

铁代谢在心血管疾病中的研究

张敏, 苏晓灵

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年2月29日; 录用日期: 2022年3月23日; 发布日期: 2022年3月31日

摘要

铁是一种体内微量元素, 也是几乎所有活细胞和生物体的基本成分。作为各种金属蛋白的组成部分, 它参与了关键的生化过程, 如组织中氧的运输、线粒体呼吸过程中的电子转移反应、DNA的合成和修复、外源性物质的代谢等。然而, 当细胞和组织中存在过量时, 铁会破坏氧化还原稳态, 并催化活性氧(reactive oxygen species, ROS)的传播, 导致氧化应激。ROS对生理信号通路至关重要, 但氧化应激与组织损伤和疾病有关。在细胞水平上, 氧化应激可能导致铁死亡, 一种依赖铁的细胞死亡形式。目前很多相关研究已经证实铁代谢异常所导致的氧化应激与心血管疾病的发病是明确相关的。在这篇综述中, 我们着重于讨论铁代谢异常及氧化应激和心血管疾病之间的关系。

关键词

铁代谢, 铁死亡, 氧化应激, 心血管疾病, 活性氧

Study on Iron Metabolism in Cardiovascular Diseases

Min Zhang, Xiaoling Su

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 29th, 2022; accepted: Mar. 23rd, 2022; published: Mar. 31st, 2022

Abstract

Iron is a kind of trace metal in the body, and is also the basic component of almost all living cells and organisms. As a component of various metalloproteins, it is involved in key biochemical processes, such as oxygen transport in tissues, electron transfer reactions during mitochondrial respiration, DNA synthesis and repair, and metabolism of exogenous substances. However, when excess is present in cells and tissues, iron disrupts REDOX homeostasis and catalyzes the spread of

reactive oxygen species (ROS), leading to oxidative stress. ROS is critical to physiological signaling pathways, but oxidative stress has been linked to tissue damage and disease. At the cellular level, oxidative stress may cause iron death, an iron-dependent form of cell death. At present, many relevant studies have confirmed that oxidative stress caused by abnormal iron metabolism is clearly related to the incidence of cardiovascular diseases. In this review, we focus on the relationship between abnormal iron metabolism and oxidative stress and cardiovascular disease.

Keywords

Iron Metabolism, Ferroptosis, Oxidative Stress, Cardiovascular Disease, Reactive Oxygen Species

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

铁被认为是地球上最丰富的金属之一。它的电子构型允许形成稳定的亚铁(Fe^{2+})或亚铁(Fe^{3+})离子,其容易与有机分子形成复合物,这具有巨大的生物学意义[1]。但是,任何事物都有其两面性。铁的特殊之处在于它的化学性质;铁是电子的理想转运体,也就是说,是不同原子和分子之间化学反应的促进者[2]。另一方面也有潜在的毒性作用;虽然它可以促进生化反应,但它也可以诱导活性氧(ROS),ROS在高浓度时会对细胞结构造成破坏[2][3]。这种破坏是由游离铁引起的一个有害过程称之为铁死亡,这是一种非凋亡类型的程序性细胞死亡[3]。特别是高度活跃的细胞如心肌细胞容易发生。因此,需要对铁的代谢进行复杂的调节,以使铁能够实现重要的生化反应,同时,铁应该被“屏蔽”,防止其与不同的蛋白质结合造成结构破坏的可能性,并防止微生物“劫持铁”的可能性,因为微生物的代谢也依赖于铁的适当供应[2]。

2. 铁代谢

铁的代谢在人体当中是一个复杂的过程。Galaris等[1]发现铁对血红蛋白的氧运输、肌红蛋白的肌肉氧合、线粒体电子传输链蛋白质的细胞呼吸、核糖核苷酸还原酶合成DNA都至关重要。体内的铁不断循环,主要是通过巨噬细胞对老化的红细胞的正常吞噬。这些红细胞的血红蛋白中含有的铁被释放回血浆,由骨髓或其他器官重新吸收,以合成新的红细胞或合成含铁分子[4]。

