

铁死亡在心肌病中的研究进展

李威¹⁾, 蒋立虹¹⁾, 马丽晶²⁾, 陈锐¹⁾, 杨童硕¹⁾
(1)昆明医科大学附属延安医院心外科, 云南昆明 650051;
(2)云南省第一人民医院内分泌代谢科, 云南昆明 650034)

[摘要] 心肌病是一组具有多种特定表型的异质性心肌疾病, 严重者会引起心血管性死亡或进行性心力衰竭。由于这类疾病的严重性和复杂性, 寻找新的调节机制来防治心肌病显得尤为紧迫。铁死亡是一种不同于其他形式的铁依赖性的细胞程序性死亡形式, 其特征是铁依赖性脂质过氧化物的积累。研究表明, 铁死亡可通过不同的信号通路参与心肌病的发生和进展。因此通过靶向调控铁死亡是防治心肌病的一种新策略。就铁死亡的发生机制及其在心肌病中的重要作用进行综述, 以期寻找铁死亡与心肌病之间的潜在联系, 为今后各种心肌病的治疗提供更多思路。

[关键词] 心肌病; 铁死亡; 氧化应激; 铁代谢

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)03-0180-06

Research Progress of Iron Death in Cardiomyopathy

LI Wei¹⁾, JIANG Lihong¹⁾, MA Lijing²⁾, CHEN Rui¹⁾, YANG Tongshuo¹⁾

(1) Dept. of Cardiac Surgery, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051; 2) Dept. of Endocrinology and Metabolism, The 1st People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650034, China)

[Abstract] Cardiomyopathy is a group of heterogeneous myocardial diseases with a variety of specific phenotypes that can lead to cardiovascular death or progressive heart failure in severe cases. Because of the severity and complexity of these diseases, the search for new regulatory mechanisms to prevent and treat cardiomyopathy is particularly urgent. Iron death is a form of programmed cell death that differs from other forms of iron dependence and is characterized by the accumulation of iron-dependent lipid peroxides. Studies have shown that iron death can be involved in the occurrence and progression of cardiomyopathy through different signaling pathways. Therefore, targeted regulation of iron death is a new strategy to prevent cardiomyopathy. In this paper, the mechanism of iron death and its important role in cardiomyopathy were reviewed to find the potential relationship between iron death and cardiomyopathy and provide more ideas for the treatment of various cardiomyopathies in the future.

[Key words] Cardiomyopathy; Ferroptosis; Cell death; Iron metabolism

心肌病(Cardiomyopathy)是一组涉及心肌异常的疾病, 表现为心肌结构和功能的改变, 但这些改变并非由冠状动脉疾病、高血压、瓣膜病或先天性心脏缺陷等其他心血管疾病所引起, 而可能与遗传、感染等因素相关^[1]。心肌病的病理特征包括心腔扩大, 心室壁变薄, 收缩功能和舒张功

能减退等^[2]。在心肌病的早期阶段, 症状往往并不明显, 这可能导致疾病在初期被忽视。若不及时进行干预, 心肌病可能逐渐恶化, 最终发展为进行性心力衰竭或心血管性死亡。因此, 早期评估心肌病的风险至关重要, 以便尽早发现疾病的最初迹象并采取预防和治疗措施。铁死亡(Fe-

[收稿日期] 2023-04-04

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81960068); 云南省科技厅科技计划项目(202101AY070001-265)

[作者简介] 李威(1997~), 男, 安徽合肥人, 在读硕士研究生, 主要从事心血管疾病研究工作。

[通信作者] 蒋立虹, E-mail: jianglihong@kmmu.edu.cn

erroptosis)是一种独特的调节性细胞死亡(regulatory cell death, RCD)方式,与传统的细胞凋亡、焦亡、坏死和自噬等死亡方式有本质区别^[3]。其特征是铁依赖性脂质过氧化物的积累,形态学上主要表现为线粒体体积缩小、线粒体双层膜密度增加、线粒体外膜破裂以及线粒体嵴减少或消失^[4]。谷胱甘肽的耗竭,谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase4, GPX4)的活性降低以及多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)过氧化是引起细胞氧化还原稳态破坏关键因素^[5]。随着心肌病状态下心肌细胞铁死亡的调控机制被发现,铁死亡在各类心肌病中的病理生理特性及潜在代谢调控机制逐渐成为研究的焦点。研究表明,铁死亡与多种心肌病的发生发展有关,如阿霉素诱导的心肌病、铁过载性心肌病、脓毒性心肌病、糖尿病心肌病以及弗里德赖希共济失调等。

