

• 心血管专栏 •

# 铁死亡参与多柔比星诱导心肌病机制及药物治疗研究进展

周鹏思(综述),陈士萍\*(审校)

(赤峰学院附属医院心内科,内蒙古赤峰 024000)

**[摘要]** 多柔比星(doxorubicin, DOX)是应用最广泛的蒽环类抗癌药物,然而,DOX诱导的心肌病(DOX-induced cardiomyopathy, DICM)的心脏毒性限制了其临床疗效。新出现的证据表明,一种新发现的铁依赖性、过氧化物驱动、非凋亡形式的调节性细胞死亡,即铁死亡在 DICM 的发展中起着重要作用。同时,铁死亡抑制剂可以通过阻断铁死亡途径来缓解 DICM。尽管取得了这些进展,但迄今为止仍缺乏对 DICM 中铁死亡抑制剂调节铁死亡治疗 DICM 综述。本文总结了铁死亡参与 DICM 的发病机制,同时通过药理学途径抑制铁死亡减轻 DICM 的最新研究进展进行了综述。

**[关键词]** 心肌疾病;多柔比星;铁死亡 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.01.018

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)01-0094-07

多柔比星(doxorubicin, DOX)是广泛用于淋巴瘤、肉瘤和乳腺癌治疗的蒽环素(anthracycline antibiotic)类化疗药物,具有较强的抗癌活性、广泛的抗癌谱和确切的疗效<sup>[1]</sup>。然而,其可在 1/4 患者中诱发心脏毒性(DOX-induced cardiotoxicity, DIC),导致心肌病(DOX-induced cardiomyopathy, DICM)发生, DICM 发病机制尚不完全清楚,缺乏有效治疗方法<sup>[2]</sup>。铁依赖性、过氧化物驱动的调节性细胞死亡,即铁死亡(ferroptosis)在 DICM 的发展中发挥重要作用,药物可以通过阻断铁死亡途径缓解 DICM。本文总结了铁死亡参与 DICM 的发病机制进展,同时通过药理学途径抑制铁死亡减轻 DICM 的最新研究进展进行了综述。

## 1 铁死亡

铁死亡是一种由细胞膜中含有磷脂的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated-fatty-acid-containing phospholipids, PL-PUFA)的过氧化损伤驱动的、铁依赖性的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式,主要包括铁的聚集,铁依赖的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)三个过程<sup>[3]</sup>(图 1)。铁死

亡的诱导需要两个关键信号,即游离铁的积累和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抗氧化系统的抑制<sup>[4]</sup>。铁死亡反映了铁死亡诱导物和铁死亡防御系统之间的微妙不平衡。当包括铁依赖性 ROS 和 LPO 在内的促铁细胞凋亡因子显著超过抗氧化防御系统时,脂质过氧化物会致命地积聚在细胞膜上,从而导致质膜破裂,最终导致铁细胞凋亡<sup>[5]</sup>。LPO 的主要底物是 PUFA-PLs, 因为其对过氧化化学的内在敏感性<sup>[6]</sup>。PUFA-PLs 由不同的酶产生,如酰基辅酶 A<sup>[CoA]</sup>合成酶长链家族成员 4(acyl coenzyme A synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶(lysophosphatidylcholine acyltransferase, LPCATs)。后者将游离 PUFA 并入磷脂(phospholipids, PL)中。在存在生物活性铁的情况下, PUFA-PL 可以通过酶促芬顿反应和非酶脂质过氧化反应转化为磷脂过氧化物(phospholipid hydroperoxides, PLOOH)<sup>[7-8]</sup>。在非酶 LPO 中, ACSL4 将 PUFA 与辅酶 A(coenzyme A, CoA)连接以产生酰基 CoA, 酰基 CoA 可通过 LPCAT 在磷脂中再酯化以产生 PUFA-PL。乙酰辅酶 A 通过乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)的作用,作为 PUFA 合成的基石<sup>[6]</sup>。一旦 PUFA-PL 并入膜环境,花生四烯酸脂氧合酶(arachidonate lipoxygenases, ALOX)和细胞色素 P450 氧化还原

[收稿日期]2023-01-30

[基金项目]内蒙古自治区高校科研项目(NJZY19218)

[作者简介]周鹏思(1983-),女,内蒙古赤峰人,赤峰学院附属医院副主任医师,医学学士,从事缺血性心脏病心脏保护研究。

\* 通信作者。E-mail:chenshiping2018@163.com

酶(cytochrome P450 reductase, POR) 以及不稳定铁利用分子氧(O<sub>2</sub>)进行过氧化反应,生成过氧化PUFA-PL(PUFA-PL-OH)<sup>[6,9]</sup>。这一过程需要来自铁依赖性芬顿反应或POR和NADPH氧化酶