铁还参与了细胞质中的几个酶促反应,其存在是必不可少的。成年人体内含有的~3~5克铁;绝大多数(约70%)用于红细胞,而多余的则储存在肝脏中。转铁蛋白将来自血浆的每天约25~30mg铁输送到骨髓中发育的红细胞,用于血红素的生物合成。转铁蛋白也向其他组织提供较少数量的铁(每天约5mg)。在稳态下,转铁蛋白只含有约3mg的铁,但每天结合、释放铁约10次以满足生理需要。人体内这一少而高动态的铁,其中部分主要是由组织巨噬细胞在清除衰老红细胞所提供的铁。在红细胞被吞噬过程中,血红素通过血红素加氧酶1(Heme oxygenase, HO-1)进行酶降解,无机铁通过跨膜铁转运蛋白从巨噬细胞释放到血浆中进行再利用。

铁在体内的稳态受到严格的调节。消化道(十二指肠)、血浆、红细胞、巨噬细胞、肝(肝细胞)、脾脏等细胞类型之间的主要铁流动由铁调素抗菌肽(Recombinant human hepcidin, Hamp)基因编码的铁调素调节,它是铁稳态的主要调节剂[4]。是一种25个氨基酸蛋白,主要在肝细胞中释放,但在心脏和其他组织

中也被检测到。铁调素的作用是众所周知的。它通过促进高水平铁条件下的膜铁转运蛋白(Membrane transport protein, FPN)内化和降解来调节 FPN 介导的铁的流出[4]。铁通过上述相关途径在体内维持平衡, 对人体是有益的。但是, 但是当其代谢异常时就会对人体造成伤害, 如下:

2.1. 铁超载

很多研究已经证实, 铁是一种微量元素, 过量时可能对人体是有害的。体内铁积累过多通常是通过胃肠道(GI)铁吸收增加(血色素沉着)发生, 或通过饮食来源或红细胞(红细胞)输血(血色素沉着)过量发生。Sumneang 等[5]研究也证实铁在各种生化反应中都很重要, 因为它作为细胞呼吸、能量代谢和脱氧核糖核酸(DNA)合成和修复所需的多种酶中的关键作用。铁在主要细胞成分中存在不同浓度, 包括细胞质约 6 μm 、线粒体约 16 μm 、细胞核约 7 μm 和溶酶体 16 μm 。然而, 体内铁的过度积累, 一种被称为铁超载的情况, 可能会造成不良影响。可能导致血浆转铁蛋白饱和, 从而出现循环的非转铁蛋白结合铁(Non transferrin bound iron, NTBI), 导致铁在肾脏、肝脏和心脏等重要器官中沉积[5]。重要的是, 铁超载心肌病(iron-overload cardiomyopathy, IOC), 一种以铁超载心脏进行性机电恶化为特征的病理疾病, 一直是血色素沉着病患者死亡的主要原因[5]。研究显示, 在细胞水平上, 铁超载会导致 ROS 的产生增加, 从而引起氧化应激, 导致对 DNA、蛋白和膜脂质等大分子的损害。并且, 铁超载会导致心脏线粒体功能障碍, 如线粒体呼吸下降、线粒体 ROS 水平升高、线粒体膜电位去极化和线粒体肿胀。同时, 铁超载也会干扰线粒体动力学, 干扰线粒体裂变和融合之间的平衡[5]。在组织和器官水平上, 调节细胞死亡在心肌稳态和病理中也起着重要作用[5]。当机体组织器官沉积过多的病理性铁时, 一旦细胞的抗氧化能力超过正常范围, 铁就会被快速的 Fenton 反应催化, 产生羟基离子, 这是一种非常活跃的自由基物种, 会导致脂质过氧化, 导致膜通透性改变。这些修饰造成水解酶的泄漏, 引发细胞损伤和随后的心肌细胞死亡[6]。

2.2. 铁死亡

我们都知道细胞死亡的两个主要途径: 凋亡和非凋亡。Lillo-Moya 等[3]研究再次证明细胞凋亡是一种高度控制的细胞死亡过程, 由健康和受损细胞对生理或病理刺激的反应, 包括缺血再灌注损伤事件。另一方面, 在非凋亡细胞死亡中, 我们可以强调铁死亡, 一种受调控的细胞坏死, 是由脂质过氧化物产物的积累引起的, 主要是当细胞中的(Glutathione, r-glutamyl cysteinyl + glycine, GSH)水平耗尽或谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione peroxidase, GPX4)酶被抑制时。GPX4 利用还原的 GSH 将磷脂氢过氧化物转化为脂肪醇, 从而抑制铁死亡[3]。

