

中药调控铁死亡干预心肌缺血再灌注损伤作用机制研究进展

王嘉忆¹, 郇巴拉拉胡³, 鲁文杰³, 高日哈³, 青 玉^{1,2}, 银 龙^{1,2*}, 娜 拉^{1,2*}
(1. 内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽 028000; 2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 028000; 3. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古 通辽 028000)

摘要: 心肌缺血再灌注损伤是心血管疾病治疗中的重要临床问题, 常见于急性心肌梗死溶栓、经皮冠状动脉介入治疗、心脏搭桥手术等血运重建后, 其病理机制复杂, 目前仍缺乏特异性的治疗措施。铁死亡是一种依赖铁和活性氧的程序性细胞死亡, 它作为心肌缺血再灌注损伤机制研究和治疗的新靶点, 在其病理进程中发挥关键作用。近年来, 中药通过调控铁死亡相关信号通路干预心肌缺血再灌注损伤已成为研究热点, 其活性成分通过多靶点抑制脂质过氧化和铁积累, 而复方发挥协同调节功能。本文综述铁死亡的发生机制、铁死亡与心肌缺血再灌注损伤的关系、上述药物的作用通路研究进展, 同时探讨了中药治疗心肌缺血再灌注损伤的优势与不足, 以期对相关治疗提供新思路, 也为其他心血管疾病的防治开辟新的途径。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 心肌缺血再灌注损伤; 铁死亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)01-0161-08
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.023

急性心肌梗死是由冠状动脉急性缺血缺氧导致的心肌坏死性疾病, 属于临床常见危重症之一, 我国患者死亡率呈持续上升态势, 严重威胁健康^[1]。溶栓或经皮冠状动脉介入恢复血流 (即再灌注) 是挽救心肌缺血的必要措施, 但再灌注可诱发心肌缺血再灌注损伤, 即血流恢复后反而加重的心肌组织损伤^[2]。研究表明, 心肌缺血再灌注损伤的发病机制涉及钙离子稳态失衡、炎症细胞被激活、氧化应激加剧、线粒体能量代谢障碍等多方面因素, 但其分子机制仍有待进一步研究^[3]。

铁死亡已被明确为心肌缺血再灌注损伤的重要发病机制, 与氧化应激反应存在显著病理关联^[4]。研究发现, 中药在疾病发展过程中显示出良好的干预能力, 其活性成分可通过调控相关信号通路、清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、减少脂质过氧化等关键致病因素, 从而有效调控铁死亡过程; 复方凭借其“多成分-多靶点-多信号通路”的协同作用, 在减轻心肌缺血再灌注损伤方面表现出更显著的效果^[5]。本文将中药活性成分、复方调控铁死亡防治心肌缺血再灌注损伤的研究现状进行

综述, 以期为其进一步研究提供参考。

1 铁死亡的发生机制

铁死亡是 2012 年被正式命名的一种新型细胞死亡方式, 以氧化还原失衡引起的铁依赖性脂质过氧化物积累为主要特征^[6]。近年来, 铁死亡参与肿瘤、肾脏疾病、神经退行性病变、心血管疾病等病理过程, 受到了广泛关注^[7]。铁死亡发生发展与铁代谢紊乱、抗氧化系统失衡、脂质过氧化、电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC) 等因素密切相关^[8]。

1.1 铁代谢紊乱 维持铁代谢稳态是人体赖以生存的必要条件, 该调控系统通过铁的吸收、利用、储存、排泄等多个环节的动态平衡来实现。Fe²⁺和 Fe³⁺是铁离子于机体内的存在形式, 前者是血红蛋白和肌红蛋白的核心成分, 负责结合氧气输送全身, 其过多会通过芬顿反应产生大量活性氧自由基, 从而引发氧化应激反应^[9], 通常情况下, 它氧化成后者以维持内环境的稳态; 游离的后者在体内中被前列腺六跨膜上皮抗原-3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3) 还原为前

收稿日期: 2025-08-25
基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金青年基金 (2022LHQN08004); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (202202263); 内蒙古民族大学科学研究项目 (NMDYB20077)
作者简介: 王嘉忆 (1999—), 女, 硕士在读, 从事中西医结合内科研究。E-mail: 2816386730@qq.com
* 通信作者: 银 龙 (1982—), 男 (蒙古族), 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事蒙医内科临床研究。E-mail: yinlong0721@163.com
娜 拉 (1988—), 女 (蒙古族), 硕士, 主治医师, 从事老年病康复临床教学研究。E-mail: mdlynala@126.com