(NADPH oxidase, NOX)激活的过氧化氢,或线粒体电子运输链途径。LPO或其二级产物(如4-HNE和MDA)会导致血浆或细胞器膜中的孔隙形成,从而在铁死亡的最后一步中引发细胞死亡<sup>[10]</sup>。

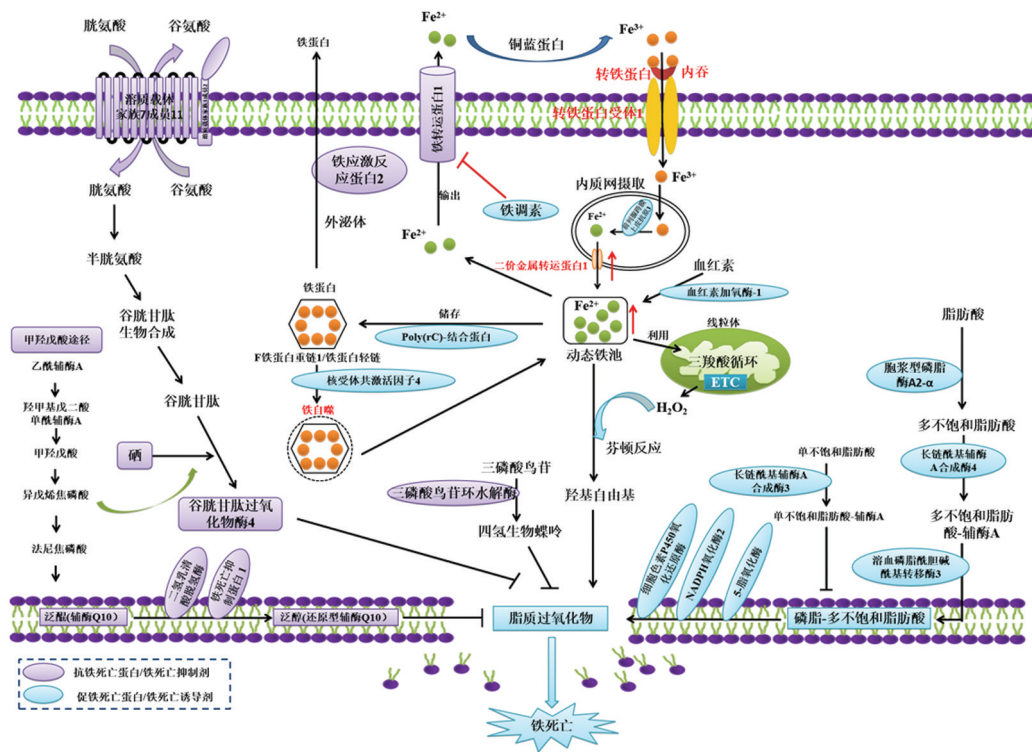


图1 铁死亡核心分子机制

## 2 铁死亡参与 DOX 介导心肌病机制

Fang 等<sup>[11]</sup>首次揭示铁死亡在心脏疾病发生发展中的重要作用、调控机制以及疾病靶点的重大意义。在 DOX 诱导的小鼠模型中,血红素加氧酶 1(heme oxygenase, HO-1)促进游离铁的释放并导致心脏铁死亡,介导 DOX 暴露导致心肌细胞死亡,而铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 (Fer-1)显著降低了 DICM。并研究发掘 5 种预防心脏损伤的有效途径,包括铁死亡抑制剂 Fer-1、铁螯合剂 DXZ、线粒体抗氧化剂 MitoTEMPO、HO-1 特异性抑制剂锌原卟啉(ZnPP)以及低铁膳食,这一里程碑式重大发现为心肌病等致死性心脏疾病的防治提供了崭新策略。Liu 等<sup>[12]</sup>发现铁死亡是 DIC 中的一个关键机制,并强调了酰基辅酶 A 硫酯酶 1 (acyl-CoA thioesterase1, ACOT1)在这一过程中的关键作用,这与其通过塑造脂质组成的生化功能有关,表明 ACOT1 有可能通过抑制铁死亡成为预防 DIC 的治疗目标。