此外, 脂质过氧化有两种主要机制, 一种是铁催化的自发过氧化物自由基介导的自氧化反应和一种是由(Lipoxygenase, LOXs)催化的酶介导的过程。脂肪氧化酶是催化多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid, PUFA)加氧反应的含铁酶, 从而产生脂质氢过氧化物在 RE 中积累[3]。

3. 氧化应激

氧化应激由氧化剂和抗氧化剂之间的失衡引起[7]。Galaris 等[1]研究在线粒体内膜呼吸链复合体 IV 中的细胞色素氧化酶催化的四电子转移反应中, 需氧生物消耗的大部分 O_2 被安全地还原为 H_2O 。这与氧化磷酸化结合在一起, 以三磷酸腺嘌呤(ATP)的形式产生化学能。因此, O_2 在需氧菌的主要功能是充当一个接收器, 接受碳基燃料氧化分解代谢过程中产生的电子, 从而有效地产生能量。然而, 一小部分 O_2 在呼吸链中部分减少, 但也在其他生理/生化活动中发生, 如吞噬、免疫激活、外源物质代谢[1]。这会导致潜在有害中间体的形成, 统称为活性氧物种(ROS), 包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基(HO^\cdot) [1]。 O_2^- 和 H_2O_2 分别代表 O_2 的单电子还原产物和双电子还原产物[1]。它们是中等活性的, 只与

有限数量的细胞分子相互作用。然而, 尽管它们的活性很低, 但它们能被特定的酶迅速代谢, 如超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase enzymes, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和过氧化物酶(Peroxidase, PRX), 这些酶在所有好氧生物的细胞中普遍表达。值得注意的是, H_2O_2 既可以被两个电子催化还原为 H_2O , 也可以非酶还原为 HO^- , HO^- 是一种极具活性的自由基。由于 O_2 和 H_2O_2 是由细胞不断产生和清除的, 它们在生理条件下处于细胞内平衡状态[1]。

4. 铁代谢与氧化应激的关系

氧化应激主要由 ROS 所引起的一系列反应, ROS 是由铁下垂过程中线粒体中的铁离子和 NADPH 氧化酶相互作用产生的[8]。活性氧的生成是在金属离子存在的情况下发生的, 例如存在于不稳定的铁池(LIP)中的游离铁, 它可以通过(Fenton reaction, Fenton)和 Haber-Weiss 反应直接产生剧毒的羟基自由基(HO^-) [3]。然而, 铁在细胞内的毒性源于其催化产生 ROS 的能力, ROS 导致脂质过氧化和细胞器损伤[9]。铁死亡是最近几年提出的理论, 虽然部分理论已然被接受, 但它和氧化应激的关系需要我们更深入的去探索。

5. 铁代谢与氧化应激在心血管疾病中的影响

5.1. 对动脉粥样硬化的影响

铁作为人体不可或缺的微量元素, 在维持线粒体功能、DNA 合成和修复以及细胞生长和死亡的蛋白质和酶[10]。作为血红蛋白的主要成分, 它对红细胞的生成和氧的转运起着至关重要的作用。然而, 铁也可能是有毒的, 体内铁储存和动脉粥样硬化的发展之间存在紧密联系, 因为它能够产生活性氧物种(ROS), 同时通过 Fenton 反应产生有毒的羟基自由基来氧化生物分子[8]。高血清铁蛋白存在其他增加自由基形成的危险因素, 从而通过刺激低密度脂蛋白氧化来加速动脉粥样硬化的形成[10]。Cornelissen 等[10]研究表明释放的游离铁可能会加速低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)的氧化, 然后被巨噬细胞上的 LDL 受体摄取, 导致巨噬细胞发育成泡沫细胞, 泡沫细胞浸润和坏死核扩张是动脉粥样硬化形成的关键事件。氧化型低密度脂蛋白被巨噬细胞上高亲和力的低密度脂蛋白受体摄取, 最终推动其发育成泡沫细胞[11] [12]。泡沫细胞上调蛋白水解酶, 如基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs), 降解细胞外基质结构, 导致斑块破裂和心肌梗死[10]。泡沫细胞的坏死和不能清除这些死亡细胞会导致斑块的进一步生长, 最终形成坏死的核。铁下垂在动脉粥样硬化中研究甚少, 但它可能是斑块失稳的一个重要机制[10]。相关研究提示巨噬细胞铁水平可以改变它们的极化, 低的细胞内铁水平显示抑制促炎细胞因子的表达, 而升高的铁水平促进促炎反应[10]。还有相关研究表明在 M (HB)细胞中, 通过抑制铁依赖的 Phd 激活缺氧诱导因子-1 α 可促进血管内皮生长因子介导的斑块内血管生成、血管通透性、炎细胞募集和斑块进展[10]。铁代谢与动脉粥样硬化之间的关系十分复杂, 有待进一步研究。