者,在二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter, DMT1) 的介导下释放到细胞质不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 里。LIP 与铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 和铁蛋白重链-1 (ferritin heavy chain 1, FTH-1) 结合产生血红素和铁硫团, 剩余的铁由铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 催化 Fe^{2+} 为 Fe^{3+} , 后者再通过转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor protein 1, TFR1) 与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合^[10-11]。血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 是一种重要的细胞保护酶, 它通过介导 FPN1 释放 Fe^{2+} 回到循环中, 其表达若受到抑制, 会导致铁蓄积, 进而引发脂质过氧化, 最终诱导细胞发生铁死亡^[12]。

1.2 抗氧化系统失衡 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体 (cystine/glutamate antiporter, System Xc⁻) 是位于哺乳动物细胞质膜上的一种重要的跨膜转运蛋白, 为由轻链溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和重链溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 组成的异源二聚体结构, 主要通过 SLC7A11 发挥作用^[13]。System Xc⁻ 以 1 : 1 的比例将细胞外的胱氨酸和细胞内的谷氨酸进行交换, 一旦前者进入细胞内会进一步被转化为半胱氨酸, 受三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的介导合成谷胱甘肽 (glutathione, GSH)^[14]。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是一种 GSH 依赖性酶, 将 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG), 可清除细胞呼吸和代谢过程中产生的过量过氧化物和羟基自由基, 当其缺失或受抑制时, 主要形态学表现为线粒体异常, 包括线粒体体积减少、线粒体嵴溶解、线粒体膜密度增加和破裂^[15]。线粒体内膜是 ATP 合成的主要场所, 线粒体损伤会直接导致 GSH 水平降低, 后者又是保持 GPX4 抗氧化功能的关键因素, 所以当 System Xc⁻ 失去平衡, 不能生成足够 GSH 时 GPX4 会失去活性, 合成 GSSG 能力降低, 最终导致 ROS 爆发和脂质过氧化反应。因此, GPX4 在调控氧化还原系统方面起着不可替代的作用, 是铁死亡的核心调节因子^[16]。

1.3 脂质过氧化 在铁死亡过程中, 脂质过氧化发挥关键作用, 其核心特征为脂质过氧化物累积。该过程始于细胞膜中的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 在长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family

member 4, ACSL4) 催化下发生酰化, 生成 PUFA 酰基辅酶 A (polyunsaturated fatty acyl-CoA, PUFA-CoA), 随后在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 作用下, PUFA-CoA 与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 结合形成多不饱和和脂肪酸-磷脂酰乙醇胺 (polyunsaturated fatty acid-phosphatidylethanolamine, PUFA-PE), 而 ROS 的产生正依赖于后者^[17]。在此代谢信号通路中, ACSL4 与脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 是 PUFA-PE 生成的 2 个关键调控点, 前者在上游介导游离 PUFA 向 PUFA-CoA 的转化, 后者在下游催化已形成的 PUFA-PE 发生过氧化反应, 当两者活性升高时 PUFA-PE 合成增加, 进而促进 ROS 生成和脂质过氧化物积累^[18]。因此, 通过降低 ACSL4、LOX 活性可实现铁死亡的双重抑制。

1.4 VDAC 依赖的信号通路 VDAC 是一类位于线粒体外膜的通道蛋白, 包含 VDAC1、VDAC2、VDAC3, 主要负责介导离子和代谢产物的跨膜转运。在能量代谢方面, VDAC 调控线粒体 ATP 输出, 而 GPX4 的活性依赖于 GSH 合成, 该过程需要 ATP 供能, 因此 VDAC 功能障碍可能通过 ATP 供应不足间接削弱 GPX4 活性, 最终导致 ROS 过量积累^[19]。

铁死亡诱导剂 Erastin 作为典型代表, 其作用机制与 VDAC 密切相关。Erastin 通过特异性激活 VDAC 来改变线粒体外膜通透性, 促使铁离子和 ROS 释放, 进而触发铁死亡^[20]。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 可通过磷酸化修饰增强 VDAC 信号通路活性^[21]。张艳琳等^[21]研究显示, 电针预处理通过激活 AMPK 和核转录因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 信号通路来抑制 VDAC1 过度活化, 从而减轻铁死亡介导的心肌缺血再灌注损伤。另外, 当使用 AMPK 或 Nrf2 抑制剂时, VDAC1 表达升高, 导致心肌梗死面积扩大及线粒体损伤加重。综上所述, VDAC 是影响铁死亡的重要信号通路。见图 1。

