

本文引文格式:刘燕. ACSL4 介导铁死亡与心血管疾病的研究进展[J].
右江民族医学院学报, 2023, 45(4): 666-670.

【医学综述】

ACSL4 介导铁死亡与心血管疾病的研究进展

刘燕

(右江民族医学院附属医院心血管内科, 广西 百色 533000)

摘要: 铁死亡(ferroptosis)是一种细胞膜中铁依赖性脂质过氧化物致死性积累的调节细胞的死亡方式,与其他新型细胞死亡方式如细胞自噬、细胞焦亡、细胞凋亡及细胞坏死不同。细胞内铁代谢异常和脂质过氧化是两个不可或缺的标志性过程。亚铁通过 fenton 反应提供自由电子,与细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)相互作用,产生脂质氢过氧化物(LOOH),这一过程称为脂质过氧化,如果抗氧化系统失调,会导致这些 LOOH 过度积累有缺陷,引发细胞铁死亡。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetases 4, ACSL4)是长链脂酰辅酶 A(acyl-coenzyme A, A-CoA)合成酶家族(long-chain acyl-Co A synthetase, ACSL)的一员,是铁死亡过程中很关键的一个基因,在体内被催化后合成脂酰 CoA,从而完成脂肪酸分解代谢的第 1 步反应。随着铁死亡的深入研究,ACSL4 的研究也逐渐深入,尤其在心血管疾病中也受到越来越多的学者关注。本研究主要对 ACSL4 的结构及其介导铁死亡参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、心肌梗死(myocardial infarction)、心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)以及心力衰竭(heart failure, HF)的作用机制作一综述。

关键词: ACSL4; 铁死亡; 心血管疾病

中图分类号: R543 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2023)04-0666-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.021

心血管疾病死亡率占世界总死亡率 1/3^[1],在中国,心血管疾病死亡率占总死亡率的首位^[2],严重影响公民健康。而且,根据《中国心血管健康与疾病报告 2019》^[2]提示心血管疾病的发生仍在不断增加,严重影响人民健康。作为一种细胞死亡方式,铁死亡(ferroptosis)主要依赖于铁积累。当二价铁或酯氧合酶作用于高表达的不饱和脂肪酸时,通过催化脂质过氧化,进而诱导细胞死亡。此外,铁死亡还会导致谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)等抗氧化体系的表达量降低。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)是铁死亡通路上的一个关键基因,它能合成花生四烯酰 CoA 和肾上腺酰 CoA,参与膜磷脂合成。在处理过铁死亡诱导剂 GSH 过氧化物酶 4 抑制剂(RSL3)等干预下,长链多不饱和脂肪酸容易被氧化,从而引发细胞铁死亡。因此,ACSL4 作为膜磷脂的主要成分是铁死亡发生过程中的必需分子^[3]。本文就 ACSL4 介导铁死亡在动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤及心力衰竭中作用机制作一综述,以期对心血管疾病的早期诊治提供新的思路。

1 ACSL4

1.1 结构与功能 人 ACSL4 基因定位在染色体上^[4],位于 X 染色体 Xq22.3-q23,编码一种大小为 75 kDa 的花生四烯酸依赖的同工酶,其基因结构如图 1 (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACSL4>)。ASCL4 为 ACSL(酰基激活酶家族成员之一)五种亚型中的一种^[5],主要分布在肾上腺、卵巢、睾丸等类固醇合成组织中^[6]。人的 ACSL4 基因 mRAN 全长 4906 bp,包括 124 bp 5'-UTR、2013 bp CDS 和全部的 3'-UTR,其中一共包括 14 个外显子和 13 个内含子。ACSL4 基因具有一个 P-Loop 环,其与 dNTPs 的 P 环结合,用来维持蛋白的稳定性。在 365 处有一个 Y-Gate 结构,该结构为具有离子或蛋白通道的匣门,用于连接两个有功能的结构蛋白 linker。在 234-245 处,发现存在一个潜在结合位点,是一个保守的结构域,ACSL4 基因由腺苷酸结合蛋白调控。酰基辅酶 A 合成酶为 ACSL4 基因产物,分布在细胞膜和融入膜上,该基因在人类上具有丰富的多态位点。酰基辅酶 A 合成酶的催化脂肪酸生成脂肪酰基辅酶 A,继而进入脂肪酸的氧化途径,作为动物体生长发育能