5.2. 对心肌梗死的影响

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)是世界范围内最主要的死亡原因[13]。随着介入心脏病学和经皮冠状动脉成形术(Percutaneous transluminal coronary angioplasty, PCA)的发展, 其相关的死亡率、发病率和并发症已显著降低[13]。心肌梗死时产生的 ROS 可能通过与膜蛋白和脂质的相互作用阻碍心肌收缩, 从而引发细胞过氧化损伤[14] [15]。矛盾的是, 血流恢复到缺血区会导致大量活性氧(ROS)的产生, 从而对生物分子产生快速而严重的损害, 产生一种称为心肌再灌注损伤(MRI)的现象[13] [16]。再灌注在再灌注期间, 血流量恢复, 从而产生心肌组织的复氧, 但是在再灌注的最初几分钟内, ROS 的产生激增, 当 ROS 攻击含有[4Fe-4S]基团的酶时, 会发生向[3Fe-4S]基团的转化, 导致铁的不稳定释放和酶

的失活, 这可能是氧化应激导致 IRI 的基础之一[3] [17] [18]。在心肌缺血/再灌注(I/R)损伤(IRI)中, 缺血心脏受到不可逆转的损伤, 尽管心脏恢复了血流再灌[19]。研究表明, 由于高浓度的铁被动员到冠脉血流中, 铁可通过对 ROS 的作用影响心肌细胞的凋亡和坏死, 从而加重缺血期本身造成的损伤, 它与冠状动脉疾病和心肌梗死再灌注期间 ROS 的产生密切相关[3] [20]。并且我们通过血清铁蛋白测定, 体内铁储存阳性与心血管疾病风险和死亡率增加有关[21]。再灌注中 ROS 的来源包 NADPH 氧化酶的主要作用, NADPH 氧化酶存在于心肌组织的许多细胞类型中[21] [22]。其他来源还有黄嘌呤氧化酶、解偶联 eNOS 和线粒体中。活性氧包括过氧化氢(H_2O_2)、超氧阴离子、羟基自由基(OH^\cdot)和过氧亚硝酸根阴离子($ONOO^-$), 它们都被证明随着再灌注的增加而增加, 由于脂质过氧化, DNA 和蛋白质可能发生氧化和膜损伤[13] [14]。

相关研究证实至少一半的心肌损伤与心肌再灌注有关, 心肌再灌注损伤与活性氧产生和铁动员、钙超载有关, 用抗氧化剂如抗坏血酸、N-乙酰半胱氨酸和铁螯合剂如去铁胺治疗可以防止这种损伤的发展[3] [12] [13]。因此针对缺血再灌注(IR)损伤的发病机制提出了三种主要假说: 氧化应激、铁动员和钙超载[13] [23]。所有这些机制很可能是相关的但不知道它们是同时运行还是在另一个之前运行。