2 铁死亡与心肌缺血再灌注损伤

在心肌缺血再灌注损伤过程中, 心肌组织缺血缺氧导致细胞内抗氧化系统失衡。再灌注阶段铁稳态紊乱, 过量 Fe^{2+} 通过芬顿反应产生大量 ROS, 进一步加剧脂质过氧化, 最终诱导铁死亡发生^[9]。

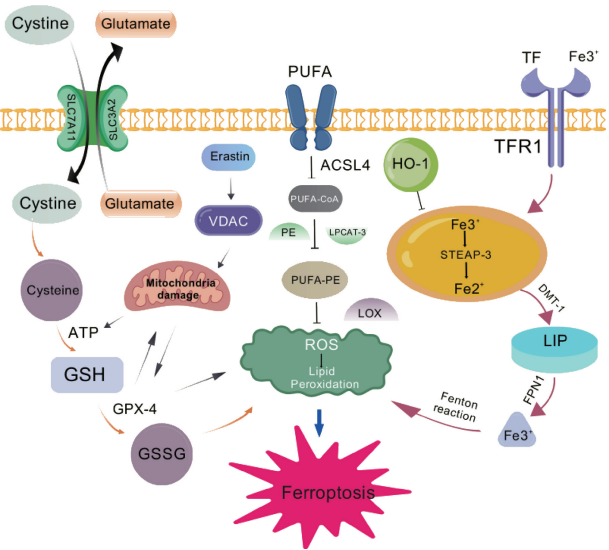


图 1 铁死亡发生机制

Fang 等^[22]首次证实，铁死亡是心肌缺血再灌注损伤的核心病理机制，并确立 System Xc⁻-GPX4 轴为关键调控靶点。由于铁死亡具有区别于传统细胞死亡形式的独特机制，其在心肌缺血再灌注损伤治疗中的靶向价值日益凸显。

铁死亡与心肌缺血再灌注损伤期间的氧化应激密切相关。在再灌注阶段，氧的重新引入会导致 ROS 的急剧蓄积，这些 ROS 通过引发脂质过氧化反应触发铁死亡。Bulluck 等^[23]对 40 例经再灌注治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者进行磁共振成像，发现梗死区域存在显著铁沉积。动物实验证实，小鼠心肌缺血 30 min 后铁蛋白沿瘢痕区大量积聚^[24]。干预研究表明，铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 能提高缺血再灌注损伤心肌细胞的存活率^[25]。在心肌缺血再灌注损伤大鼠中，铁螯合剂可改善心肌损伤症状^[16]，其中临床常用的去铁胺通过与铁离子结合形成复合物，经尿液或胆汁途径排出体外，从而降低体内铁负荷，抑制铁死亡^[26]。综上所述，靶向抑制铁死亡信号通路可有效保护心肌细胞，为心肌缺血再灌注损伤的防治提供了新的治疗策略。

3 铁死亡相关信号通路干预心肌缺血再灌注损伤

Nrf2 和 ACSL4 是调控心肌缺血再灌注损伤的 2 个关键靶点，前者通过激活抗氧化应激信号通路发挥心肌保护作用^[27]，而后者通过促进脂质过氧化加剧铁死亡进程^[17]。

3.1 Nrf2 介导的抗氧化信号通路 Nrf2 是一种重要的转录因子，主要调控细胞的抗氧化应激反应，在心血管疾病中发挥关键保护作用，它被激活后改善身体的氧化应激状态，可减轻心肌缺血再灌注损

伤引起的心肌损伤^[27]。研究发现，将 Nrf2 基因敲除后，心肌缺血再灌注损伤小鼠的心肌梗死面积扩大，并伴随心脏收缩功能进一步受损，可能与 Nrf2 缺失导致的抗氧化防御系统崩溃密切相关^[28]。

