

# 铁死亡在心力衰竭疾病中的研究进展

王祎琪<sup>1</sup>, 苏晓灵<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月24日

## 摘要

铁死亡是一种新发现的铁离子依赖, 以脂质活性氧簇累积为主要标志的全新程序性细胞死亡方式, 并且其形态特点和生化特性均不同于凋亡、坏死等其他细胞死亡途径, 但其作用的具体机制及药物靶点等仍尚不明确。其似乎有助于许多疾病的发展, 除了与肿瘤的发展、老年化疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病等发生发展密切相关外, 在心力衰竭、心肌病、冠状动脉粥样硬化等多种疾病过程都有相应参与。本文系统介绍铁死亡及其机制, 以及铁死亡在心力衰竭疾病中各种病理机制进行简要综述, 以提高对铁死亡作为心力衰竭疾病治疗新靶点的认识, 以期为心脏疾病的治疗提供新思路。

## 关键词

铁死亡, 心力衰竭, 氧化应激, 铁过载

# The Research Progress of Ferroptosis in Heart Failure Disease

Yiqi Wang<sup>1</sup>, Xiaoling Su<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Ferroptosis is a new way of programmed cell death, which is iron-dependent and marked by the accumulation of lipid reactive oxygen clusters, and its morphological characteristics and biochemical characteristics are different from other cell death pathways such as apoptosis and ne-

\*通讯作者。

文章引用: 王祎琪, 苏晓灵. 铁死亡在心力衰竭疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4459-4465.

DOI: 10.12677/acm.2023.133640

crisis, but the specific mechanisms and drug targets of their effects are still unclear. It seems to contribute to the development of many diseases, in addition to the development of tumor, aging diseases, neurodegenerative diseases, metabolic diseases and other closely related to the occurrence and development of heart failure, cardiomyopathy, coronary atherosclerosis and other disease processes have been involved. In this paper, ferroptosis and its mechanism are systematically introduced, and various pathological mechanisms of ferroptosis in heart failure are briefly reviewed, in order to improve the understanding of ferroptosis as a new target for the treatment of heart failure and provide new ideas for the treatment of heart disease.

## Keywords

Ferroptosis, Heart Failure, Oxidative Stress, Iron Overload

Copyright © 2023 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

铁死亡[1] (Ferroptosis)最早是于2012年美国哥伦比亚大学斯托克韦尔实验室在研究小分子 erastin 杀死 RAS 突变的肿瘤细胞的机制时发现的一种新的调节细胞死亡方式,它区别于以往的细胞死亡方式,具有独特的形态和生物能量特征[2],具体表现为铁过量介导的细胞内氧化还原反应的失衡、活性氧大量产生以及脂质过氧化物的沉积,最终引起细胞死亡。并且在光镜下主要表现为细胞内线粒体的膜密度增加、线粒体皱缩、线粒体嵴减少或消失,并未出现细胞质肿胀、破裂、染色质浓缩和边缘化等其他已知细胞死亡的特征性改变。最初铁死亡被认为是癌症发展过程中 p53 下游的一种内源性肿瘤抑制机制,并在肿瘤治疗方面表现出巨大的潜力[3],据新的证据表明,铁死亡在各种心血管疾病的发展中发挥重要作用,其发生和执行受多种机制的控制[4],包括铁代谢、谷氨酰胺代谢和脂质过氧化等,铁死亡抑制剂、铁螯合剂、基因调控和抗氧化剂可通过阻断铁死亡途径缓解心肌损伤[5]。

## 2. 铁死亡概述

### 2.1. 铁死亡的概念

铁死亡是一种非凋亡、过氧化驱动的,并以脂质活性氧簇累积、线粒体皱缩为主要标志的全新程序性细胞死亡方式[2],它是一种新的细胞调节性死亡方式,与凋亡、坏死、自噬的死亡不同,其具有独特的形态和生物能量特征[6],具体表现为在分子生物学方面,铁死亡表现为谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione Peroxidase, GPX4)水平显著降低,谷氨酸-胱氨酸反向转运系统(XC-)活性降低及表达抑制等[3];其在形态学上的显著特征主要表现在线粒体上,如线粒体体积变小、膜密度增加、嵴缺失、胞质和细胞器肿胀、质膜破裂,形成双膜囊泡等[7]。铁死亡即是由于机体组织铁代谢异常而引起级联脂质过氧化的细胞死亡方式,由此导致组织器官功能失调,威胁人体健康[8] [9]。