对其发生发展的研究也越来越深入。其中铁超载对全细胞和线粒体氧化应激、心肌线粒体功能和心肌细胞活力的影响也越来越深入。以往的研究表明, 心肌细胞可摄取游离铁(Fe^{3+})或亚铁(Fe^{2+}), 然后通过 Fenton 反应参与细胞内 ROS 的产生。此外, 过量的细胞内游离铁可进入线粒体, 产生线粒体氧化应激。这会导致心肌线粒体功能受损, 表现为线粒体呼吸减少、线粒体膜电位去极化和线粒体肿胀[5]。铁超载通过损伤心肌线粒体功能、改变心肌线粒体动力学和心脏铁下垂来介导心肌细胞损伤。Moradi 等[24] 研究中表示铁超载, 特别是心肌组织中的铁超载, 已被认为是缺血性心脏病和发生急性心肌梗死的一个潜在的危险因素, 心脏铁沉积在一定的遗传背景下导致心功能下降; 铁还可直接损伤心肌; 铁可以以含铁血黄素、铁蛋白和游离铁的形式积累在细胞中, 称为不稳定的细胞铁, 这是最有毒的刺激自由基形成的形式。在心肌梗死时持续的微血管阻塞(PMOS)所导致的巨噬细胞内的铁超载似乎是梗死中持续炎症反应的关键机制[9] [25]。

铁稳态可能在心肌细胞 MRI 的发展中起重要作用。游离铁对细胞有害, 因此通常它会与形成复合物的蛋白质结合[13]。在缺血期间, 铁的新陈代谢受损, 并以游离铁的形式释放出来, 这种催化游离铁可以通过芬顿反应生成 ROS, 催化 H_2O_2 和 O_2^- 生成 OH^\cdot [9]。血清铁和铁蛋白水平预测急性心肌梗死发生的遗传和病理生理机制已被证实, 心肌组织的不同细胞类型产生大量的活性氧和铁动员; 铁与超氧阴离子通过芬顿反应生成羟基自由基; 在心肌细胞内, 通过 NADPH 氧化酶、eNOS 解偶联、黄嘌呤氧化酶和线粒体产生活性氧[24]。

6. 展望

随着对铁代谢研究的不断深入, 目前我们已经知道的是铁代谢异常所导致心血管疾病的主要机制是铁过载、铁死亡、氧化应激等反应, 希望可以打断这些反应的过程而有效防止动脉粥样硬化、心肌梗死及其他相关疾病的发生。相信随着不断深入的基础研究, 铁代谢的作用机制也会不断得到完善。抑制铁死亡、螯合铁、抗氧化应激等可能会为心血管疾病及相关疾病的治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] Galaris, D., Barbouti, A. and Pantopoulos, K. (2019) Iron Homeostasis and Oxidative Stress: An Intimate Relationship. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Cell Research*, **1866**, Article ID: 118535. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118535>
- [2] Vela, D. (2020) Keeping Heart Homeostasis in Check through the Balance of Iron Metabolism. *Acta Physiologica*, **228**,

