

铁死亡与心脏功能障碍的研究进展

海日汗, 聂永祯

(内蒙古医科大学附属人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要: 铁是在生理条件下参与机体不同功能的必需矿物质。许多生物过程, 如氧代谢和脂质代谢、蛋白质产生、细胞呼吸和DNA合成, 都需要铁的存在。铁代谢紊乱参与人类多种疾病的病理生理机制, 而铁死亡是铁代谢紊乱较常见的模式。近年来研究发现铁死亡过程参与了多种心脏疾病发生, 对冠状动脉硬化、缺血/再灌注损伤、心肌梗死、心力衰竭、冠状动脉血管成形术或心脏移植等有潜在的作用。因此本文将铁死亡与心脏疾病展开综述。

关键词: 铁死亡; 活性氧自由基; 心肌缺血/再灌注损伤; 心力衰竭

中图分类号: R54

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.60.004

本文引用格式: 海日汗, 聂永祯. 铁死亡与心脏功能障碍的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(060): 19-24.

Research Progress of Ferroptosis and Cardiac Dysfunction

HAI Ri-han, NIE Yong-zhen

(People's Hospital Affiliated to Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010000)

ABSTRACT: Iron is an essential mineral for various functions in the body under physiological conditions. Many biological processes, such as oxygen metabolism and lipid metabolism, protein production, cellular respiration and DNA synthesis, require the presence of iron. Iron metabolic disorders are involved in the pathophysiological mechanisms of many human diseases, and iron death is a common pattern of iron metabolic disorders. In recent years, it has been found that ferroptosis is involved in a variety of heart diseases, and has potential effects on Coronary arteriosclerosis, ischemia/reperfusion injury, myocardial infarction, heart failure, coronary angioplasty or heart transplantation. Therefore, this paper will review ferroptosis and heart disease.

KEYWORDS: ferroptosis; reactive oxide species; Myocardial ischemia/reperfusion injury; heart failure

0 引言

铁是所有生物的基本元素。铁密切参与广泛的生物过程, 包括红细胞通过血红蛋白进行的氧转运、DNA合成、细胞呼吸和电子转移, 以及整体代谢。人体含有大约2-5g的总铁, 其中大部分是细胞内的。其中约60%-80%与血红蛋白和肌红蛋白中的血红素以及各种非血红素酶和蛋白质结合。此外, 20%-40%的铁与特殊的铁储存蛋白如铁蛋白或含铁血黄素结合。铁代谢紊乱与最常见的人类疾病的病理机制有关, 如2型糖尿病、肥胖和非酒精性脂肪肝, 并加速动脉粥样硬化的发展。铁死亡作为一种常见的铁代谢紊乱, 参与了多种心脏疾病的发

生, 本文将对铁死亡的发生机制以及其与心脏疾病的关系作简要的阐述。

1 铁死亡: 一种新型的细胞死亡形式

铁死亡是一种铁依赖性的、过氧化反应驱动的、完全区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型的细胞程序性死亡方式, Dixon等人^[1]于2012年报告并正式命名。自那时起, 已有多种心脏病理记录, 包括多柔比星诱导的心肌病^[2]、无代谢障碍条件下的急性I/R损伤^[3]、心梗后心力衰竭的早期和中期阶段^[4]和感染性心脏损伤^[5]等。在细胞水平上, 已经在各种心肌细胞模型中发现了铁死亡, 例如在正常和高