基金项目:国家自然科学基金(GXZYL20220312);广西自然科学基金(2020GXNSFAA297102);2019 年右江民族医学院附属医院高层次人才项目(Y20196309)

作者简介:刘燕(1984-),女,博士,副主任医师,研究方向:冠心病基础研究,E-mail:605012203@qq.com

量和碳源的来源及适应外界进行信号转导。主要参与细胞活动,游离脂肪酸也必须在酰基辅酶 A 合成酶的作用以及辅酶 A、ATP 与镁离子存在条件下,才能合

成脂肪酰基辅酶 A,然后通过代谢途径使脂肪酸转化为细胞内类酯化合物和进入脂肪酸氧化分解代谢途径,从而参与脂肪代谢等^[5],进而参与细胞活动。



图 1 ACSL4 基因图谱

1.2 ACSL4 介导铁死亡的分子机制 铁死亡,是与凋亡、自噬和坏死不同的新的细胞死亡的方式,它与铁过载和脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)有密切的关系^[6]。ACSL4 是调节脂质成分的关键酶,尤其是通过对磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)进行调节,ACSL4 可促进脂质过氧化,进而促进细胞铁死亡发生,ACSL4 催化包含花生四烯酰基(arachidonic acyl, AA)和肾上腺素酰基(adrenaline acyl, AdA)的 PE 优先氧化是铁死亡出现的主要原因^[7]。ACSL4 对 AA 和 AdA 酯化为 PE 具有催化作用,此外,ACSL4 介导的 12-和 15-羟基二十碳四烯酸(12, 15-hydroxyeicosentetraenoic acid, 12, 15-HETE)的产生对于铁死亡至关重要。研究证明^[8], ACSL4 可以重塑细胞脂质组成,干扰脂肪代谢,进而影响铁死亡的敏感性。ACSL4 不仅能调节铁死亡敏感性,而且还可以促进铁死亡的发生^[9]。ACSL4 下调可以减少铁死亡的发生,从而保护脑和肠道缺血再灌注损伤^[10-11]。有研究发现铁死亡条件下 ACSL4 的表达上调,使用 Ferrostatin-1 和罗格列酮进行干预,ACSL4 蛋白表达显著下调^[12]。

2 ACSL4 介导铁死亡与心血管疾病的关系

2.1 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是与脂质代谢障碍有关的疾病,其形成机理涉及脂质浸润、血小板聚集以及血栓形成、平滑肌细胞增殖和迁移以及内皮损伤等因素。在铁死亡过程中,脂质氧化作为“中间事件”发生。脂质是构成细胞膜结构和功能基础的含烃生物分子。尽管脂质的来源、类型和功能各不相同,但一般而言,多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)和单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)由于对氧化的敏感性不同,在铁死亡中起着完全相反的作用。在铁死亡过程中,多不饱和脂肪酸,尤其是花生四烯酸(arachidonic acid, AAs),极易发生过氧化反应,最终导致脂质双层以及膜功能被破坏。将 PUFA 掺入细胞磷脂(尤其是 PE)需要参与脂肪酸合成 ACSL4 和脂质重塑[溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(Lysophosphatidylcholine acyltransferase 3,