2.1 DOX 抑制 SLC7A11/GPX4 通路 DOX 下调 GPX4,并通过线粒体中的 DOX-Fe<sup>2+</sup> 复合物诱导过

度脂质过氧化,导致线粒体依赖性铁死亡,而过表达 GPX4 或铁螯合剂心肌细胞线粒体中 Fe<sup>2+</sup> 逆转铁死亡,表明线粒体依赖性铁死亡是 DOX 心脏毒性的主要原因<sup>[13]</sup>。在 DIC 小鼠中,GPX4 下调伴有脂质过氧化物的积累,在 GPX4 转基因小鼠中心脏损伤得到改善,在 GPX4 异基因缺失小鼠中加重。在培养的心肌细胞中,GPX4 过表达或线粒体中靶向 Fe<sup>2+</sup> 的铁螯合作用阻止了 DOX 诱导的铁死亡,这表明线粒体依赖性铁死亡在 DIC 的进展中起关键作用,铁死亡是 DOX 心脏毒性中调节性细胞死亡的主要形式<sup>[13]</sup>。在 DOX 处理的培养心肌细胞中,MITOL 和 GPX4 减少,而 MITOL 的过表达通过维持 GPX4 含量来抑制 DOX 诱导的铁死亡。此外,MITOL 的敲除加重了心肌细胞对 DOX 敏感性,Fer-1 能够挽救 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡发生。心脏特异性敲除 MITOL 增强了心肌对 DOX 毒性的敏感性,在 MITOL 基因敲除的心脏中,Fer-1 抑制了 DOX 诱导的 MITOL 基因敲除导致的心肌损伤加重,总之 MITOL 是心肌细胞铁死亡诱导因子<sup>[14]</sup>。最近研究显示,DOX 通过抑制

SLC7A11/GPX4 通路诱导 DIC 发生<sup>[15]</sup>。DOX 处理小鼠导致心脏组织出现铁超载, DOX 导致 SLC7A11 表达降低、GSH 合成减少, 从而阻止 GPX4 清除脂质过氧化物, DOX 通过下调 Nrf2 表达来抑制 HO-1 和 GPX4 水平, 从而诱导铁死亡的发生<sup>[15]</sup>。

组胺缺乏或药物抑制组胺 H1 受体(histamine 1 receptor, H1R)加速心肌铁死亡, 而外源性组胺的补充逆转了这些变化。组胺/H1R 信号的功能障碍抑制了转录转换器和激活剂 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的激活, 伴随着 SLC7A11 的表达降低。总之, 组胺/H1R 轴的破坏可能通过调节 STAT3-SLC7A11 途径触发铁死亡并加重 DIC<sup>[16]</sup>。

DOX 诱导 POR 表达, 介导超氧阴离子自由基和 ROS 产生<sup>[17]</sup>。成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 介导的针对 DOX 的心肌保护作用需要 mTOR/Nrf-2/HO-1 通路激活。DOX 增加了心肌细胞中的氧化磷脂(oxidized phospholipid, Ox-PL), Ox-PL 和过量铁与铁死亡有关。Ox-PL 降低了半胱氨酸的摄取和 NADPH 的产生, 导致 GSH 耗竭, 并导致 GPX4 失活, 最终导致铁死亡<sup>[18]</sup>。

蛋白质精氨酸甲基转移酶 4 (protein arginine methyltransferase 4, PRMT4) 通过抑制 Nrf2/GPX4 途径促进铁死亡, 加重 DIC<sup>[19]</sup>。在 DOX 处理的心肌细胞中 PRMT4 的表达水平显著降低, PRMT4 的过表达加速了铁死亡, 加重 DIC。PRMT4 与 Nrf2 相互作用, 促进其酶甲基化, 抑制 Nrf2 激活进而降低 GPX4 的转录。PRMT4 在 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡中的有害作用被 Nrf2 激活或 Fer-1 给药所消除。总之, PRMT4 抑制 Nrf2/GPX4 信号传导, 以加速 DIC 中的铁死亡, 这表明靶向 PRMT4 可能是预防 DIC 发展的潜在策略<sup>[19]</sup>。

**2.2 DOX 诱导铁自噬** 铁自噬是一种核受体激活剂 4(nuclear receptor co-activator 4, NCOA4)介导的自噬, 其降解铁蛋白, 导致细胞中可用铁的反馈调节机制, 其激活将增加细胞中可用的铁含量<sup>[20]</sup>。NCOA4 充当选择性自噬受体, 并与铁蛋白的铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)结合, 以介导细胞内铁蛋白向自噬溶酶体的运输, 最终释放游离铁。铁自噬通过调节铁稳态和在细胞中产生 ROS, 在诱导铁死亡中发挥作用<sup>[21-23]</sup>。精子发生相关蛋白 2 (spermatogenesis-associated protein 2,