3.1.1 Nrf2/System Xc⁻/GPX4 信号通路 System Xc⁻主要通过 SLC7A11 发挥作用，而 SLC7A11 和铁蛋白是受 Nrf2 调控的重要靶基因，Nrf2 的核移位能升高 SLC7A11、铁蛋白表达和 GPX4 活性，减少 ROS 产生，减轻脂质过氧化和铁离子蓄积^[29]，使得 Nrf2/System Xc⁻/GPX4 信号通路在维持氧化还原状态中发挥着重要作用，进而抑制铁死亡发生。研究表明，缺血再灌注会导致小鼠细胞内 Nrf2、GPX4 表达降低，可能是在糖尿病状态下 Nrf2 表达降低，引起 GPX4 大量消耗，最终抗氧化系统失调，细胞死亡^[30]。

3.1.2 Nrf2/HO-1 信号通路 HO-1 是一种血红素限速酶，在血红素降解和代谢中起着至关重要的作用，它是 Nrf2 的下游因子，Nrf2 的激活和转录会影响其表达。Nrf2/HO-1 作为氧化应激反应中不可或缺的信号通路，参与抗炎、抗氧化、抑制铁死亡等过程，能有效保护心肌细胞，是干预心肌缺血再灌注损伤的重要靶点之一^[31]。

3.2 ACSL4 介导的脂质过氧化 ACSL4 是铁死亡的关键代谢酶，通过调控脂质代谢参与细胞死亡信号的执行，可视为铁死亡信号网络中的关键效应分子。研究发现，ACSL4 在心肌损伤后会通过促进铁死亡加剧心肌缺血再灌注损伤^[32]，故它是调控铁死亡对抗心肌缺血再灌注损伤的重要因子，受上游信号通路调控，如 Nrf2、GPX4。

3.2.1 ACSL4/Nrf2 信号通路 Nrf2 是调控氧化应激应答的核心转录因子，通过激活抗氧化基因和调控铁代谢相关蛋白维持细胞内铁稳态。研究表明，Nrf2 可直接抑制 ACSL4 表达，减少 PUFA 的脂质过氧化，从而阻断铁死亡进程。Nrf2/ACSL4 调控轴不仅维持细胞氧化还原平衡，还为缺血再灌注损伤等疾病的治疗提供了新靶点^[31]。

3.2.2 ACSL4/GPX4 信号通路 GPX4 和 ACSL4 是调控铁死亡的关键分子，两者功能相互拮抗，共同维持细胞氧化还原稳态与脂质代谢平衡，构成调控铁死亡的双向核心轴。GPX4 通过还原脂质过氧化物抑制铁死亡，而 ACSL4 促进 PUFA 酯化，为脂质过氧化提供底物^[18]，这一双向核心轴的失衡将直接导致铁死亡的发生，在缺血再灌注损伤中发挥关键作用。

4 中药调控铁死亡干预心肌缺血再灌注损伤

从中医角度分析，心肌缺血再灌注损伤的病理机制可溯源至《黄帝内经》“气血相关”的核心理论，认为本病病机特点为本虚标实、虚实夹杂，其中本虚以心气亏虚、心阳不振为主，标实则以瘀血、痰浊等病理产物为表现。在经络理论中，经脉主司气机运行，络脉主导血液输布，若瘀血阻滞、经络不畅，则血行涩滞而成瘀，气机郁滞、瘀血内停、寒邪凝滞、痰湿困阻等病理因素皆可痹阻心脉，脉络不通则引发胸痹心痛。基于此，中药遵循“攻补兼施”的原则，通过益心气、升心阳以治本，活血通络、泄浊祛痰以治标，从而发挥整体调节作用^[33]。现代研究表明，中药活性成分（如丹参酮Ⅱ_A、黄芪甲苷等）具有明确的铁死亡抑制作

用，而复方可通过多成分、多靶点的协同作用调控铁死亡关键信号通路^[5]。

中药活性成分及复方在调控铁死亡防治心肌缺血再灌注损伤方面展现出显著潜力，其作用机制主要涉及 GPX4、SLC7A11、ACSL4 等关键铁死亡调控信号通路的调节，能有效减轻心肌细胞的氧化应激损伤和脂质过氧化反应^[10]，这些发现不仅为阐释中药防治心肌缺血再灌注损伤的现代科学内涵提供了新视角，更为研发靶向铁死亡的新型心血管保护药物开辟了新途径。本文总结了近年来具有铁死亡调控作用的中药活性成分及复方的研究进展，见表 1~2，中药及信号通路防治心肌缺血再灌注损伤机制见图 2。