### 2.2. 铁死亡的发生机制

铁死亡这种古老的细胞死亡形式的存在是未知的,直到 DIXON 等在 2012 年才使用药理学方法被发现。目前对铁死亡的定义是一种程序性细胞死亡[10] (Programmed Cell Death, PCD),其过程即脂质活性氧的铁依赖性积累和质膜多不饱和脂肪酸的消耗,它依赖于细胞内大量的铁和脂质过氧化氢,随后诱导

细胞内大量的脂质积累, 干扰氧化还原反应的稳态, 破坏抗氧化系统的平衡, 并最终促进细胞死亡[11]。铁死亡的相关机制较为复杂[12], 发生发展过程涉及氨基酸代谢, 并受 GSH 消耗、GPX4 活性和利用率降低[13]、铁代谢、脂质过氧化代谢[14]和基因调控等因素的影响。

铁作为人体必需的微量元素[15], 大多数存在于机体的细胞内, 在机体中参与多种物质的合成和转运, 维持机体的健康。铁死亡的发生其中有一个重要的角色——细胞铁。铁是哺乳动物必需的微量营养素之一, 在体内与氧密切相关[16], 是许多参与氧转运、磷酸化和代谢物氧化的酶的辅因子。虽然铁是生命所必需的, 但铁在氧化和还原形式之间循环的能力具有有害影响。当铁过载发生时, 这些有害作用变得普遍, 随后铁稳态调节失败。过量的铁通过芬顿反应产生活性氧自由基(Reactive Oxygen Species, ROS) [17], 导致组织变性和器官功能障碍。铁离子如同一把“双刃剑”, 从铁缺乏到铁过载, 细胞既需要足量铁满足需求, 同时还要避免铁过载造成的危害, 铁死亡发生的主要机制就是由于机体内的铁代谢异常引起铁过载及脂质过氧化[18] [19]。在细胞外, 转铁蛋白(Transferrin, TF)将两个  $\text{Fe}^{3+}$  转运到转铁蛋白受体 1 (Transferrin Receptor 1, TFR1), 并形成 TF-( $\text{Fe}^{3+}$ )<sub>2</sub>-TFR1 化合物进入细胞中的溶酶体, 在金属还原酶家族成员 3 (STEAP3) 的作用下, 还原为  $\text{Fe}^{2+}$  储存在铁蛋白中, 当细胞内的游离铁离子含量过高, 过多的游离铁沉积于机体组织器官细胞内[18], 通过芬顿反应(Fenton reaction)与过氧化氢相互作用, 从而导致组成生物膜的多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated Fatty Acids, PUFAs)发生脂质过氧化, 引发“细胞自杀”从而对机体组织器官进行攻击, 最终导致一系列躯体疾病。除此之外, 铁在体内的代谢是由铁调素精确调节的。铁转运蛋白 1 (Ferroportin 1, FPN1)可以将铁从铁储存细胞转运到细胞外和循环系统, 以维持铁在细胞中的稳态。铁过载、转铁蛋白受体、铁蛋白和核受体共激活因子 4 (Nuclear Receptor Coactivator 4, NCOA4)、FPN1 的表达均可作为调控铁死亡的靶标[19]。因此, 铁代谢及铁稳态的调节是控制铁死亡的一个重要因素。

