, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4):997-1003.
- [41] GIMBRONE M A JR, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):620-636.
- [42] BOSSEBOEUF E, RAIMONDI C. Signalling metabolic pathways and iron homeostasis in endothelial cells in health, atherosclerosis and Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2020, 9(9):2055.
- [43] MARQUES V B, NASCIMENTO T B, RIBEIRO R F, et al. Chronic iron overload in rats increases vascular reactivity by increasing oxidative stress and reducing nitric oxide bioavailability [J]. *Life Sci*, 2015, 143: 89-97.
- [44] MARQUES V B, LEAL M A S, MAGESKI J G A, et al. Chronic iron overload intensifies atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice: Role of oxidative stress and endothelial dysfunction [J]. *Life Sci*, 2019, 233:116702.
- [45] VINCHI F, PORTO G, SIMMELBAUER A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(28):2681-2695.
- [46] BAI T, LI M, LIU Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:92-102.
- [47] LI N, WANG W, ZHOU H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 303-318.
- [48] XU H, JIANG J, CHEN W, et al. Vascular macrophages in atherosclerosis [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:4354786.
- [49] KRONER A, GREENHALGH A D, ZARRUK J G, et al. TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord [J]. *Neuron*, 2014, 83(5):1098-1116.
- [50] AGORO R, TALEB M, QUESNIAUX V F J, et al. Cell iron status influences macrophage polarization [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0196921.
- [51] MALHOTRA R, WUNDERER F, BARNES H J, et al. Hepcidin deficiency protects against atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (2) : 178-187.
- [52] MARCIL V, LAVOIE J C, EMONNOT L, et al. Analysis of the effects of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage, antioxidant response and inflammation in THP-1 macrophages [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(10-11):873-883.
- [53] CHISTIYAKOV D A, MELNICHENKO A A, MYASOEDOVA V A, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(11):1153-1165.
- [54] ZHANG Z, ZHANG F, AN P, et al. Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses [J]. *Blood*, 2011, 118(7):1912-1922.
- [55] LI W, XU L H, FORSSELL C, et al. Overexpression of transferrin receptor and ferritin related to clinical symptoms and destabilization of human carotid plaques [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233 (7) : 818-826.

- [56] SU G, YANG W, WANG S, et al. SIRT1-autophagy axis inhibits excess iron-induced ferroptosis of foam cells and subsequently increases IL-1B and IL-18 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 561:33-39.
- [57] PENG Q, LIU H, LUO Z, et al. Effect of autophagy on ferroptosis in foam cells via Nrf2 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5):1597-1606.
- [58] LIU Y X, YUAN P Z, WU J H, et al. Lipid accumulation and novel insight into vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(11):1511-1526.
- [59] SAMPILVANJIL A, KARASAWA T, YAMADA N, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3):H508-H518.
- [60] YANG Z, SHI J, CHEN L, et al. Role of pyroptosis and ferroptosis in the progression of atherosclerotic plaques [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:811196.
- [61] RAMAKRISHNAN L, PEDERSEN S L, TOE Q K, et al. The Hepcidin/Ferroportin axis modulates proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12972.
- [62] MA W Q, SUN X J, ZHU Y, et al. Metformin attenuates hyperlipidaemia-associated vascular calcification through anti-ferroptotic effects [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165:229-242.
- [63] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5):2344-2348.
- [64] 王杰, 贾连群, 宋囡, 等. 四君子汤通过铁死亡途径改善动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积 [J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(1):75-78.
- [65] 杨雪, 周飞, 杨扬, 等. 葛根素联合丹参酮 II_A 对糖尿病血管病变大鼠 t-PA, PAI-1 及氧化应激的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(19):46-54.
- [66] 吴瑶, 宋囡, 贾连群, 等. 丹参酮 II_A 对 ApoE^{-/-} 小鼠肝脏脂质沉积及铁死亡相关蛋白表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(7):1261-1268.
- [67] 黄紫霞, 吴明月, 许峰, 等. 柴胡皂苷 A 通过抑制氧化应激和铁死亡减轻过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1):43-48.
- [68] 郑芳, 巩红岩, 秦元旭, 等. 姜黄素预处理对体外循环大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护与抗氧化作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(5):148-151.
- [69] LIN X, BAI D, WEI Z, et al. Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e0216711.
- [70] SHENG S, XU J, LIANG Q, et al. Astragaloside IV inhibits bleomycin-induced ferroptosis in human umbilical vein endothelial cells by mediating LPC [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6241242.
- [71] 李敏, 张丹, 张林, 等. 银杏花化学成分对血管内皮细胞铁死亡的抑制作用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(10):857-862.
- [72] 时召平, 周晓慧, 徐倩, 等. 丹皮酚对大鼠急性心肌梗死所致心肌纤维化的影响及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9):150-155.
- [73] JIN Z L, GAO W Y, LIAO S J, et al. Paeonol inhibits the progression of intracerebral haemorrhage by mediating the HOTAIR/UPF1/ACSL4 axis [J]. *ASN Neuro*, 2021, 13:17590914211010647.
- [74] 何海, 黄翰文, 施晓艳, 等. 丹皮酚调控 ApoE^{-/-} 小鼠胆汁酸代谢发挥抗动脉粥样硬化作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2):123-128, 165.
- [75] WU H, SONG A, HU W, et al. The anti-atherosclerotic effect of paeonol against vascular smooth muscle cell proliferation by up-regulation of autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 8:948.
- [76] LIU Y R, CHEN J J, DAI M. Paeonol protects rat vascular endothelial cells from ox-LDL-induced injury *in vitro* via downregulating microRNA-21 expression and TNF- α release [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(4):483-488.

[责任编辑 周冰冰]