LPCAT3)]的特定酶的作用。ACSL4 酯化 AA 生成 AA-CoA,随后被 LPCAT3 掺入磷脂膜中^[13]。相反,由硬脂酰辅酶 A 去饱和酶^[14]或由 ACSL3 激活^[15]产生的 MUFAs 通过从 PE 中置换 PUFAs 来抑制铁死亡,从而减少脂质过氧化的可用底物。除了游离多不饱和脂肪酸,即在过氧化物酶体中合成的多不饱和醚磷脂(polyunsaturated ethers phospholipids, PUFA-ePL)^[16]通过脂肪吞噬作用对脂滴的溶酶体降解^[17]或谷氨酰胺衍生的回补通量为线粒体中的三羧酸循环提供 α -酮戊二酸^[18]也可能产生铁死亡中脂质过氧化的来源。由此可见,ACSL4 是调整脂质的关键酶,可以促进脂质过氧化,脂质过氧化物水平升高进而促进 ROS 蓄积,增强内皮细胞的氧化应激和炎症反应,从而诱导内皮细胞损伤。另一方面,动脉内膜脂质过氧化物累积诱发铁死亡,进而刺激炎症因子分泌,导致平滑肌细胞增殖及迁移,加速动脉粥样硬化。ACSL4 介导铁死亡在 AS 中发挥着重要作用,以此作为切入点可能为 AS 的防治提供新靶点。

2.2 心肌梗死 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由冠状动脉病变引起的临床综合征。动脉粥样硬化斑块破裂通常发生在动脉内部。当动脉发生急性闭塞时,血流受阻,心脏内无法正常供血。缺血性心脏病通过冠状动脉中的动脉粥样硬化斑块衍生的血栓并发症发生,产生一系列生化和代谢变化,最终导致心肌细胞死亡。当冠状动脉完全闭塞时,这种细胞死亡会进一步加剧,从而产生 AMI^[19]。相应的心肌严重缺血缺氧,导致心肌损伤和死亡^[20]。ACSL4 介导的铁死亡不仅导致细胞死亡,而且常伴有氧化应激及炎症反应,因此与心肌梗死关系密切。KUWATA H 等^[21]研究发现 ACSL4 对维持 20 碳以上 PUFA 衍生的脂酰辅酶 A 的水平有关键调节作用。研究发现^[22]与单一的西方饮食进行喂养的 LDLR 敲低小鼠相比较,补充 n-3 PUFA 的西方饮食对 LDLR 敲低小鼠的动脉粥样硬化进展有着很明显的延缓作用,进一步细胞实验结果显示,18-羟基二十碳五烯酸(18-hydroxyeicosapenta-enoic acid, 18-HEPE)和 17,18-环

氧乙酸 (17, 18-epoxyeicosa-tetraenoic acid, 17, 18-EEQ) 通过抑制 NF- κ B 通路, 可以逆转内皮细胞激活以及单核细胞黏附, 在抗炎方面起着非常重要的作用。n-6/n-3 PUFA 比值升高是血栓形成和炎症反应的重要标志, 可能会导致动脉粥样硬化、肥胖和糖尿病等疾病的发生^[23]。对心肌梗死模型小鼠的研究发现 AMI 后 n-6 和 n-3 PUFA 发生交替性改变^[24]。与其他代谢物相比, 花生四烯酸代谢产物 PGJ₂、PGI₂、5-HETE、LTB₄ 和 PGF_{2 α} 是应对 STEMI 发生的主要靶向标志物, 这些代谢产物在心肌梗死发生炎症过程中激活炎症小体, 继而导致炎症因子的释放^[25]。吕珩等^[26]对 AMI 大鼠予不同比例的 n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸饲料喂养后发现 n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸能够有效降低 AMI 大鼠心肌梗死面积。BABA Y 等^[27]建立缺血再灌注损伤 (ischemical/reperfusion, I/R) 小鼠模型发现, I/R 损伤后 30 min, 铁蛋白沿着心肌瘢痕区域积聚, 这种铁积聚导致心肌细胞死亡。同时, 他们基于 FRG 和缺氧相关基因的表达, 计算每个样本的铁死亡 Z 值和缺氧 Z 值作为临床特征, 发现 AMI 小鼠的铁死亡 Z 评分明显高于对照组。在此基础上进行功能富集分析, 发现铁死亡在 MI 中的关键基因, 说明铁死亡在 MI 的发展中至关重要。这些结果为临床医生进一步防治心肌梗死提供更为丰富的思路及依据。