SPATA2)是肿瘤坏死因子信号通路成员, 可招募去泛素化酶猪头帕肿瘤综合征蛋白(cylindromatosis, CYLD)来调节细胞死亡<sup>[24]</sup>。在 DOX 诱导的小鼠 DIC 中, DOX 导致 SPATA2 和 CYLD 的上调, 并促进二者相互作用, 导致铁自噬增加。SPATA2 的敲除显著减少了 DOX 诱导的心肌细胞损伤, 同时减少了铁自噬和铁死亡。表明 SPATA2/CYLD 通过 NCOA4 去泛素化机制增强铁自噬, 从而促进 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡, 介导 DIC 发生<sup>[24]</sup>。

**2.3 DOX 通过线粒体 DNA 介导铁死亡** DOX 通过嵌入线粒体 DNA(mtDNA)在线粒体中积累诱导铁死亡。此外, DOX 通过降低 5'-氨基乙酰丙酸合酶 1(5'-aminolevulinic acid synthase 1, Alas1)的丰度来破坏血红素合成, 从而削弱铁の利用, 导致培养的心肌细胞中线粒体的铁超载和铁死亡, Alas1 过表达逆转上述改变。Alas1 的产物 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)可抑制心肌细胞和小鼠中铁超载和脂质过氧化, 从而防止 DOX 诱导的铁死亡和 DIC。总之, DOX 和铁在线粒体中的积累协同诱导心肌细胞铁死亡, 5-ALA 可作为 DIC 治疗的潜在药物<sup>[25]</sup>。

**2.4 特定因子调控 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡** DOX 诱导的高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1)表达, 促进小鼠的心肌细胞铁死亡和心脏毒性发生, 而 Fer-1 能够逆转 DOX 诱导大鼠的铁死亡和心脏毒性<sup>[26]</sup>。DOX 在体内外诱导 HO-1 和 CTGF 高度表达, 促进铁死亡。HO-1 或 CTGF 沉默降低了 DOX 诱导的 HL-1 细胞的细胞铁死亡。然而, HO-1 沉默对 DOX 诱导的 HL-1 细胞损伤被 CTGF 过表达抵消。这表明, HO-1 沉默通过下调 CTGF 防止 DOX 诱导的心肌细胞损伤、线粒体功能障碍和铁死亡<sup>[27]</sup>。线粒体外膜蛋白 FUNDC2 通过诱导铁死亡促进 DIC 发生<sup>[28]</sup>。FUNDC2 基因的敲除可通过抑制铁死亡保护小鼠免受 DOX 诱导的心脏损伤。FUNDC2 与线粒体谷胱甘肽转运蛋白 SLC25A11 相互作用, 调节线粒体 GSH 水平, FUNDC2 敲除细胞中 SLC25A11 的敲除降低了线粒体 GSH 并增强了 erasin 诱导的铁死亡。FUNDC2 还影响了 SLC25A11 和 GPX4 的稳定性<sup>[28]</sup>。FoxO4 对核苷酸焦磷酸酶 2 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2, ENPP2)的转录激活保护心肌细胞免受 DOX 诱导的毒性损伤<sup>[29]</sup>。DOX 下调 ENPP2 表达, 诱导 H9c2 细胞铁死亡, ENPP2 过表达显著逆转 DOX 诱导的铁死亡, 表明 FoxO4/ENPP2 是心肌细胞铁

死亡通路抑制因子<sup>[29]</sup>。TRIM21 敲除抑制 DOX 诱导的小鼠心肌细胞铁死亡发生,TRIM21 缺陷的心脏组织和培养的 MEF 和 H9c2 细胞中 p62 募集 Keap1 的能力增强,从而激活 Nrf2 和上调 NQO1 表达,进而抑制 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡,表明 TRIM21 具有促进心肌细胞铁死亡作用,进而介导 DIC 发生<sup>[30]</sup>。

**2.5 非编码 RNA 介导 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡** miR-140-5p 通过靶向抑制 Nrf2 和 Sirt2 促进心肌氧化应激而加重 DOX 诱导的心脏毒性<sup>[31]</sup>。DOX 引起的大鼠心脏组织中 miR-140-5p 表达显著增加,miR-140-5p 直接靶向 Nrf2 和 Sirt2,从而抑制 HO-1、NQO1、GST、GCLM、Keap1 和 FOXO3a 表达,从而增加 DOX 导致的心肌氧化损伤。过表达或抑制 miR-140-5p,DOX 导致的心肌细胞损伤增加或降低,因此,miR-140-5p 通过靶向 Nrf2 和 Sirt2 促进心肌氧化应激,在 DOX 诱导的心脏毒性中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。甲基转移酶样 14 (methyltransferase like 14, METTL14) 通过调节 KCNQ1OT1-miR-7-5p-TFRC 轴促进 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡<sup>[32]</sup>。DOX 处理导致 METTL14 上调,催化长非编码 RNA KCNQ1OT1(miR-7-5p 海绵)的 m6A 修饰。RNA 结合蛋白 IGF2BP1 与 KCNQ1OT1 相互作用、增加 KCNQ1OT1 稳定性并抑制 miR-7-5p 活性。AC16 细胞中 miR-7-5p 敲除导致转铁蛋白受体水平升高,促进铁的摄取和脂质活性氧的产生,诱导的铁死亡发生,而 miR-7-5p 靶向 AC16 细胞中的 METTL14<sup>[32]</sup>。