脂质过氧化及活性氧的蓄积是铁死亡的另一个关键特征, 铁死亡是由于过量铁聚集导致细胞内脂质活性氧的爆发, 同时机体内的抗氧化机制被破坏, 大量活性氧进一步引起脂质过氧化并最终导致铁死亡的发生, 细胞膜上胱氨酸/谷氨酸逆向转运体[20], 即 Xc-系统(The Cystine/Glutamate Antiporter System, Xc-System), 是细胞表面存在的一种跨膜氨基酸转运体, 由 SLC3A2 和 SLC7A11 两条氨基酸链构成, 介导 GSH 的生成, GSH 作为细胞内重要的抗氧化剂, 是铁死亡的负调节器, 而 GPX4 同样作为铁死亡发生的重要特异性标志物, 正是将 GSH 作为底物进行催化后与氧化型谷胱甘肽(Oxidized Glutathione, GSSH)之间形成动态平衡。研究表明[21], 选择性抑制 Xc-系统时, 将导致细胞内 GSH 减少, 继而影响 GPX4 最终加重活性氧的蓄积, 导致铁死亡。这也就是铁死亡另一种重要机制, 即氨基酸代谢。根据 Li 等研究表明[22], GPX4 激活剂可以有效下调细胞内活性氧类水平, 抑制铁死亡。所以氨基酸代谢(尤其是胱氨酸和谷氨酸代谢)在触发铁死亡事件中发挥重要作用。

综上所述, 当机体内的铁过载使循环中的非转铁蛋白结合铁(Non-Transferrin Bound Iron, NTBI)含量增高, 与过氧化氢发生 Fenton 反应形成大量羟基自由基和 ROS, 其可直接与细胞膜上的多聚不饱和脂肪酸发生连锁反应形成脂质过氧化物, 从而破坏细胞膜结构稳定性, 引发铁死亡形态学改变。而脂质过氧化物分解产生的衍生物, 包括 4-羟基壬烯酸和丙二醛, 进一步导致胞膜的破坏[23], 从而表现出与传统细胞死亡形式不同的细胞形态学改变, 另外在遗传学中也会有一些特殊基因的表达发生变化。简而言之, 铁死亡是涉及  $\text{O}_2$ 、铁和多不饱和脂肪酸的基本生物学过程的联系纽带, 并由  $\text{O}_2$  依赖、铁催化、脂质活性氧自由基产生和依赖 GSH 的 GPX4 活性之间的不平衡引起的。

### 3. 铁死亡与心力衰竭

随着研究的逐渐深入, 发现心血管疾病的发生发展过程中存在铁代谢紊乱、脂质过氧化物集聚和 ROS

超载等铁死亡特征, 且铁死亡相关调控因子如 Toll 样受体 4 (Toll-Like Receptor 4, TLR4)上调[24]: 提示调控铁死亡可以影响心血管疾病进程。本文着重论述铁死亡在心力衰竭疾病相关病理过程及可能发挥的作用及机制。

心力衰竭(Heart Failure, HF)是指由心脏结构或功能发生改变导致的、表现为心室充盈、心脏射血能力受损, 心排血量不能满足机体组织代谢需要, 以肺循环和(或)体循环淤血, 器官、组织血液灌注不足的一系列临床综合症[25]。慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)作为多种心血管疾病发展的终末阶段及最主要的死亡原因, 其随着年龄的增长发病率及死亡率逐年上升, 据我国 2003 年抽样调查, 成人心衰患病率为 0.9%、发达国家心衰患病率为 1%~2%, 每年发病率为 0.5%~1%, 已经严重威胁着人类健康, 成为 21 世纪心血管领域的两大挑战之一, 心衰的发生发展是一个复杂的病理生理过程[26], 虽然心力衰竭的治疗已经有了很大的进展, 但是 CHF 发病机制尚未完全阐明且由于许多实验研究不能在人体上进行, 致使发生机制的研究及新的治疗方法进展缓慢[27], 建立与疾病状态下近似的动物模型, 从而探求 CHF 发病机制、病理改变并进一步寻求较有效的防治方法已显得尤为重要[28]。