2.3 心肌缺血再灌注损伤 在铁死亡过程中, GPX4 失活, 酰基 CoA 合成 ACSL4 被激活, 加速心肌细胞死亡。据报道, 缺血可导致心肌铁富集, 从而加重 I/R 造成的损伤^[28]。LIU X J 等^[29]通过建立 H9C2 细胞 H/R 模型, 检测了铁死亡标志物 (ACSL4 和 GPX4) 的水平, 发现 ACSL4 水平增加。TANG L J 等^[30]研究发现在心肌 I/R 损伤的动物中检测到 ACSL4 蛋白表达增加, 在这项研究中, 大鼠心肌 I/R 处理的心肌细胞 ACSL4 表达水平较正常组明显升高, 反映出 ACSL4 在心肌 I/R 损伤的发生发展中至关重要。ZHANG F Y 等^[31]通过建立大鼠心肌 I/R 损伤模型和氧糖剥夺/再灌注 (OGD/R) 诱导的 H9C2 细胞模型, 给予 HJ11 煎剂进行干预, 结果发现在 I/R 损伤大鼠模型的心肌组织中, HJ11 煎剂抑制铁死亡促进 ACSL4 的表达, 在 OGD/R 诱导的 H9C2 细胞中发现了类似的结果。有趣的是, ACSL4 敲低减弱了 OGD/R 处理的 H9C2 细胞中的铁积累、氧化应激和铁死亡。然而, ACSL4 过表达抵消了 HJ11 煎剂对 H9C2 细胞中 OGD/R 触发的氧化应激和铁死亡的抑制作用。MEI S L 等^[32]用参麦注射液对大鼠心肌缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤过程中铁死亡的影响及其机制研究中发现, 与假手术组相比, I/R 组心肌组织明显受损, 线粒体的超微结构改变, ACSL4 的表达增加以及

Nrf2/GPX4 信号激活。然而, 铁死亡通常发生在心肌缺血再灌注的哪个阶段, 目前尚无确切说法。通常, 由于传统观点认为缺血引起的组织损伤和功能丧失是缺氧的任意结果, 因此缺血期会被忽视, 因此 I/R 研究主要集中在再灌注期, 但转化价值有限^[33]。铁死亡的两个公认的生物标志物是 GPX4 和 ACSL4。当研究缺血性心脏的 ACSL4 和 GPX4 蛋白水平时, 除了心脏组织中铁或 MDA 含量没有显著变化外, 在不同的缺血点期间没有显著变化。随着再灌注时间的延长, ACSL4 蛋白水平逐渐升高, 伴随着心肌组织中 GPX4 水平的降低, 铁浓度逐渐升高, 同时心肌中 MDA 水平升高。因此, 这项研究最终表明, 铁死亡发生在经历 I/R 过程的大鼠心脏的再灌注阶段, 而不是发生在缺血阶段^[34]。这些结果不仅出现在心脏中, 还出现在肠道和其他器官中。先前的一项研究^[33]提示铁死亡发生在再灌注早期。ACSL4 的表达在缺血肠中被诱导, GPX4 水平在缺血 45 min 后降低。这些结果可能使肠道对铁死亡再灌注敏感, 因为该第二阶段很可能在缺血 45 min 后导致铁死亡。再灌注 15 min 后, 线粒体外膜发生破裂, 30 min 后线粒体嵴消失更明显。此外, 再灌注 30 min 时 GPX4 的表达降低, 而环氧合酶 2 以及 12-HETE 和 15-HET 的表达增加, 两者均来源于花生四烯酸。结果表明, 铁死亡在再灌注后 30 min 更加活跃, 而不是在该阶段的其他时刻^[33]。因此, 这些先前的研究最终表明铁死亡发生在 I/R 模型的再灌注阶段而不是在缺血阶段, 在开发抑制铁死亡以减少心脏 I/R 的心脏保护疗法时要考虑这一点非常重要^[34]。