表 1 中药活性成分调控铁死亡干预心肌缺血再灌注损伤作用机制

名称	来源植物或中药	用药剂量	研究对象	作用机制	文献
黄柏酮	黄柏、白鲜皮等	6 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2/HO-1/GPX4/SLC7A11 信号通路	[34]
阿魏酸	当归	100 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	升高 AMPKa2 表达	[35]
白藜芦醇	葡萄、虎杖、桑葚等	50 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠、H9c2 细胞氧糖剥夺/复氧模型	升高 GPX4、FTH1 表达	[36]
氧化白藜芦醇	桑科植物	—	H9c2 细胞缺氧/复氧模型	激活 Nrf2 介导的抗氧化信号通路	[37]
柚皮素	柑橘类水果	50 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠、H9c2 细胞缺氧/复氧模型	激活 Nrf2/System Xc ⁻ /GPX4 信号通路	[38]
黄芩苷	黄芩根	200 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠、H9c2 细胞氧糖剥夺/复氧模型	抑制 ACSL4 表达	[39]
矢车菊素-3-葡萄糖苷	紫红色蔬菜水果	20 mg/kg	H9c2 细胞氧糖剥夺/复氧模型	降低 TTR1 表达，升高 FTH1、GPX4 表达	[40]
黄腐酚	啤酒花	—	Langendorff 装置制备心肌缺血再灌注损伤模型、H9c2 细胞缺氧/复氧模型	降低 ACSL4，升高 GPX4 表达	[41]
葛根素	葛根	—	心肌缺血再灌注损伤大鼠、H9c2 细胞氧糖剥夺/复氧模型	升高 GPX4 蛋白表达	[42]
白皮杉醇	白葡萄、红葡萄、百香果等	20 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤小鼠	激活 Nrf2 介导的抗氧化信号通路	[43]
龙牙楸木总皂苷	龙牙楸木	0.1 μg/mL	H9c2 细胞缺氧/复氧模型	激活 AMPK/Nrf2 信号信号通路	[44]
芦荟苷	芦荟	20 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2/HO-1 信号通路	[45]
茯苓酸	茯苓	60 μg/mL	H9c2 细胞氧糖剥夺/复氧模型	激活 AMPK 介导的抗氧化信号通路	[46]
人参皂苷 Re	人参	150 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠、过氧化氢诱导损伤的 H9c2 细胞	激活 miR-144-3p/SLC7A11 信号通路	[47]
丹参素 B	丹参	20 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠、H9c2 细胞缺氧/复氧模型	抑制 MAPK 信号通路	[48]
异甘草素	甘草	25 μmol/L	心肌缺血再灌注损伤小鼠	激活 Nrf2/HO-1/SLC7A11/GPX4 信号通路	[49]
金丝桃素	贯叶连翘	0.5 mg/ kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路	[50]
川芎多糖	川芎	100 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路	[51]
丹参酮Ⅱ _A	丹参	30 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2 介导的抗氧化信号通路	[52]
汉黄芩苷	黄芩	40 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2/HO-1 信号通路	[53]
芍药苷	赤芍	60 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2 介导的抗氧化信号通路	[54]
毛蕊异黄酮	黄芪	0.1 μmol/L	Langendorff 装置制备心肌缺血再灌注损伤模型	激活 Nrf2/HO-1 信号通路	[55]
银杏内酯	银杏叶	4 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2/HO-1 信号通路	[56]
大黄素	大黄	40 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路	[57]
芒柄花素	黄芪、狼麻	20 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	升高 Akt/Nrf2/HO-1 信号通路表达	[58]

续表 1

名称	来源植物或中药	用药剂量	研究对象	作用机制	文献
秋水仙碱	秋水仙	0. 4 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤小鼠	激活 AMPK 介导抗氧化信号通路	[59]
山楂有机酸	山楂	25 μg/mL	Langendorff 装置制备心肌缺血再灌注损伤模型	激活 PI3K/Akt/MAPK 信号通路	[60]
槲皮素	葡萄柚、洋葱、浆果等	50 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	抑制 NF-κB 信号通路	[61]