### 3 靶向抑制铁死亡与 DOX 介导心肌病治疗

抑制铁死亡有望成为治疗 DIC 的潜在的新手段,对此学者们已经作出了一定的探索,抑制铁死亡治疗 DIC 的也取得了一些进展。目前研究表明,活性小分子化合物能够靶向抑制铁死亡进而达到治疗 DIC 的作用(表 1)。Huaier 多聚糖(Huaier polysaccharide, HP)抑制 DOX 介导的 H9c2 细胞活力降低,HP 增加心肌组织 GPX4 的表达进而抑制铁死亡改善小鼠 DOX 诱导的心功能改变,表明 HP 可能通过抑制铁死亡来减轻 DOX 诱导的小鼠心肌损伤<sup>[33]</sup>。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂类药物恩格列净(empagliflozin)减少了多柔比星治疗小鼠的铁死亡、纤维化和炎症,从而显著改善了心脏功能<sup>[34]</sup>。血管紧张素受体中性内肽酶抑制剂 LCZ696,能够降低细胞和心脏组织中脂质活性氧和

丙二醛的浓度,增加 GPX4 和 GSH 水平,进而减轻 DIC,同时增加 SIRT3 的表达并使其靶基因 SOD2 脱乙酰化,表明 LCZ696 通过 AKT/SIRT3/SOD2 信号通路激活抑制铁死亡来减轻 DIC<sup>[35]</sup>。白藜芦醇(resveratrol)能够抑制 DOX 导致的 H9c2 细胞活力降低,并减少增加了铁积累和脂质过氧化,白藜芦醇能够抑制铁死亡诱导剂 Erastin 和 RSL3 处理的 H9c2 细胞的细胞活力,表明白藜芦醇通过抑制铁死亡保护心肌细胞免受 DOX 损伤,进一步机制研究发现白藜芦醇抑制线粒体活性氧的过度产生,并上调 p62-NRF2/HO-1 通路。在体内白藜芦醇抑制铁死亡改善 DOX 诱导的小鼠心脏功能<sup>[36]</sup>。褪黑素(Melatonin)抑制 DOX 介导的 ACSL4 表达增加,并上调 GPX4 的表达,从而抑制心肌细胞铁死亡发生,抑制 DIC,而褪黑素的这一心脏保护作用通过激活 YAP 实现,因为 YAP 下调消除了褪黑素的保护作用<sup>[37]</sup>。表没食子儿茶素-3-没食子酸(epigallocatechin gallate, EGCG)通过上调 AMPK $\alpha$ 2 和激活适应性自噬减轻 DOX 诱导的铁死亡和 DIC<sup>[38]</sup>。EGCG 预处理可以有效地减少 DOX 诱导铁死亡,从而减轻 DOX 诱导的心脏损伤。乙氧基喹(ethoxyquin)是一种广泛用于食品保存的亲脂性抗氧化剂,乙氧基喹在培养的心肌细胞中抑制 DOX 诱导的铁死亡,在 DIC 小鼠中,其可通过抑制铁死亡进而改善心脏损伤和心脏纤维化<sup>[39]</sup>。非西汀(fisetin)是一种在许多水果和蔬菜中发现的天然黄酮醇,具有抗氧化、抗癌和神经保护作用,其通过 SIRT1/Nrf2 信号通路激活抑制铁死亡,从而发挥其对 DICM 的治疗作用,减轻心脏功能不全、改善心肌纤维化、减轻大鼠心肌肥厚和心脏毒性<sup>[40]</sup>。甜菊醇衍生物 16d 和 16e 能有效地维持斑马鱼正常的心脏形状,并防止 DOX 引起的心脏功能障碍,16d 和 16e 通过抑制谷胱甘肽耗竭、铁积累和脂质过氧化、减少活性氧过度积累和恢复线粒体膜电位,抑制 DOX 诱导的铁死亡,从而保护心肌病<sup>[41]</sup>。红景天苷(Salidroside)对 DIC 的心脏具有保护作用,其可显著改善 DOX 诱导的小鼠心脏功能障碍、铁死亡和纤维化,抑制铁积累、恢复 GPX4 依赖性抗氧化能力和防止脂质过氧化,在体内和体外抑制铁死亡。此外,AMPK 是协调线粒体、代谢和铁死亡的关键蛋白。AMPK 抑制剂化合物 C,破坏了红景天苷的细胞脂质代谢和线粒体功能的调节,并导致红景天苷对铁死亡的抑制作用降低,表明红景天苷通过激活 AMPK 依赖性信号通路显著降低了铁死亡,从而治疗 DIC<sup>[42]</sup>。吩噻嗪衍生物 7j 作为 ROS 清除剂,