1 铁死亡概述

死亡是细胞生命过程中不可避免的重要环节,对于发育过程中的细胞更新、免疫系统和细胞内环境的稳态维持以及预防肿瘤发生等至关重要。早在1980年,科学家们就发现在细胞内抑制胱氨酸转运会导致谷氨酸诱导的细胞死亡^[6]。此外1项高通量小分子筛选研究中发现了早期的铁死亡激活剂Erastin和RSL3,这些化合物可以选择性地诱导RAS癌基因突变的肿瘤细胞死亡,通过应用铁螯合药物(如去铁胺)和抗氧化剂可以实现抑制,而其他的细胞死亡抑制剂则无法产生此效应^[7]。直到2012年Dixon等^[8]才首次提出铁死亡这个概念,用来描述一种由脂质过氧化驱动的,依赖于铁的,受调控的,独特细胞死亡形式。随着铁死亡的相关特点和机制被逐渐揭示,不仅为临床工作者深入了解细胞死亡的机制提供了重要的思路和方法,也为医学和药物研发领域带来了广阔的应用前景。

2 铁死亡的发生机制

2.1 铁代谢

铁是心脏功能和形态的重要调节者。缺铁和铁超载都会对心脏产生毒理学影响,损害正常的心脏功能,并导致各种心血管疾病^[2]。而心脏功能障碍的决定因素是心肌细胞内活性氧过度累积、氧化应激损伤以及线粒体通透性转移(mi-

tochondrial permeability transition pore, mPTP)持续开放^[3-4]。缺铁会导致线粒体呼吸链中的酶减少,无法满足心脏的高能量需求,而铁超载会增加线粒体中的铁生成导致线粒体内ROS的过度产生,从而使心脏组织受损^[5]。因此,维持铁稳态对心肌细胞正常生理活动至关重要。

铁代谢在脂质过氧化物的积累和铁死亡的发生中起关键作用,因而铁的释放、储存和转运都影响着铁死亡的敏感性。生理条件下,细胞的铁吸收主要受质膜蛋白转铁蛋白受体1(transferrin receptor1, TFR1)调控,它通过受体介导的内吞作用将转铁蛋白(transferrin, TF)结合的 Fe^{3+} 运送到细胞内^[6],并在前列腺六跨膜表皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate3, STEAP3)的作用下进一步被还原成为 Fe^{2+} ,最终由二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter1, MT1)将 Fe^{2+} 运输到胞质的不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中^[7]。当细胞内发生铁过载时,游离的 Fe^{2+} 可通过Fenton反应使细胞产生大量损伤膜系统的ROS,从而造成细胞死亡^[8]。当细胞内铁利用率降低时,铁蛋白中的轻链(ferritin light chain, TL)和重链1(ferritin heavy chain1, TH1)可通过溶酶体的自噬降解以增加游离铁水平,特别是重链的降解会增加LIP的水平,最终导致铁死亡的发生。敲除TFR1阻断这一过程可以防止由Erastin或胱氨酸缺乏引起的铁死亡。相反,通过敲除自噬相关基因或选择性核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator4, NCOA4)来消除铁蛋白的自噬降解,则限制了不稳定铁的可获得性,增强了细胞对铁死亡的抵抗力^[9]。铁反应元件结合蛋白2(iron response element binding protein2, IREB2)是一种重要的转录因子,在调节细胞内铁代谢平衡中起到重要作用。将该基因沉默后,铁蛋白重链和轻链的表达水平均有上调,导致细胞内游离铁含量降低,有效抑制了Erastin诱导的铁死亡^[10]。这就表明铁摄取增加和铁利用率降低导致的铁过载都会诱导铁死亡的发生。