表 2 中药复方调控铁死亡干预心肌缺血再灌注损伤作用机制

名称	组成	用药剂量	研究模型	作用机制	文献
麝香通心滴丸	人工麝香、蟾酥、熊胆粉、丹参、人工牛黄、冰片、人参茎叶总皂苷	1. 62 mg/kg	H9c2 细胞缺氧/复氧模型	抑制 HIF-1α/HO-1 信号通路过表达	[62]
肝治心组方	红参、当归、丹参、醋柴胡、姜黄、郁金、芥子、九香虫	6. 3 g/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 SLC7A11/GPX4 信号通路	[63]
肝治心组方	红参、当归、丹参、柴胡、姜黄、郁金、白芥子、九香虫	6. 3 g/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	升高 Nrf2 表达,降低 ACSL4 表达	[64]
肝治心组方	红参、当归、丹参、柴胡、姜黄、郁金、白芥子、九香虫	26. 6 g/kg	H9c2 细胞缺氧/复氧模型	激活 Nrf2/HO-1 信号通路	[65]
丹参通络解毒汤	丹参、玄参、当归、栀子、黄连、黄芪	15. 21 g/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2/GPX4 信号通路	[66]
桂枝通络片	桂枝、毛冬青、海藻	1. 03 g/kg	心肌缺血再灌注损伤小鼠	激活 PI3K/Akt 信号通路	[67]
加味丹参饮	黄芪、丹参、赤芍、川芎、红花、当归、檀香、生地黄	10 mL/kg	心肌缺血再灌注损伤家兔	激活 Nrf2 信号通路	[68]
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	3. 2 g/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	升高 FTH1、PPARα 表达,降低 ACSL4 表达	[69]
柴胡三参胶囊	柴胡、黄连、法半夏、丹参、苦参、党参、青蒿、甘草	0. 432 g/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	抑制 MLK3/JNK/p53 信号通路	[70]
生脉注射液	人参、麦冬、五味子	9 mL/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	激活 Nrf2/GPX4 信号通路	[71]
蛭龙活血通瘀胶囊	黄芪、水蛭、地龙、大血藤和桂枝等	6. 24 g/kg	心肌缺血再灌注损伤小鼠	激活 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路	[72]
瓜蒌薤白半夏汤	瓜蒌、薤白、半夏	4. 05 g/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路	[73]
蒙药绍沙-7 味丸	广枣、丁香、沉香、肉豆蔻、广木香、阿魏、兔心	800 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	抑制 NF-κB 信号通路	[74]
参附注射液	红参、黑附片	10 mg/kg	心肌缺血再灌注损伤大鼠	抑制 NF-κB 信号通路	[75]

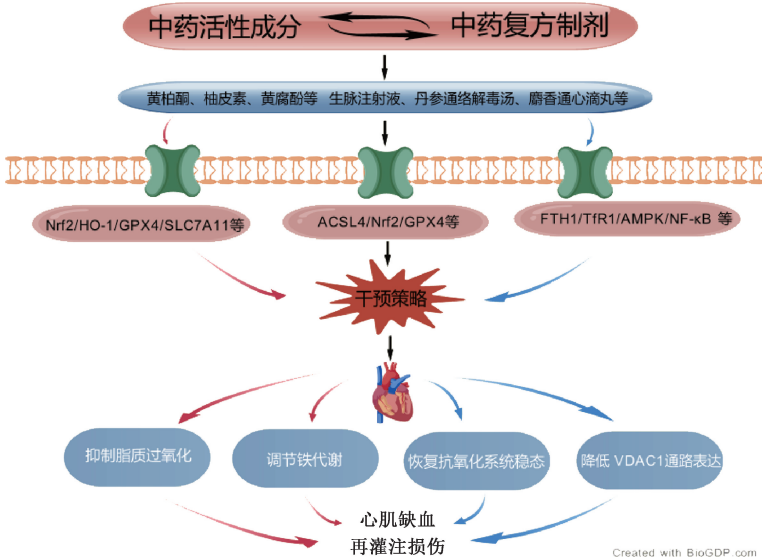


图 2 中药及相关信号通路防治心肌缺血再灌注损伤机制

5 结语与展望

越来越多的证据表明，铁死亡在心肌缺血再灌注损伤发生发展中扮演着关键角色，这一结论已在动物模型和细胞实验中得到了验证。本文从铁代谢失衡、氧化还原系统紊乱、脂质过氧化等方面证明