可以缓解 DOX 诱导的心肌病,7j 也显示出具有良 出明显的毒性<sup>[43]</sup>。  
好的药代动力学特性,并且在体内和体外没有表现

表 1 靶向铁死亡抑制 DOX 诱导的心肌病的化合物

化合物	实验模型	药理作用	参考文献
怀儿多聚糖	多柔比星/H9c2 细胞	↑细胞活力	[33]
怀儿多聚糖	多柔比星/BALB/c 雄性小鼠	↓心肌肌钙蛋白 I 和乳酸脱氢酶;↓心肌纤维化;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4	[33]
恩格列净	多柔比星/HL-1 细胞	↓细胞内钙含量;↓促炎标志物	[34]
恩格列净	多柔比星/C57Bl/6 小鼠	↑径向和纵向应变;↓铁死亡、黄嘌呤氧化酶表达、心肌纤维化和细胞凋亡;↓心脏中的促炎细胞因子;↓核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3、髓样分化因子 88 和核因子 κB	[34]
LCZ696	多柔比星/H9c2 细胞	↓脂质活性氧;↓丙二醛;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↑细胞和心脏组织中的谷胱甘肽;↑SIRT3 的表达及其靶基因 SOD2 的脱乙酰化	[35]
LCZ696	多柔比星/大鼠	↑重塑心肌结构;↑心功能;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↑细胞和心脏组织中的谷胱甘肽	[35]
白藜芦醇	多柔比星/H9c2 细胞	↑细胞活力;↓铁积累;↓脂质过氧化;↓线粒体活性氧;↑核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 通路	[36]
白藜芦醇	多柔比星/小鼠	↑左心室功能;↓心肌纤维化;↓铁死亡;↑核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 表达。	[36]
褪黑素	多柔比星/H9c2 细胞	↑细胞活力;↓线粒体功能障碍;↓脂酰辅酶 A 合成酶 4;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↑磷酸化 YES 相关蛋白;↓YES 相关蛋白	[37]
褪黑素	多柔比星/大鼠	↓心肌损伤;↓线粒体功能障碍;↓心肌细胞大小;↓心脏胶原分数	[37]
褪黑素	多柔比星/斑马鱼	↓心包水肿;↑心率;↓脂酰辅酶 A 合成酶 4;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4	[37]
EGCG	多柔比星/H9c2 细胞	↑细胞活力;↓乳酸脱氢酶;↓前列腺素内过氧化物合酶 2;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↑腺苷酸活化蛋白激酶 α2 和促进 TCA 循环活化;↓丙二醛;↓4-羟基;↑谷胱甘肽;↑谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽;↓放射性同位素 ↓铁积累;↓氧化应激;↓脂代谢	[38]
EGCG	多柔比星/C57BL/6 小鼠	↓肌酸激酶同工酶 MB 和乳酸脱氢酶活性;↑左心室功能;↓心肌形态学改变;↓前列腺素内过氧化物合酶 2;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↑腺苷酸活化蛋白激酶 α2 和促进三羧酸循环活化	[38]
乙氧基喹啉	多柔比星/小鼠	↓心脏损伤,如收缩功能障碍、心肌萎缩和肺充血;↓血清乳酸脱氢酶和肌酸激酶活性;↓丙二醛和丙烯醛;↓心脏纤维化;↓TUNEL 阳性细胞	[39]
乙氧基喹啉	多柔比星/心肌细胞	↓铁死亡;↓细胞死亡;↓丙二醛和线粒体脂质过氧化物	[39]
非瑟酮	多柔比星/大鼠	↓心脏功能障碍;↓心肌纤维化;↓心肌肥厚;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↓丙二醛;↓脂质活性氧水平;↑谷胱甘肽水平;↓二价铁;↑核因子 E2 相关因子 2;↓Keap1;↑血红素加氧酶 1;↑铁蛋白重链 1;↓铁泵蛋白;↑转铁蛋白受体 1	[40]
非瑟酮	多柔比星/H9c2 细胞	↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↑沉默信息调节因子 1 表达、核因子 E2 相关因子 2mRNA 和蛋白质水平及其核易位;↑血红素加氧酶-1 和铁蛋白重链 1;↓二价铁	[40]
16d 和 16e	多柔比星/斑马鱼	↑正常心形;↓心脏功能障碍;↓铁死亡;↓谷胱甘肽耗竭;↓铁积累;↓脂质过氧化;↓活性氧;↑基质金属蛋白酶	[41]
红景天苷	多柔比星/雄性 C57/BL 小鼠	↓心脏功能障碍;↓细胞损伤;↓纤维化;↓铁积累;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4 依赖性抗氧化能力;↓丙二醛和 4-羟基壬烯酸;↓活性氧、二价铁和脂质过氧化;↑基质金属蛋白酶;↑线粒体生物发生;↑线粒体铁硫簇;↑线粒体氧化磷酸化复合物;↑线粒体功能;↑腺苷酸活化蛋白激酶	[42]
红景天苷	多柔比星/H9c2 细胞	↓铁积累;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4 依赖性抗氧化能力;↓4-羟基壬烯酸;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4;↑腺苷酸活化蛋白激酶	[42]
右丙亚胺	多柔比星/雄性 Wistar 大鼠	↓心脏功能障碍;↓前列腺素内过氧化物合酶 2mRNA 和蛋白;↓高迁移率族蛋白 B1	[26]
右丙亚胺	多柔比星/H9c2 细胞	↑细胞活力;↑谷胱甘肽过氧化物酶 4 和铁蛋白重链 1;↓丙二醛;↓乳酸脱氢酶	[26]
7j	多柔比星/C57BJ/6 小鼠	↓纤维化;↓血清丙氨酸转氨酶水平;↓血清天冬氨酸转氨酶水平;↓血清肌酸激酶同工酶 MB 水平;↓血清乳酸脱氢酶水平	[43]