一些流行病学和许多实验研究表明, 在高血压等血流动力学应激下, 代偿性心肌细胞导致心肌肥厚, 这是心衰最重要的病理特征, 进而导致细胞进行性丢失, 最终发展为心衰[29], 多种细胞死亡已被证明与细胞丢失有关, 如细胞凋亡、坏死和自噬, 铁死亡作为一种新的调节细胞死亡形式同样参与其中。心脏在一些病理情况下能导致铁的过度蓄积、活性氧的产生及膜脂的病理转变, 这都是构成铁死亡的重要因素[30]。研究表明, ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮再灌注治疗后的磁共振成像显示梗死区铁含量升高[31], 且梗死区的心肌铁是心肌梗死后左心室重构的危险因素; 糖尿病合并心衰患者存在心肌铁状态异常[32]; 阿霉素(Doxorubicin, DOX)所导致的心衰患者中, Fang [33]等研究发现阿霉素通过核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)来介导血红素加氧酶 1 (Hmox1)的上调, 进而导致心脏血红素降解并增加心脏中的游离铁, 随后心肌细胞由于沉积在线粒体中的铁超载, 通过芬顿反应[34]产生的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)使脂质过氧化物堆积从而产生铁死亡导致心力衰竭, DOX [6]还可以直接促进磷脂的氧化, 破坏心肌细胞的抗氧化系统, 尤其是对 GPX4 的破坏, 诱导心肌细胞铁死亡; 并且研究发现使用铁死亡抑制剂(Ferrostatin-1, Fer-1)和铁螯合剂右丙亚胺可显著减轻阿霉素导致的小鼠心脏损伤和心力衰竭[35], 并提高其存活率。这些研究均证明铁超载诱导的铁死亡和心脏细胞死亡之间存在着密切联系并且在心衰进展中起到了关键作用。因此, 铁死亡的抑制可减少心衰的发生, 提示铁死亡可作为心力衰竭治疗的潜在靶标, 可为临床治疗带来新的方向。

他汀类药物是心血管疾病患者的常用治疗药物。与此同时, 也有许多研究报道, 这类药物对改善非致死性心衰患者的死亡风险有令人满意的效果。心肌梗死后, 在出院时使用高强度他汀类药物可使低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)降低 50%的患者, 死亡率和主要心血管事件发生率明显降低[36]。过去, 通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (Hydroxy-Methyl-Glutaryl Coenzyme A, HMG-CoA)还原酶来降低胆固醇合成被认为是他汀类药物的主要机制[37]。此外, 这些药物还可以通过改善内皮功能、抑制全身或局部炎症、增强抵抗氧化应激的能力来实现抑制受损心脏不良重构的目的。Dong 等[38]通过使用异丙肾上腺素(Isoprenaline, ISO)建立心脏毒性, 新发现阿托伐他汀可以通过抑制铁吞噬介导的铁死亡来保护心脏免受 ISO 攻击, 使心脏组织中谷胱甘肽(Glutathione, GSH)水平和谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽比值显著升高, 脂质氧化终产物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平显著降低。阿托伐他汀钙通过显著抑制心脏重构、氧化应激和铁积累来改善 ISO 诱导的心功能障碍, 其对 ISO 损伤后的心功能和重构具有心脏保护作用[39]。因此, 通过使用阿托伐他汀钙控制铁稳态及减少 ROS 的产生可能是今后治疗和预防心力衰竭的新策略。

## 4. 总结与展望

随着铁死亡概念的提出, 研究者们在这个领域做了逐步深入的机制探讨。提出了铁死亡是铁依赖的脂质过氧化物生成的细胞程序性死亡方式, 在多种疾病的发生发展中发挥重要的作用。并且在不同的疾病中充当不同的角色, 铁死亡在肿瘤治疗中扮演抑制其生长, 增加抗肿瘤药物的活性的角色, 在心力衰竭疾病的发展过程存在着铁代谢紊乱、脂质过氧化物集聚、ROS 积累等铁死亡特征, 直接调控铁死亡可以影响心力衰竭等心血管疾病进程, 干预铁死亡过程可能是心衰治疗的新策略。因此铁死亡的提出既促进了疾病发生的病理生理机制研究, 同时为相关疾病治疗提供了新的靶点, 然而铁死亡对心血管疾病发展的影响程度仍不明确, 因铁死亡参与大量代谢途径及信号通路, 在总体上依旧难以明确其具体准确的机制或是多种机制之间的相互协调方式, 如铁死亡与自噬的相互作用机制; 其次是作用于细胞铁死亡过程的药物的开发, 目前只在肿瘤治疗方面已有了一定的研究, 但其他领域的研究则较少。且在不同的疾病中铁死亡的作用及机制可能存在差异, 这些都需要更深入的研究, 从而进一步明确铁死亡的发生机制将为临床的诊断和预防提供更充分的依据。因此, 深入研究铁死亡机制将为心血管疾病的预防和治疗带来新的光明。