2.2 氨基酸和谷胱甘肽代谢

胱氨酸/谷氨酸逆向转运受体(system Xc^-)是一种镶嵌于细胞膜表面的参与氨基酸跨膜运输的异源二聚体转运蛋白,由SLC7A11编码的轻链亚单位(xCT)和SLC3A2编码的重链亚单位(4F2hc)组成^[11]。system Xc^- 可以在排出细胞内谷氨酸(glutamic acid, Glu)的同时等比例摄取细胞外的胱氨酸(cysteine, Cys),Cys被转运到细胞内后立

刻还原为半胱氨酸(Cys),参与谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成。在 GPX4 的催化作用下,还原性的 GSH 下转化为氧化形式的谷胱甘肽(谷胱甘肽二硫化物, GSSG),由 GSH 还原酶和 NADPH/H⁺循环再利用,保护细胞免受氧化应激^[12]。GSH 具有还原性,作为体内重要的抗氧化剂,可以清除细胞内的自由基,使机体内外氧化还原达到动态平衡。GPX4 是 GSH 依赖性抗氧化酶,通过利用两个单位的 GSH 作为供体,可以将脂质氢过氧化物(PUFAsOOH)还原为相应的醇,抑制氧化应激诱导的铁死亡^[13]。system Xc⁻/GSH/GPX4 轴失活可导致脂质过氧化物的积累,随后诱导细胞铁死亡。铁死亡诱导剂 RSL3 和 FIN56 可通过限制 GPX4 的活性或可用性来诱导铁死亡。Yang 等^[14]发现, RSL3 通过沉默 GPX4 的机制可增加氧化应激,导致铁死亡。此外, Shimada 等^[15]的研究表明, FIN56 可以通过消耗 GPX4 蛋白来降低 GPX4 的丰度。因此,针对 GPX4 的靶向治疗方案有望成为改善细胞铁死亡的新途径。

2.3 脂质过氧化代谢

脂质过氧化是铁死亡的标志,该过程能通过酶促和非酶促 2 种途径发生。非酶途径是由 Fenton 反应驱动的, H₂O₂ 可催化可溶性的亚铁离子氧化过程,产生的羟基自由基(OH·)与膜磷脂上的多不饱和脂肪酸(PUFA)反应发生脂质过氧化,生成了磷脂自由基(PL·)。然后 PL· 与氧作用生成磷脂过氧化物自由基(PLOO·),后者又与相邻的 PUFA-磷脂反应,产生磷脂过氧化氢(PLOOHs)以及新的 PL·。^[5]一旦新生的 PLOOH 不能被 GPX4 迅速清除,则可以与细胞内不稳定的铁反应生成烷氧基和 PLOO·,进一步促进 PLOOH 的产生。这种自动放大的链式反应会导致脂质过氧化物的积聚,使膜的流动性与完整性丧失,破坏细胞蛋白质,最终导致细胞铁死亡^[16]。在酶催化的脂质过氧化反应上,PUFAs 的过氧化主要受脂氧合酶(LOXs)和 Gpx4 的调节。LOX 是一种含铁的非血红素双加氧酶,通过促进游离和酯化多不饱和脂肪酸的双氧合直接催化脂质过氧化,而 Gpx4 可间接抑制脂质过氧化^[17-18]。酰基辅酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase3, LPCAT3)都参与长多不饱和脂肪酸向脂质膜的整合,是铁死亡过程中生成 PUFAs 的关键酶。此外花生四烯酸(arachidonic acid, AA)可在 ACSL4 的作