## 4 展 望

本文综述了铁死亡参与 DIC 发病机制,描述了铁死亡在 DOX 诱导的心肌病中的作用最新机制。尽管目前实验研究表明铁死亡参与了 DIC 的病理机制,通过药理学手段可以靶向干预治疗 DIC,但其详细机制还有待进一步深度挖掘,其广阔的应用前景也有待进一步开拓。尽管在开发新的抗 DIC 治疗药物方面取得了一定进展,但目前大多研究都是基于细胞水平和动物模型研究数据,因此在大型动物中应用研究与临床前阶段的人类更为相似的模型,可能会有更高的机会将基本发现转化为临床实践。其次,本文中所述的防治 DIC 的研究均是临床疗效观察。

总之,铁死亡在 DIC 发病进展中具有非常重要的地位,而靶向抑制铁死亡是治疗 DIC 的有希望的靶点,一种潜在的治疗方法,探索其它药物通过调控铁死亡治疗 DIC 也值得进一步研究。等待更多的基础研究结果出现,这将导致一种减轻心脏毒性的治疗策略,同时保持 DOX 的高抗肿瘤功效或抑制癌症根除后延迟性心脏功能障碍的进展。

## [参考文献]

[1] Zhang G, Yuan C, Su X, et al. Relevance of ferroptosis to cardiotoxicity caused by anthracyclines: mechanisms to target treatments[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 896792.

[2] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Nat Med*, 2012, 18(11): 1639–1642.

[3] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.

[4] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518.

[5] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381–396.

[6] Hadian K, Stockwell BR. SnapShot: ferroptosis [J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1188.e1.

[7] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054–2081.

[8] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215–2227.

[9] Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302–309.

[10] Tang D, Kroemer G. Ferroptosis[J]. *Curr Biol*, 2020, 30

(21): R1292–R1297.

[11] 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.

[12] Liu Y, Zeng L, Yang Y, et al. Acyl-CoA thioesterase 1 prevents cardiomyocytes from Doxorubicin-induced ferroptosis via shaping the lipid composition[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 756.

[13] Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9): e169756.

[14] Kitakata H, Endo J, Matsushima H, et al. MITOL/MARCH5 determines the susceptibility of cardiomyocytes to doxorubicin-induced ferroptosis by regulating GSH homeostasis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 161: 116–129.

[15] Li X, Liang J, Qu L, et al. Exploring the role of ferroptosis in the doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity using a murine model[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 363: 110008.

[16] Zhu X, Wang X, Zhu B, et al. Disruption of histamine/H(1) R-STAT3-SLC7A11 axis exacerbates doxorubicin-induced cardiac ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 192: 98–114.