## 基金项目

青海省科学技术厅应用基础研究计划(2023-ZJ-979Q); 2021 年度青海省昆仑英才高端创新创业领军人才项目。

## 参考文献

- [1] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [2] Hirschhorn, T. and Stockwell, B.R. (2019) The Development of the Concept of Ferroptosis. *Free Radical Biology & Medicine*, **133**, 130-143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>
- [3] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., *et al.* (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [4] Fuchs, Y. and Steller, H. (2011) Programmed Cell Death in Animal Development and Disease. *Cell*, **147**, 742-758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.033>
- [5] Yu, H., Guo, P., Xie, X., *et al.* (2017) Ferroptosis, a New Form of Cell Death, and Its Relationships with Tumourous Diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**, 648-657. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13008>
- [6] Hao, S., Liang, B., Huang, Q., *et al.* (2018) Metabolic Networks in Ferroptosis. *Oncology Letters*, **15**, 5405-5411. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8066>
- [7] DeHart, D.N., Fang, D., Heslop, K., *et al.* (2018) Opening of Voltage Dependent Anion Channels Promotes Reactive Oxygen Species Generation, Mitochondrial Dysfunction and Cell Death in Cancer Cells. *Biochemical Pharmacology*, **148**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.022>
- [8] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [9] Stoyanovsky, D.A., Tyurina, Y.Y., Shrivastava, I., *et al.* (2019) Iron Catalysis of Lipid Peroxidation in Ferroptosis: Regulated Enzymatic or Random Free Radical Reaction? *Free Radical Biology & Medicine*, **133**, 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.008>
- [10] Xie, Y., Hou, W., Song, X., *et al.* (2016) Ferroptosis: Process and Function. *Cell Death and Differentiation*, **23**, 369-379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- [11] Jiang, X., Stockwell, B.R. and Conrad, M. (2021) Ferroptosis: Mechanisms, Biology and Role in Disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **22**, 266-282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
- [12] Xu, T., Ding, W., Ji, X., *et al.* (2019) Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Its Role in Cancer Therapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 4900-4912. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14511>
- [13] Huang, C., Santofimia-Castaño, P., Liu, X., *et al.* (2021) NUPR1 Inhibitor ZZW-115 Induces Ferroptosis in a Mito-