2.4 心力衰竭 心力衰竭 (heart failure, HF) 是一种日益普遍的全球流行病, 是一种临床综合征。心衰是一种复杂的疾病, 涉及多种细胞死亡方式, 如细胞凋亡、自噬和坏死等^[35], 铁死亡途径是其中的一种, 具有调节心衰的病理生理功能并参与其中过程。研究表明^[36], 抑制自噬和铁死亡可以减少心衰过程中的心肌细胞死亡, Toll 样受体 4 (TLR4) 和 NADPH 氧化酶 4 是上调的差异表达基因, 也是炎症基因, 通过敲低 TLR4 或 NOX4 来抑制心肌细胞的自噬和铁死亡可以缓解心衰的症状。葛根素已在临床上用于改善心力衰竭, 但具体机制尚不清楚。研究发现^[37] 葛根素可以阻断心肌细胞铁死亡并恢复细胞活力, 同时可以下调 NOX4 的表达并上调 GPX4, 减少铁死亡, 改善心衰。BABA Y 等^[27]通过制备小鼠 I/R 模型用于评估铁积累水平, 发现铁积累后可以诱导心肌细胞死亡的发生同时加重心肌纤维化进程, 进而加重心衰的发生。LI W J 等^[38]造模前用铁死亡抑制剂 Fer-1 对大鼠进行腹腔注射, 发现大鼠心肌损伤程度明显, 而且检测外周血

中 ROS 和 ACSL4 水平发现它们的表达均降低。然而,没有用 Fer-1 组大鼠心肌损伤后,心肌组织中 ACSL4 蛋白的表达水平却升高。PEI Z H 等^[39]通过建立 FUNDC1 基因缺陷高脂饮食小鼠并予铁死亡抑制剂干预,研究发现 FUNDC1 缺陷可能会导致高脂肪饮食小鼠心脏发生重构及心力衰竭,机制可能是通过 ACSL4 介导铁死亡进行调控,进一步说明 ACSL4 在心力衰竭中的关键地位。由此可见,铁死亡可能通过上调 ACSL4 水平后激活内质网应激途径并产生大量 ROS,继而加重心肌纤维化的进程,最终导致心衰的发生。

3 小结与展望

ACSL4 在铁死亡中的关键作用使其在很多疾病成为人们研究重点,其关键的作用在于调节脂质成分,从而影响脂质代谢、血管硬化进程、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤及心力衰竭等疾病的发生发展。目前铁死亡与心血管疾病关系着研究脂质调节问题,而 ACSL4 介导铁死亡途径研究主要在肿瘤方面,在心血管疾病中的研究甚少,这可能是未来心血管领域研究方向之一。因此,干扰铁死亡通路关键分子 ACSL4 可能成为心血管疾病防治的新靶点。

参考文献:

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019; update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3):209-220.
- [3] GUO N. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(8):2688-2699.
- [4] SMETANA J, VALLOVA V, WAYHELOVA M, et al. Case report: contiguous Xq22.3 deletion associated with ATS-ID syndrome; from genotype to further delineation of the phenotype[J]. *Front Genet*, 2021, 12:750110.
- [5] 林佳敏,杨娜,张莘莘,等.长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 调控环氧合酶 2 促进乳腺癌细胞转移的作用机制研究[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(5):537-541.
- [6] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:175-185.
- [7] HE J J, PENG H, WANG M F, et al. Isoliquiritigenin inhibits TGF-beta1-induced fibrogenesis through activating autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway in MRC-5 cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(8):810-820.
- [8] TAO W H, SHAN X S, ZHANG J X, et al. Dexmedetomidine attenuates ferroptosis-mediated renal ischemia/reperfusion injury and inflammation by inhibiting ACSL4 via α_2 -AR[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:782466.
- [9] XU T, DING W, JI X Y, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):4900-4912.
- [10] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO X L, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 93:312-321.
- [11] LI Y, FENG D C, WANG Z Y, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11):2284-2299.
- [12] 邓玉娇. 罗格列酮抑制 ACSL4 介导的脂质过氧化通路调控 HUVEC 铁死亡[D]. 天津:天津医科大学, 2020.
- [13] KUWATA H, TOMITSUKA Y, YODA E, et al. Role of ACSL4 in the chemical-induced cell death in human proximal tubule epithelial HK-2 cells [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(2):BSR20212433.
- [14] TESHAY L, PAUL B T, KONSTORUM A, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 protects ovarian cancer cells from ferroptotic cell death[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20):5355-5366.
- [15] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3):420-432, e9.
- [16] ZOU Y L, HENRY W S, RICQ E L, et al. Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion[J]. *Nature*, 2020, 585(7826):603-608.
- [17] BAI Y, MENG L J, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4):997-1003.
- [18] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2):298-308.
- [19] LILLO-MOYA J, ROJAS-SOLÉ C, MUÑOZ-SALAMA NCA D, et al. Targeting ferroptosis against ischemia/reperfusion cardiac injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5):667.
- [20] LIU K, CHEN S X, LU R Y. Identification of important genes related to ferroptosis and hypoxia in acute myocardial infarction based on WGCNA [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7950-7963.
- [21] KUWATA H, NAKATANI E, SHIMBARA-MATSUBAYASHI S, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4 participates in the formation of highly unsaturated fatty acid-containing phospholipids in murine macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(11):1606-1618.
- [22] LIU Y J, FANG X, ZHANG X, et al. Metabolic profiling of murine plasma reveals eicosapentaenoic acid metabo-