[17] Zordoky BN, Anwar-Mohamed A, Aboutabl ME, et al. Acute doxorubicin toxicity differentially alters cytochrome P450 expression and arachidonic acid metabolism in rat kidney and liver[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(8): 1440–1450.

[18] Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 143–170.

[19] Wang Y, Yan S, Liu X, et al. PRMT4 promotes ferroptosis to aggravate doxorubicin-induced cardiomyopathy via inhibition of the Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(10): 1982–1995.

[20] He J, Li Z, Xia P, et al. Ferroptosis and ferritinophagy in diabetes complications[J]. *Mol Metab*, 2022, 60: 101470.

[21] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021–1032.

[22] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425–1428.

[23] Liu MZ, Kong N, Zhang GY, et al. The critical role of ferritinophagy in human disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 933732.

[24] Zhou YJ, Duan DQ, Lu LQ, et al. The SPATA2/CYLD pathway contributes to doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis via enhancing ferritinophagy [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368: 110205.

[25] Abe K, Ikeda M, Ide T, et al. Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis [J]. *Sci Signal*, 2022, 15(758): eabn8017.

[26] Zhang H, Wang Z, Liu Z, et al. Protective effects of dexazoxane on rat ferroptosis in doxorubicin-induced

- cardiomyopathy through regulating HMGB1 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:685434.
- [27] Qian J, Wan W, Fan M. HMOX1 silencing prevents doxorubicin-induced cardiomyocyte injury, mitochondrial dysfunction, and ferroptosis by downregulating CTGF [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 71(5):280–290.
- [28] Ta N, Qu C, Wu H, et al. Mitochondrial outer membrane protein FUNDC2 promotes ferroptosis and contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(36):e2117396119.
- [29] He L, Yang Y, Chen J, et al. Transcriptional activation of ENPP2 by FoxO4 protects cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3):668.
- [30] Hou K, Shen J, Yan J, et al. Loss of TRIM21 alleviates cardiotoxicity by suppressing ferroptosis induced by the chemotherapeutic agent doxorubicin [J]. *E Bio Medicine*, 2021, 69:103456.
- [31] Zhao L, Qi Y, Xu L, et al. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2 [J]. *Redox Biol*, 2018, 15:284–296.
- [32] Zhuang S, Ma Y, Zeng Y, et al. METTL14 promotes doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis by regulating the KCNQ1OT1-miR-7-5p-TFRC axis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3):1015–1035.
- [33] Ma X, Gao H, Yang B, et al. Huaier polysaccharide attenuates doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by regulating ferroptosis [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2022, 174(1):37–42.
- [34] Quagliarriello V, De Laurentiis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):150.
- [35] Liu X, Li D, Pi W, et al. LCZ696 protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis via AKT/SIRT3/SOD2 signaling pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A):109379.
- [36] Yu W, Chen C, Xu C, et al. Activation of p62-NRF2 axis protects against doxorubicin-induced ferroptosis in cardiomyocytes; a novel role and molecular mechanism of resveratrol [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(8):2103–2123.
- [37] Sun X, Sun P, Zhen D, et al. Melatonin alleviates doxorubicin-induced mitochondrial oxidative damage and ferroptosis in cardiomyocytes by regulating YAP expression [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 437:115902.
- [38] He H, Wang L, Qiao Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate pretreatment alleviates doxorubicin-induced ferroptosis and cardiotoxicity by upregulating AMPK $\alpha$ 2 and activating adaptive autophagy [J]. *Redox Biol*, 2021, 48:102185.
- [39] Tadokoro T, Ikeda M, Abe K, et al. Ethoxyquin is a competent radical-trapping antioxidant for preventing ferroptosis in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(5):690–699.
- [40] Li D, Liu X, Pi W, et al. Fisetin attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy in vivo and in vitro by inhibiting ferroptosis through SIRT1/Nrf2 signaling pathway activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:808480.
- [41] Xu C, Ou E, Li Z, et al. Synthesis and in vivo evaluation of new steviol derivatives that protect against cardiomyopathy by inhibiting ferroptosis [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 129:106142.
- [42] Chen H, Zhu J, Le Y, et al. Salidroside inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating a ferroptosis-dependent pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99:153964.
- [43] You J, Yang W, Ma R, et al. Discovery of 2-vinyl-10H-phenothiazine derivatives as a class of ferroptosis inhibitors with minimal human Ether-a-go-go related gene (hERG) activity for the treatment of DOX-induced cardiomyopathy [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 74:128911.

(本文编辑:杜媛鲲)