葡萄糖水平下做缺氧/复氧干预的H9c2细胞和
大鼠心室肌细胞^[6]。

铁死亡在形态学、生物化学和遗传学上
不同于其他调节性细胞死亡的方式，它可由实
验小分子(如erastin、Ras选择性致死小分子
3和磺酰亚胺)和某些药物(如柳氮磺吡啶、索
拉非尼和青蒿琥酯)诱导^[7]。erastin诱导铁死
亡最常见的途径包括抑制胱氨酸/谷氨酸反转
运体摄取胱氨酸，从而抑制了谷胱甘肽的还
原，引起抗氧化防御^[8]。谷胱甘肽从还原形式
(GSH)转化为氧化形式(GSSG)，被谷胱甘肽
过氧化物酶4 (GPX4)用来将脂氧合酶(LOX)
在膜磷脂中形成的多不饱和脂肪酸的氢过氧
化物转化为相应的危害较小的脂质醇^[9]。各种
内源性分子(如硒、多巴胺、维生素E、辅酶
Q10)和化学物质(如fer-1、右丙亚胺)对GPX4
的直接抑制或间接失活导致氧化应激。在铁
积聚的情况下，这是LOX酶正常活性所必需的，
这种GPX4抑制促进了压倒性的脂质过氧化，
最终导致了铁死亡^[10]。磷脂酰乙醇胺已被
确定为由于过氧化作用而导致铁死亡的关键
磷脂^[11]。除了上述主要的调节机制，其他分
子也可以影响脂质过氧化。比如，硒是GPX4
生物合成所必需的^[12]，NADPH(烟酰胺腺嘌
呤二核苷酸磷酸)是消除脂质氢过氧化物所需
的还原剂^[13]，因此，它们也被认为是铁死亡
敏感性的生物标志物。同样，由于辅酶Q10已
被erastin等铁死亡诱导剂耗尽，这种膜抗氧
化剂也能调节细胞对铁死亡的敏感性^[14]。而
另外一项研究中，Mancias等^[15]运用凋亡、坏
死以及自噬等途径的特异性抑制剂处理发生铁
死亡的细胞，该细胞结构与功能受损情况并未
得到明显改善；而利用铁死亡抑制剂则能够明
显改善细胞发生铁死亡情况，由此证实铁死亡
是一种独立于其他细胞死亡途经的新型死亡形
式。然而，铁死亡与其他细胞死亡形式之间可
能存在联系，共同维系机体细胞生长及死亡间
的平衡。

2 铁死亡与多种心血管疾病

2.1 铁死亡与冠状动脉硬化

近年来，有一系列报道表明铁死亡可参与
动脉粥样硬化的发生发展过程。铁死亡抑制
剂Ferrostatin-1能够通过减轻ApoE-/-小鼠主
动脉内皮细胞的脂质过氧化和内皮功能障碍
来减轻动脉粥样硬化^[16]。铁死亡与炎症和氧化
应激有关，损伤相关分子模式DAMP，包括
HMGB1、ATP、核苷酸和促炎细胞因子(如
干扰素- γ 、白细胞介素-33和白细胞介素-1 α)
等可导致炎症并触发动脉粥样硬化^[17]。氧化
应激可上调促炎细胞因子和转录因子，导致炎
症细胞因子、抗炎分子和趋化因子的差异化表
达^[18]。此外，脂质过氧化可增加内皮活性氧，
减少一氧化氮，通过巨噬细胞极化引发炎症，
并加速泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化病变的
形成^[19]。据报道，LDL-C(低密度脂蛋白胆固
醇)的氧化也会导致内皮功能障碍和巨噬细胞
活化。氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)可被巨
噬细胞内吞形成泡沫细胞，然后沉积在血管内
皮细胞上。泡沫细胞上调蛋白水解酶，如MMP
(基质金属蛋白酶)，并降解细胞外基质结
构，导致冠状动脉粥样硬化斑块破裂，导致一
系列临床急性心血管不良事件^[20]。铁通过调
节脂质过氧化参与动脉粥样硬化病变的进展。
过量的铁会加剧细胞内的氧化应激，并使一些
炎症因子过度表达，如ICAM-1(细胞间粘附分
子-1)、VCAM-1(血管细胞粘附分子-1)和
MCP1(单核细胞趋化蛋白-1)，从而加剧内皮
损伤并加速脂质沉积^[21]。综上，与铁积聚、脂
质过氧化和炎症密切相关的铁死亡在动脉粥样
硬化过程中起着重要作用。

2.2 铁死亡与心肌梗塞-缺血再灌注损伤

Holay等^[22]研究发现，血清铁蛋白水平、
转铁蛋白饱和度与心肌梗死及外周血管病的
发病率呈正相关。Park^[4]等人的研究表明心
肌梗塞时心肌细胞发生铁死亡。通过左前降