用下形成磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamines, PEs)。作为与 PUFAs 相关的磷脂类, PEs 在铁死亡氧化应激反应中扮演至关重要的作用。PEs 中的肾上腺酸(adrenic acid, ADA)和 AA 极易与 15-LOX 发生过氧化反应,生成脂质过氧化氢,使细胞发生强烈的铁死亡反应。而抑制 ACSL4 和 LPCAT3 的表达可以有效降低细胞对铁死亡的易感性^[19-20]。由此可见,PUFAs 的含量和分布很大程度上决定铁依赖性死亡的严重程度。在未来的研究中,调节参与 PUFAs 膜磷脂合成的关键酶是激活或抑制铁死亡的新方向。

2.4 FSP1 信号通路

最近的研究发现, FSP1-CoQ 是一种与 GPX4 途径平行的抗氧化系统,仅作用于 GPX4 缺失的细胞。铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein1, FSP1), 又被称为凋亡诱导因子线粒体相关 2 (apoptosis-inducing factor mitochondria-associated2, AIFM2), 是一种谷胱甘肽非依赖性铁死亡抑制因子, 现被确定为铁死亡抑制剂。FSP1 通过 N-末端豆蔻酰化作为氧化还原酶被募集到质膜, 将泛醌(CoQ10)还原为亲脂性的自由基清除剂泛醇(CoQ10H2), 并通过将 α -生育酚自由基(α -TOH)还原为 α -TOH, 在没有 GPX4 的情况下限制脂质 ROS 在膜中的积累, 从而对抗脂质过氧化^[21-22]。FSP1 通过产生泛醇来抑制铁死亡, 但其活性仅限于细胞膜。新的研究指出, 在某些情况下 FSP1 可以激活转运 (ESCRT)-III 依赖的膜修复系统所需的内体分选复合物, 而不是通过 CoQ10 的机制消除铁死亡^[23]; 然而, 这项研究未能确定 FSP1 的直接下游靶点, 因此其潜在的机制仍然有待探索。

3 铁死亡与心肌病

3.1 铁死亡与阿霉素诱导的心肌病

阿霉素(doxorubicin, DOX)是一种蒽环类抗肿瘤药物,广泛应用于急性白血病、淋巴瘤、肉瘤等恶性肿瘤的治疗。因其具有较强的心脏毒性,可促进一种累积性和渐进性心肌病发展,即阿霉素诱导心肌病(doxorubicin-induced cardiomyopathy, DIC)。在阿霉素诱导的 DIC 小鼠模型中,心肌细胞线粒体内的 DOX-Fe²⁺复合物可诱导 GPX4 表达明显降低,而丙烯醛和丙二醛的含量均显著增加,从而引发脂质过氧化,最终导致心肌细胞铁死亡以及心脏萎缩、心脏收缩功能不全和心肌纤维化

在内的心脏损伤^[24]。同时阿霉素诱导核周相关因子2(nuclear factor-E2 related factor2, Nrf2)介导的HO-1上调,使血红素降解释放大游离铁引发铁死亡,并诱导心脏损伤^[25]。进一步研究表明,GPX4的过表达或使用铁螯合剂靶向心肌细胞线粒体中Fe²⁺可以逆转阿霉素诱导的小鼠心肌细胞的铁过载、脂质过氧化和铁死亡^[8];除此之外铁死亡抑制剂Fer-1可以逆转阿霉素带来的心脏毒副作用,通过减轻心肌细胞铁过载进而抑制铁死亡,有效防止心脏损伤以及心肌细胞线粒体的超微结构变化^[26]。因此靶向调控铁死亡过程可能成为治疗阿霉素诱导心肌病的新途径。