- chondria-Dependent Manner. *Cell Death Discovery*, **7**, 269. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00662-2>
- [14] Wunderer, F., Traeger, L., Sigursslid, H.H., *et al.* (2020) The Role of Hepcidin and Iron Homeostasis in Atherosclerosis. *Pharmacological Research*, **153**, Article ID: 104664. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104664>
- [15] Anderson, G.J., Frazer, D.M. and McLaren, G.D. (2009) Iron Absorption and Metabolism. *Current Opinion in Gastroenterology*, **25**, 129-135. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32831ef1f7>
- [16] Kerins, M.J. and Ooi, A. (2018) The Roles of NRF2 in Modulating Cellular Iron Homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*, **29**, 1756-1773. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7176>
- [17] Yang, W.S. and Stockwell, B.R. (2016) Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends in Cell Biology*, **26**, 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>
- [18] Doll, S. and Conrad, M. (2017) Iron and Ferroptosis: A Still Ill-Defined Liaison. *IUBMB Life*, **69**, 423-434. <https://doi.org/10.1002/iub.1616>
- [19] Dowdle, W.E., Nyfeler, B., Nagel, J., *et al.* (2014) Selective VPS34 Inhibitor Blocks Autophagy and Uncovers a Role for NCOA4 in Ferritin Degradation and Iron Homeostasis *in Vivo*. *Nature Cell Biology*, **16**, 1069-1079. <https://doi.org/10.1038/ncb3053>
- [20] Liu, M.R., Zhu, W.T. and Pei, D.S. (2021) System Xc: A Key Regulatory Target of Ferroptosis in Cancer. *Investigational New Drugs*, **39**, 1123-1131. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01070-0>
- [21] Bridges, R., Lutgen, V., Lobner, D. and Baker, D.A. (2012) Thinking outside the Cleft to Understand Synaptic Activity: Contribution of the Cystine-Glutamate Antiporter (System xc-) to Normal and Pathological Glutamatergic Signaling. *Pharmacological Reviews*, **64**, 780-802. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003889>
- [22] Li, C., Deng, X., Xie, X., *et al.* (2018) Activation of Glutathione Peroxidase 4 as a Novel Anti-Inflammatory Strategy. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 1120. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01120>
- [23] Proneth, B. and Conrad, M. (2019) Ferroptosis and Necroinflammation, a Yet Poorly Explored Link. *Cell Death and Differentiation*, **26**, 14-24. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0173-9>
- [24] Chen, X., Xu, S., Zhao, C. and Liu, B. (2019) Role of TLR4/NADPH Oxidase 4 Pathway in Promoting Cell Death through Autophagy and Ferroptosis during Heart Failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **516**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.015>
- [25] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [26] Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2007) Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart (British Cardiac Society)*, **93**, 1137-1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- [27] Moe, G.W. and Marín-García, J. (2016) Role of Cell Death in the Progression of Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, **21**, 157-167. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9532-0>
- [28] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 吴兆苏, 李惠君, 顾东风, 杨跃进, 郑哲, 陈伟伟. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [29] 方学贤, 蔡昭贤, 王浩, 闵军霞, 王福梯. 铁过载及铁死亡在心脏疾病中的研究进展[J]. 科学通报, 2019, 64(Z2): 2974-2987.
- [30] Liu, B., Zhao, C., Li, H., *et al.* (2018) Puerarin Protects against Heart Failure Induced by Pressure Overload through Mitigation of Ferroptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **497**, 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.061>
- [31] Bulluck, H., Rosmini, S., Abdel-Gadir, A., *et al.* (2016) Residual Myocardial Iron Following Intramyocardial Hemorrhage during the Convalescent Phase of Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Adverse Left Ventricular Remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **9**, e004940. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004940>
- [32] Berdoukas, V., Coates, T.D. and Cabantchik, Z.I. (2015) Iron and Oxidative Stress in Cardiomyopathy in Thalassemia. *Free Radical Biology & Medicine*, **88**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.019>
- [33] Fang, X., Wang, H., Han, D., *et al.* (2019) Ferroptosis as a Target for Protection against Cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 2672-2680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821022116>
- [34] Yu, H., Yang, C., Jian, L., *et al.* (2019) Sulfasalazine-Induced Ferroptosis in Breast Cancer Cells Is Reduced by the Inhibitory Effect of Estrogen Receptor on the Transferrin Receptor. *Oncology Reports*, **42**, 826-838. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7189>
- [35] Li, S. and Huang, Y. (2022) Ferroptosis: An Iron-Dependent Cell Death form Linking Metabolism, Diseases, Immune Cell and Targeted Therapy. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, **24**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02669-8>

- 
- [36] Schubert, J., Lindahl, B., Melhus, H., *et al.* (2021) Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Statin Intensity in Myocardial Infarction Patients and Major Adverse Outcomes: A Swedish Nationwide Cohort Study. *European Heart Journal*, **42**, 243-252. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>
- [37] Katsiki, N., Doumas, M. and Mikhailidis, D.P. (2016) Lipids, Statins and Heart Failure: An Update. *Current Pharmaceutical Design*, **22**, 4796-4806. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701073452>
- [38] Ning, D., Yang, X., Wang, T., *et al.* (2021) Atorvastatin Treatment Ameliorates Cardiac Function and Remodeling Induced by Isoproterenol Attack through Mitigation of Ferroptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **574**, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.08.017>
- [39] Li, N., Wang, W., Zhou, H., *et al.* (2020) Ferritinophagy-Mediated Ferroptosis Is Involved in Sepsis-Induced Cardiac Injury. *Free Radical Biology & Medicine*, **160**, 303-318. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.009>