- e13324. <https://doi.org/10.1111/apha.13324>
- [3] Lillo-Moya, J., Rojas-Sole, C., Munoz-Salamanca, D., *et al.* (2021) Targeting Ferroptosis against Ischemia/Reperfusion Cardiac Injury. *Antioxidants (Basel)*, **10**, 667. <https://doi.org/10.3390/antiox10050667>
- [4] Ravingerova, T., Kindernay, L., Bartekova, M., *et al.* (2020) The Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Its Role in Cardiac Dysfunction and Cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7889. <https://doi.org/10.3390/ijms21217889>
- [5] Sumneang, N., Siri-Angkul, N., Kumfu, S., *et al.* (2020) The Effects of Iron Overload on Mitochondrial Function, Mitochondrial Dynamics, and Ferroptosis in Cardiomyocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **680**, Article ID: 108241. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108241>
- [6] Gujja, P., Rosing, D.R., Tripodi, D.J., *et al.* (2010) Iron Overload Cardiomyopathy: Better Understanding of an Increasing Disorder. *Journal of the American College of Cardiology*, **56**, 1001-1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.083>
- [7] Ren, J.X., Li, C., Yan, X.L., *et al.* (2021) Crosstalk between Oxidative Stress and Ferroptosis/Oxytosis in Ischemic Stroke: Possible Targets and Molecular Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 6643382. <https://doi.org/10.1155/2021/6643382>
- [8] Tang, M., Huang, Z., Luo, X., *et al.* (2019) Ferritinophagy Activation and Sideroflexin1-Dependent Mitochondria Iron Overload Is Involved in Apelin-13-Induced Cardiomyocytes Hypertrophy. *Free Radical Biology & Medicine*, **134**, 445-457. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.052>
- [9] Gammella, E., Recalcati, S., Rybinska, I., *et al.* (2015) Iron-Induced Damage in Cardiomyopathy: Oxidative-Dependent and Independent Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, Article ID: 230182. <https://doi.org/10.1155/2015/230182>
- [10] Cornelissen, A., Guo, L., Sakamoto, A., *et al.* (2019) New Insights into the Role of Iron in Inflammation and Atherosclerosis. *EBioMedicine*, **47**, 598-606. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.014>
- [11] Kali, A., Cokic, I., Tang, R., *et al.* (2016) Persistent Microvascular Obstruction after Myocardial Infarction Culminates in the Confluence of Ferric Iron Oxide Crystals, Proinflammatory Burden, and Adverse Remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **9**, e004996. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004996>
- [12] Ramachandra, C., Hernandez-Resendiz, S., Crespo-Avilan, G.E., *et al.* (2020) Mitochondria in Acute Myocardial Infarction and Cardioprotection. *EBioMedicine*, **57**, Article ID: 102884. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102884>
- [13] Gonzalez-Montero, J., Brito, R., Gajardo, A.I., *et al.* (2018) Myocardial Reperfusion Injury and Oxidative Stress: Therapeutic Opportunities. *World Journal of Cardiology*, **10**, 74-86. <https://doi.org/10.4330/wjc.v10.i9.74>
- [14] Shahzad, S., Mateen, S., Hasan, A., *et al.* (2019) GRACE Score of Myocardial Infarction Patients Correlates with Oxidative Stress Index, hsCRP and Inflammation. *Immunobiology*, **224**, 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.02.001>
- [15] Ju, J., Song, Y.N. and Wang, K. (2021) Mechanism of Ferroptosis: A Potential Target for Cardiovascular Diseases Treatment. *Aging and Disease*, **12**, 261-276. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0323>
- [16] Behrouzi, B., Weyers, J.J., Qi, X., *et al.* (2020) Action of Iron Chelator on Intramyocardial Hemorrhage and Cardiac Remodeling Following Acute Myocardial Infarction. *Basic Research in Cardiology*, **115**, 24. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0782-6>
- [17] Turkoglu, C., Gur, M., Seker, T., *et al.* (2016) The Predictive Value of M30 and Oxidative Stress for Left Ventricular Remodeling in Patients with Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Coronary Artery Disease*, **27**, 690-695. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000416>
- [18] Tullio, F., Angotti, C., Perrelli, M.G., *et al.* (2013) Redox Balance and Cardioprotection. *Basic Research in Cardiology*, **108**, 392. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0392-7>
- [19] Li, W., Li, W., Leng, Y., *et al.* (2020) Ferroptosis Is Involved in Diabetes Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Endoplasmic Reticulum Stress. *DNA and Cell Biology*, **39**, 210-225. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5097>
- [20] Reinhold, J., Papadopoulou, C., Baral, R., *et al.* (2021) Iron Deficiency for Prognosis in Acute Coronary Syndrome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, **328**, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.021>
- [21] Steven, S., Frenis, K., Oelze, M., *et al.* (2019) Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 7092151. <https://doi.org/10.1155/2019/7092151>
- [22] Ertracht, O., Malka, A., Atar, S., *et al.* (2014) The Mitochondria as a Target for Cardioprotection in Acute Myocardial Ischemia. *Pharmacology & Therapeutics*, **142**, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.11.003>
- [23] Garcia, N., Zazueta, C. and Aguilera-Aguirre, L. (2017) Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease.

Oxidative Medicine and Cellular Longevity, **2017**, Article ID: 5853238. <https://doi.org/10.1155/2017/5853238>

- [24] Moradi, M., Fariba, F. and Mohasseli, A.S. (2015) Relation between the Serum Ferritin Level and the Risk for Acute Myocardial Infarction. *Journal of Research in Health Sciences*, **15**, 147-151.
- [25] Zeller, T., Waldeyer, C., Ojeda, F., *et al.* (2018) Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules*, **8**, 60. <https://doi.org/10.3390/biom8030060>