3.2 铁死亡与铁过载性心肌病

心脏中铁过度积累导致的铁过载性心肌病(iron overload cardiomyopathy, IOC)是血色素沉着病患者的主要死因。其特征是心脏渐进性电-机械功能恶化,最初表现为舒张功能障碍和心律失常,若不及时治疗会发展为收缩功能障碍和终末期心力衰竭^[27]。铁过载可使心肌细胞线粒体功能发生紊乱、干扰线粒体动力学反应进程、改变线粒体形态结构特征进而诱导心肌细胞铁死亡,产生心脏损伤^[28]。并且在铁离子的帮助下LOX可直接氧化多不饱和脂肪酸形成脂质过氧化氢导致铁死亡的发生^[29]。目前的标准治疗包括静脉切开术和铁螯合剂。有心肌病和难治性心律失常的高血压患者在疾病过程的早期可通过积极的静脉切开术从储存铁的器官中动员铁来生产血红蛋白,从而导致医源性贫血达到去铁目的改善心功能。常用的铁螯合剂包括去铁酮和去铁胺(deferoxamine, DFO)。去铁胺可与网状内皮系统在衰老的红细胞分解代谢释放中的Fe³⁺结合形成稳定络合物,随尿液排出体外,发挥去铁作用。与单用去铁胺治疗相比,皮下去铁胺联合口服去铁酮治疗降低了轻度至中度心脏铁负荷的重型地中海贫血患者的心肌铁,并改善了射血分数和内皮功能^[30]。值得注意的是,在使用铁螯合剂的过程中,同样需要监测铁水平,确保铁浓度在安全范围内。

3.3 铁死亡与脓毒性心肌病

脓毒症是指由全身性感染所引起的器官功能障碍综合征,可造成多个脏器的功能损害,而心脏是其累及最严重的靶器官。脓毒性心肌病(Septic cardiomyopathy)是脓毒症最严重的并发症之一,可导致患者出现不同程度的心肌抑制,表现为心肌收缩力下降、外周血管扩张、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低和可逆性的双心室扩张^[31]。脂多糖(lipopolysaccharide,

LPS)诱导的心肌细胞损伤中的线粒体变化也与心肌细胞铁死亡的线粒体特征一致,且铁蛋白吞噬介导的铁死亡可加重脓毒症诱导的心肌细胞损伤。因此,铁死亡可能与LPS诱导的脓毒性心肌病的进展密切相关。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是一种 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体($\alpha 2AR$)激动剂,可通过降低脓毒症诱导的HO-1过表达和血清铁浓度,以及通过上调GPX4表达来降低铁死亡,缓解脓毒症引起的心肌细胞损伤^[32]。此外铁离子螯合剂和铁死亡抑制剂可通过清除心肌细胞内ROS显著减少铁死亡。

3.4 铁死亡与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是因高血糖和胰岛素抵抗诱发的,独立于冠状动脉疾病、重大瓣膜病和高血压等心血管危险因素的一种特殊的心脏疾病。其特征是左心室肥大、舒张功能的损害以及间质血管纤维化。高血糖条件下的氧化应激和抗氧化系统受损是DCM发病的基础^[33]。由于抗氧化系统的失衡导致了ROS的过量产生,因此心肌细胞可能发生铁死亡、凋亡、炎症和纤维化。糖尿病能够诱导自噬缺陷,导致Nrf2介导的防御被关闭,使细胞易于发生铁死亡,导致DCM的进展恶化^[34]。Nrf2及其靶基因具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗铁蛋白和抗纤维化的功能,可以保护胰岛 β 细胞免受DCM高糖诱导的氧化损伤^[35]。人体内的胰岛 β 细胞易受Erastin或RSL3诱导的铁死亡的影响而受损,而该损伤可以被Fer-1逆转^[36]。内质网应激是细胞对内质网功能障碍的反应,可由ROS诱导,铁死亡通过内质网应激参与DCM的缺血/再灌注损伤,抑制铁死亡可减轻糖尿病心肌缺血/再灌注损伤,这可能为DCM提供新的治疗靶点^[37]。