支结扎对心肌梗死后小鼠心脏组织进行蛋白质组学分析,结果显示铁死亡相关蛋白GPX4的水平在心肌梗死的早期和中期显著下调。当谷胱甘肽水平因半胱氨酸而降低时,抑制GPX4可使原代新生大鼠心室肌细胞对铁死亡敏感。与铁死亡息息相关的Nrf2和上皮间质转化(EMT)被证实与心肌梗死有关联。Nrf2是调节抗氧化反应的主要转录因子,通过保护细胞免受致死性ROS应激而抑制各种类型细胞的铁死亡。EMT可能与ZB1介导的脂肪重编程引起的铁死亡敏感性有关。Hmox1活性在心肌梗死的早期和中期通过Nrf2/Hmox1途径增强,导致铁过量,从而导致心脏细胞发生铁死亡。Friedmann等发现,敲除GPX4会导致病理相关形式的铁死亡和自发性肾小管坏死,铁死亡抑制剂liproxstatin-1可以减轻I/R诱导的组织损伤^[23]。Gao等于2015年揭示了铁死亡在心脏缺血再灌注中的作用,并证实抑制谷氨酰胺分解可以减少I/R损伤(IRI)引起的心脏损伤^[24]。Li等研究了心脏移植后IRI后的无菌性炎症,并观察到铁下垂通过toll样受体4(TLR4)/TRIF途径改善心脏组织中内皮细胞的粘附功能,从而促进中性粒细胞的趋化,加重炎症反应,并加重移植后的IRI^[25]。在小鼠心脏I/R模型中,在再灌注开始时给予铁死亡抑制剂Lip-1,可减少缺血性梗死面积,改善线粒体结构和功能。LIP-1通过抑制VDAC1的表达和增加GPX4的水平来保护心脏免受IRI的影响^[3]。Tang建立大鼠心脏I/R模型,观察铁死亡的发生。同时,泛素特异性蛋白酶7(USP7)在大鼠心肌组织中的表达显著上调,随着心肌组织铁下垂的严重程度,p53和TfR1的表达也显著上调。他们提出USP7/P53/TfR1是调节心脏I/R引起的铁死亡的一种新途径^[26]。Nishizawa发现,调控血红素和铁代谢的BACH1(BTB结构域和CNC同源物1)通过抑制一系列保护基因(包括Slc7a11、Hmox1、Fth1等)加速铁死亡^[27]。与野生型小

鼠相比,BACH1基因敲除小鼠的抗心肌梗死能力增强。调控BACH1基因是一种很有希望的治疗铁死亡引起的MI的方法。综上所述,铁死亡可影响组织I/R损伤的进展,并可能成为预防I/R损伤的潜在治疗靶点。

2.3 铁死亡与心力衰竭

心力衰竭是继发于多种病因导致的心脏功能损害的共同慢性期,心脏泵送血液至身体其他部位的能力严重受损。在其病理生理过程中,终末分化心肌细胞的减少是个致命因素,但机制尚不清楚。雷帕霉素的哺乳动物靶点通过抑制脂质驱动的活性氧的产生,在保护心肌细胞免受过量铁和铁死亡方面具有重要意义^[28]。Chen等通过研究主动脉环扎小鼠模型中不稳定铁和脂质过氧化物含量的增加,推测出心力衰竭是与高度铁代谢依赖性脂质过氧化物过程相关,并证实TLR4(toll样受体4)/NOX4(NADPH氧化酶4)参与了HF的自噬和铁死亡介导的心肌细胞死亡过程^[29]。Liu等^[30]观察到,葛根明显阻断了心衰小鼠模型和与异丙肾上腺素孵育的H9c2细胞的脂质过氧化和铁超载。葛根素治疗可减轻线粒体萎缩,抑制心力衰竭大鼠心肌细胞数量的减少。心肌细胞的铁死亡详细分子机制仍需进一步研究。

2.4 铁死亡与心肌肥厚

心肌肥厚是心力衰竭的病理基础之一,因此抑制病理性心肌肥厚在心衰的防治中具有不可替代的作用。在压力超负荷诱导的大鼠心肌肥厚模型中,MAP3K家族成员混合谱系酶3(MLK3)的表达量增加并可通过JNK/p53信号通路调节氧化应激诱导的铁死亡^[31]。Yin等人发现,Beclin1单倍体缺乏的小鼠能够抵抗低温诱导的心肌肥厚^[32]。为了探索其具体机制,进行了体内外实验,研究人员发现,低剂量的Beclin1可以上调SLC7A11和GPX4,下调NCOA4,而NCOA4的增加是可以促进铁死亡的^[33]。心肌肥厚的加重与自噬密切相关,自噬进一步揭示了铁死亡的重要调节机制。

2.5 铁死亡与其他心血管疾病

Bai等人^[34]的研究表明, erastin通过启动铁调素损伤心肌细胞。Erastin迅速增加H9c2细胞中活性氧的水平, 这可能被Fer-1抑制。Erastin诱导的铁死亡也可以通过ENPP2的过度表达来抑制, ENPP2是一种产生脂质介质溶血磷脂酸的酶(LPA)。LPA是一种生物活性磷脂, 通过激活G蛋白偶联受体作为自分泌/旁分泌信使。LPA调节心肌细胞中脂蛋白脂酶的增加, 并在急性和慢性缺血性心脏损伤中发挥重要作用。ENPP2的过表达促进H9c2细胞的迁移和增殖, 减少erastin诱导的活性氧的产生。ENPP2因此被证明可以保护心肌细胞免受erastin诱导的铁死亡。