- lites protecting against endothelial activation and atherosclerosis[J]. *Br J Pharmacol*,2018,175(8):1190-1204.
- [23] DJURICIC I,CALDER P C. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health;an update for 2021[J]. *Nutrients*,2021 ,13(7):2421.
- [24] YUAN M,ZHANG Y,HUA T, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction;a randomized, controlled trial[J]. *Clin Nutr*,2021,40(2):445-459.
- [25] MAIONE F,CASILLO G M,RAUCCI F, et al. The functional link between microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in the onset of inflammation [J]. *Pharmacol Res*,2020,157:104807.
- [26] 吕珩,鲍丽刚. 不同比例 n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸调控 NT-proBNP 和 hFABP 保护急性心肌梗死后的心肌损伤 [J]. *中国现代医生*,2019,57(25):42-47,53,10002.
- [27] BABA Y,HIGA J K,SHIMADA B K, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2018,314(3):H659-H668.
- [28] SONG Y F,WANG B C,ZHU X L, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice[J]. *Cell Biol Toxicol*,2021,37(1):51-64.
- [29] LIU X J,LV F Y,CUI W Z, et al. Icarin inhibits hypoxia/reoxygenation-induced ferroptosis of cardiomyocytes via regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *FEBS Open Bio*,2021,11(11):2966-2976.
- [30] TANG L J,LUO X J,TU H, et al. Ferroptosis occurs in phase of reperfusion but not ischemia in rat heart following ischemia or ischemia/reperfusion [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*,2021,394(2):401-410.
- [31] ZHANG F Y,LI Z Y,GAO P, et al. HJ11 decoction restrains development of myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:1024292.
- [32] MEI S L,XIA Z Y,QIU Z, et al. Shenmai injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting Nrf2/GPX4 signalling-mediated ferroptosis[J]. *Chin J Integr Med*,2022,28(11):983-991.
- [33] LI Y,FENG D C,WANG Z Y, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Differ*,2019,26(11):2284-2299.
- [34] TANG L J,LUO X J,TU H, et al. Ferroptosis occurs in phase of reperfusion but not ischemia in rat heart following ischemia or ischemia/reperfusion [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*,2021,394(2):401-410.
- [35] JIANG X J,STOCKWELL B R,CONRAD M. Ferroptosis:mechanisms,biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2021,22(4):266-282.
- [36] CHEN X Q,XU S D,ZHAO C X, et al. Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2019,516(1):37-43.
- [37] LIU B,ZHAO C X,LI H K, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2018,497(1):233-240.
- [38] LI W J,FENG G S,GAUTHIER J M, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation[J]. *J Clin Invest*,2019,129(6):2293-2304.
- [39] PEI Z H,LIU Y D,LIU S Q, et al. FUNDC1 insufficiency sensitizes high fat diet intake-induced cardiac remodeling and contractile anomaly through ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Metabolism*,2021,122:154840.

收稿日期:2023-03-15;修回日期:2023-04-29