3.5 铁死亡与弗里德赖希共济失调

弗里德赖希共济失调(friedreichs ataxi, FRDA)是一种由线粒体基质蛋白Fratxin缺乏引起的罕见遗传性疾病,其特征是进行性感觉运动丧失,神经退行性变,脑细胞铁积聚以及肥厚型心肌病,最终导致死亡^[38]。Fratxin是一种必需且高度进化的保守蛋白,该蛋白质参与铁硫簇的生物发生,其缺乏会导致铁代谢失调和线粒体功能障碍^[39]。铁的积累以及氧化应激的相对增加是造成FRDA的独特因素。在FRDA病患者的血浆中发现脂质过氧化物的产生及其衍生产物如MDA的增加,而这正是铁死亡的重要标志物。在患者中发现的低水平的GSH和低活性的GPXs,特别是GPX4,表明铁死亡和FRDA之间有紧密的联系^[40]。EPI-

743 和 SFN 是 2 种常见的 Nrf2 激活剂, 用 EPI-743 处理 FRDA 成纤维细胞, 可有效防止线粒体病患者细胞的铁死亡; 用 SFN 处理后可在体内外 FRDA 模型中增强线粒体功能和生物发生^[41]。在 FRDA 成纤维细胞中, 2 种处理均促进了 Nrf2 的核转位并抑制了细胞内氧化还原失衡和铁死亡。因此 nrf2 激活剂是预防铁死亡诱发的神经退行性疾病的一种有极具前景的治疗方法。

4 小结

心肌病是一类严重的心脏疾病, 会导致心律失常、血栓形成、心衰或猝死等一系列严重后果。铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的新型细胞死亡方式, 随着研究的深入, 越来越多的证据表明铁死亡在心肌病的发生发展中起到重要作用。心肌细胞内的铁离子过度积累是心肌病发病的一个重要的因素。心肌细胞内铁离子过多会导致铁代谢紊乱、脂质过氧化等反应, 从而触发铁死亡的发生, 最终导致心肌细胞的死亡和心肌功能的受损。针对铁死亡在心肌病中的作用机制, 研究人员正在探索利用药物或其他干预手段来调节铁代谢和减少心肌细胞中铁离子的积累, 从而降低心肌细胞的铁死亡风险, 改善心肌病的症状和预后。然而目前的研究主要集中在基础实验, 还需进行更多的临床研究以探明其作用机制和研究相关治疗方法的临床疗效。尽管如此, 铁死亡的具体调控机制以及与其他细胞死亡方式的串联关系仍然有待深入探究, 如凋亡、坏死、焦亡等, 这些潜在机制的发掘必将在不久的将来为防治心血管病提供新的生物标志物和前瞻性靶点, 为心肌病的预防和治疗提供更加精准和有效的策略。

[参考文献]