Sampilvanjil等人^[35]发现香烟烟雾提取物(CSE)导致大鼠血管平滑肌细胞(VSMCs)的铁死亡, 并且CSE诱导的细胞毒性可以通过铁死亡抑制剂来减轻。与其他血管壁细胞相比, 血管平滑肌细胞对CSE诱导的细胞毒性更敏感。CSE导致GHS耗竭并诱导脂质过氧化, 从而引发室间隔细胞的铁死亡。通过分馏CSE, Noya等人^[36]确定丙烯醛和甲基乙烯基酮是导致CSE诱导的室间隔细胞铁沉积的主要细胞毒性因子。

Li等人^[37]报道了铁死亡与脓毒症诱导的心脏损伤有关。通过注射脂多糖(LPS)建立脓毒性心肌病模型, 并用于确定铁死亡抑制剂和铁死亡诱导剂对LPS诱导的肌成纤维细胞的影响。铁死亡抑制剂Fer-1减轻了LPS诱导的细胞损伤, 而铁死亡诱导剂erastin和索拉非尼加重了LPS诱导的细胞损伤, 证实铁死亡在LPS诱导的肌成纤维细胞中被激活。

3 铁死亡是一种潜在的新的脏保护靶点

如上所述, 铁死亡已被发现是由急性和慢性缺血再灌注、心力衰竭和各种类型的心肌疾病引起的致命心脏损伤的基础。相反, 靶向性铁死亡被认为是处理这些心脏病变的可行方法。

铁死亡信号传导中的遗传操作, 如胱氨酸-谷氨酸反转运体的关键成分Slc7a11的过表达^[38], 调节HO-1表达的Nrf2的敲除和GPX4的缺失, 已被证明能增加对铁死亡的抵抗力并减轻心脏和心肌细胞的损伤。与这些结果一致, 药物干预, 如铁螯合, 也显示出对细胞死亡的铁依赖性过程的有效保护。经研究证明, 铁螯合剂右丙氧烷(DZX)作为一种线粒体可渗透的金属螯合剂, 可减少自由基的产生, 并改善离体大鼠心脏的缺血/再灌注后血流动力学^[39]。此外, DZX保护小鼠免受DOX诱导的铁死亡, 并减少致死性心脏损伤和缺血再灌注后的心肌功能障碍。去铁胺(DFO)是最广泛使用的无毒铁螯合剂, 用于治疗与铁超载相关的不同疾病的患者。此外, DFO已被证明能减少大鼠心肌细胞中活性氧的生成^[40]。铁死亡抑制剂fer-1也在其他过量铁诱导的细胞死亡和铁代谢模型中显示了保护作用^[41]。

4 结论

铁是一种人体所必需的矿物质, 在正常的生理过程和各种疾病的病理机制中起着关键作用。虽然研究不断带来新的发现, 涉及了铁及铁死亡对心脏有害的作用机制, 这些作用与活性氧的产生和对心肌损伤的易感性增加有关。但铁死亡作为一种危险因素与部分心血管疾病之间的联系仍需进一步探索和研究。这必会为开发新的和更有效的心血管疾病铁靶向治疗起到助力作用。

参考文献

- [1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012,149(5):1060-1072.
- [2] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019,116(7):2672-2680.