- [1] Boyle A J, Shih H, Hwang J, et al. Cardiomyopathy of aging in the mammalian heart is characterized by myocardial hypertrophy, fibrosis and a predisposition towards cardiomyocyte apoptosis and autophagy[J]. *Experimental Gerontology*, 2011, 46(7): 549–559.
- [2] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases[J]. *European Heart Journal*, 2007, 29(2): 270–276.
- [3] Djulbegovic M B, Uversky V N. Ferroptosis - An iron- and disorder-dependent programmed cell death[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 135: 1052–1069.
- [4] Kapralov A A, Yang Q, Dar H H, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death.[J]. *Nature Chemical Biology*, 2020, 16(3): 278–290.
- [5] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology, and role in disease[J]. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2021, 22(4): 266–282.
- [6] Bannai S, Kitamura E. Transport interaction of L-cystine and L-glutamate in human diploid fibroblasts in culture.[J]. *Biological Chemistry*, 1980, 255(6): 2372–2376.
- [7] Yang W S, Stockwell B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chemistry & Biology*, 2008, 15(3): 234–245.
- [8] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of non-apoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [9] Anderson G J, Vulpe C D. Mammalian iron transport[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2009, 66(20): 3241–3261.
- [10] Torti S V, Torti F M. Iron and cancer: 2020 vision[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(24): 5435–5448.
- [11] Dixon S J, Stockwell B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death[J]. *Nature Chemical Biology*, 2014, 10(1): 9–17.
- [12] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell Research*, 2016, 26(9): 1021–1032.
- [13] Bridges R J, Natale N R, Patel S A. System xc-cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2012, 165(1): 20–34.
- [14] Shah R, Margison K, Pratt D A. The potency of diarylamine radical-trapping antioxidants as inhibitors of ferroptosis underscores the role of autoxidation in the mechanism of cell death[J]. *ACS Chemical Biology*, 2017, 12(10): 2538–2545.
- [15] Had-Aissouni L. Maintenance of antioxidant defenses of brain cells: plasma membrane glutamate transporters and beyond[J]. *Amino Acids*, 2012, 42(1): 159–161.
- [16] 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.
- [17] Yang W S, Stockwell B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends in Cell Biology*, 2016, 26(3): 165-176.
- [18] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2016, 12(7): 497-503.
- [19] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [20] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [21] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic/adrenic phosphatidylethanolamines navigate cells to ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(1): 81-90.
- [22] Dixon S J, Winter G E, Musavi L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death[J]. *ACS Chemical Biology*, 2015, 10(7): 1604-1609.
- [23] Golej D L, Askari B, Kramer F, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4 modulates prostaglandin E2 release from human arterial smooth muscle cells[J]. *Journal of Lipid Research*, 2011, 52(4): 782-793.
- [24] Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9): e132747.
- [25] Bersuker K, Hendricks J, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts in parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [26] Dai E, Zhang W, Cong D, et al. AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 523(4): 966-971.
- [27] McGowan J V, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2017, 31(1): 63-75.
- [28] Wang G, Hamid T, Keith R J, et al. Cardioprotective and anti-apoptotic effects of heme oxygenase-1 in the failing heart[J]. *Circulation*, 2010, 121(17): 1912-1925.
- [29] 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 & Disease*, 2020, 11(9): 756.
- [30] Rhee J W, Yi H, Thomas D, et al. Modeling secondary iron overload cardiomyopathy with human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Cell Reports*, 2020, 32(2): 107886.
- [31] DeHart D N, Fang D, Heslop K, et al. Opening of voltage dependent anion channels promotes reactive oxygen species generation, mitochondrial dysfunction and cell death in cancer cells[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2018, 148(1): 155-162.
- [32] Wang C, Yuan W, Hu A, et al. Dexmedetomidine alleviated sepsis-induced myocardial ferroptosis and septic heart injury[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 22(1): 175-184.
- [33] A Thandavarayan R, V Giridharan V, Watanabe K, et al. Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress: Role of antioxidants[J]. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 2011, 9(4): 225-230.
- [34] Zang H, Wu W, Qi L, et al. Autophagy inhibition enables nrf2 to exaggerate the progression of diabetic cardiomyopathy in mice[J]. *Diabetes*, 2020, 69(12): 2720-2734.
- [35] Schultheis J, Beckmann D, Mulac D, et al. Nrf2 activation protects mouse beta cells from glucolipotoxicity by restoring mitochondrial function and physiological redox balance[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 7518510.
- [36] Bao L, Jin Y, Han J, et al. Berberine regulates GPX4 to inhibit ferroptosis of islet β cells[J]. *Planta Medica*, 2023, 89(3): 254-261.
- [37] Mei S, Xia Z, Qiu Z, et al. Shenmai injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting Nrf2/GPX4 signalling-mediated ferroptosis[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2022, 28(11): 983-991.
- [38] Li K. Iron pathophysiology in friedreich's ataxia[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1173(1): 125-143.
- [39] Zhang S, Napierala M, Napierala J S. Therapeutic prospects for Friedreich's ataxia[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2019, 40(4): 229-233.
- [40] Emond M, Lepage G, Vanasse M, et al. Increased levels of plasma malondialdehyde in Friedreich ataxia[J]. *Neurology*, 2000, 55(11): 1752-1753.
- [41] Kahn-Kirby A H, Amagata A, Maeder C I, et al. Targeting ferroptosis: A novel therapeutic strategy for the treatment of mitochondrial disease-related epilepsy[J]. *PLoS ONE*, 2019, 14(3): e0214250.