- [3] Feng Y, Madungwe NB, Imam Aliagan AD, et al. Liproxstatin-1 protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing vdac1 levels and restoring gpx4 levels[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2019,520(3):606-611.
- [4] Park TJ, Park JH, Lee GS, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that gpx4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Cell death & disease*, 2019,10(11):835.
- [5] 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.
- [6] Wang C, Zhu L, Yuan W, et al. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating nox2-related programmed cell death in an ampk-dependent manner[J]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2020,24(12):6670-6679.
- [7] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017,171(2):273-285.
- [8] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by gpx4[J]. *Cell*, 2014,156(1-2):317-331.
- [9] Forcina GC, Dixon SJ. Gpx4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019,19(18):e1800311.
- [10] Haeggström JZ, Funk CD. Lipoyxygenase and leukotriene pathways: Biochemistry, biology, and roles in disease[J]. *Chemical reviews*, 2011,111(10):5866-5898.
- [11] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic peptides navigate cells to ferroptosis[J]. *Nature chemical biology*, 2017,13(1):81-90.
- [12] Friedmann Angeli JP, Conrad M. Selenium and gpx4, a vital symbiosis[J]. *Free radical biology & medicine*, 2018,127:153-159.
- [13] Shimada K, Hayano M, Pagano NC, et al. Cell-line selectivity improves the predictive power of pharmacogenomic analyses and helps identify nadph as biomarker for ferroptosis sensitivity[J]. *Cell chemical biology*, 2016,23(2):225-235.
- [14] 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.
- [15] Santana-Codina N, Mancias JD. The role of ncoa4-mediated ferritinophagy in health and disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 2018,11(4):114.
- [16] Handa P, Thomas S, Morgan-Stevenson V, et al. Iron alters macrophage polarization status and leads to steatohepatitis and fibrogenesis[J]. *Journal of leukocyte biology*, 2019,105(5):1015-1026.
- [17] Gong T, Liu L, Jiang W, et al. Damp-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. *Nature reviews Immunology*, 2020,20(2):95-112.
- [18] Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: Mechanisms and challenges[J]. *Environmental science and pollution research international*, 2021,28(26):34121-34153.
- [19] Pandolfi F, Altamura S, Frosali S, et al. Key role of damp in inflammation, cancer, and tissue repair[J]. *Clinical therapeutics*, 2016,38(5):1017-1028.
- [20] Cochain C, Zerneck A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 2017,469(3-4):485-499.
- [21] Baumann BH, Shu W, Song Y, et al. Ferroportin-mediated iron export from vascular endothelial cells in retina and brain[J]. *Experimental eye research*, 2019,187:107728.
- [22] Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction[J]. *Indian heart journal*, 2012,64(2):173-177.
- [23] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator gpx4



- triggers acute renal failure in mice[J]. *Nature cell biology*, 2014,16(12):1180–1191.
- [24] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Molecular cell*, 2015,59(2):298–308.
- [25] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and tlr4/trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2019,129(6):2293–2304.
- [26] Tang LJ, Zhou YJ, Xiong XM, et al. Ubiquitin-specific protease 7 promotes ferroptosis via activation of the p53/tfr1 pathway in the rat hearts after ischemia/reperfusion[J]. *Free radical biology & medicine*, 2021,162:339–352.
- [27] Nishizawa H, Matsumoto M, Shindo T, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor bach1[J]. *The Journal of biological chemistry*, 2020,295(1):69–82.
- [28] Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 2018,314(3):H659–h668.
- [29] Chen X, Xu S, Zhao C, et al. Role of tlr4/nadph oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2019,516(1):37–43.
- [30] Liu B, Zhao C, Li H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018,497(1):233–240.
- [31] Wang J, Deng B, Liu Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (mLk3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload[J]. *Cell death & disease*, 2020,11(7):574.
- [32] Ci YZ, Li H, You LH, et al. Iron overload induced by irp2 gene knockout aggravates symptoms of parkinson's disease[J]. *Neurochemistry international*, 2020,134:104657.
- [33] Yin Z, Ding G, Chen X, et al. Beclin1 haploinsufficiency rescues low ambient temperature-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through inhibition of ferroptosis and mitochondrial injury[J]. *Metabolism: clinical and experimental*, 2020,113:154397.
- [34] Bai YT, Chang R, Wang H, et al. Enpp2 protects cardiomyocytes from erastin-induced ferroptosis[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018,499(1):44–51.
- [35] Sampilvanjil A, Karasawa T, Yamada N, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 2020,318(3):H508–h518.
- [36] Noya Y, Seki K, Asano H, et al. Identification of stable cytotoxic factors in the gas phase extract of cigarette smoke and pharmacological characterization of their cytotoxicity[J]. *Toxicology*, 2013,314(1):1–10.
- [37] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury[J]. *Free radical biology & medicine*, 2020,160:303–318.
- [38] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin h facilitates cardiomyopathy via slc7a11-mediated ferroptosis[J]. *Circulation research*, 2020,127(4):486–501.
- [39] Ramu E, Korach A, Houminer E, et al. Dexrazoxane prevents myocardial ischemia/reperfusion-induced oxidative stress in the rat heart[J]. *Cardiovascular drugs and therapy*, 2006,20(5):343–348.
- [40] Philipp S, Cui L, Ludolph B, et al. Desferoxamine and ethyl-3,4-dihydroxybenzoate protect myocardium by activating nos and generating mitochondrial ros[J]. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 2006,290(1):H450–457.
- [41] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1[J]. *Redox biology*, 2020,28:101328.