了铁死亡参与心肌缺血再灌注损伤的发生发展，通过使用铁死亡化学抑制剂或基因编辑技术调控铁死亡相关基因，均能减轻心肌缺血再灌注损伤，提示靶向铁死亡可能是防治心肌缺血再灌注损伤的新策略。然而，目前对调控铁死亡防治心肌缺血再灌注

损伤的研究仍有许多不足之处：第一，相关机制研究的深度与特异性不足，铁死亡不同分期的定义、特点和应对措施还尚未得到明确解释；铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的调控涉及多条信号通路，但这些信号通路的交互作用和优先级尚未完全阐明，如丹参通络解毒汤通过 Nrf2/GPX4 信号通路抑制铁死亡，而芦荟苷调控依赖于 Nrf2/HO-1 信号通路，可能导致信号通路冗余或冲突，增加了靶点选择的不确定性；组织特异性研究匮乏，心肌组织中的细胞类型多样性（如心肌细胞、成纤维细胞）对铁死亡的敏感性可能存在差异，但当前研究主要聚焦于心肌细胞层面，免疫细胞与铁死亡的交叉作用未获深入研究，限制了整体病理机制的全面解析；第二，临床转化证据不足，目前的研究聚焦在体内、离体动物或细胞实验上，虽然取得了一些成就，但这些结果可能无法直接外推至人类患者，而且缺乏药动学 and 安全性数据，阻碍了其临床转化，亟需开展大规模人体临床试验或进行长期临床效果验证；第三，干预策略在安全性方面存在不足，现有铁死亡抑制剂（如 Ferrostatin-1、Liproxstatin-1）存在半衰期短、生物利用度低、心脏靶向性差等问题^[76]，也可能存在药理作用机制不明、安全剂量范围不定、潜在不良反应不详等缺陷，尚需通过深入的动物实验研究和临床试验来明确。

研究表明，铁死亡通过铁代谢紊乱、脂质过氧化、抗氧化防御系统紊乱以及 VDAC 介导的线粒体调控异常等机制，促进心肌缺血再灌注损伤病理进程，而中药活性成分及复方通过“多成分-多靶点”协同作用，动态调控 Nrf2、GPX4、ACSL4 等关键靶点及相关信号通路，从而恢复氧化还原稳态并抑制铁死亡。本文为临床防治心肌缺血再灌注损伤提供了潜在干预策略。

参考文献：

[1]

周唯敏, 万 兵. 硫酸氢氯吡格雷对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊介入术后患者心功能、血管内皮功能和血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(12): 2474-2477.

[2]

Jia X J, Shao W, Tian S Q. Berberine alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory response and oxidative stress: the key function of miR-26b-5p-mediated PTGS2/MAPK signal transduction[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 652-663.

[3]

张钟月, 周树宏, 高 倩, 等. 蒙药吉如很古日古木-7 和广枣三味汤对心肌缺血再灌注小鼠的保护作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2025, 27(8): 2331-2339.

[4]

Sparvero L J, Tian H, Amoscato A A, *et al.* Direct mapping

of phospholipid ferroptotic death signals in cells and tissues by gas cluster ion beam secondary ion mass spectrometry (GCIB-SIMS) [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(21): 11784-11788.

[5]

林鹏展, 田 菲, 张 林, 等. 中医药干预铁死亡机制的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(2): 318-322.

[6]

左建月, 宋朝功, 麻京豫, 等. 从铁死亡探讨中医药干预心肌缺血再灌注损伤的机制[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 142-147.

[7]

Angeli J P F, Shah R, Pratt D A, *et al.* Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(5): 489-498.

[8]

刘思齐, 杨正飞. 铁死亡: 心肌缺血再灌注损伤分子机制和药物治疗研究新靶点[J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2022, 43(5): 712-719.

[9]

Ravingerová T, Kindernay L, Barteková M, *et al.* The molecular mechanisms of iron metabolism and its role in cardiac dysfunction and cardioprotection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7889.

[10]

龚玉栓, 王新强, 王 倩, 等. 铁死亡在心肌缺血再灌注损伤的作用机制及中医药研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(22): 3333-3337.

[11]

Dutt S, Hamza I, Bartnikas T B. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*, 2022, 42: 311-335.

[12]

吴 旦, 周嘉彬, 钱玲玲, 等. 核转录因子红细胞 2 相关因子 2 在糖尿病心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2024, 44(9): 1305-1309.

[13]

Gallagher M. The system xc-cystine/glutamate antiporter: an exciting target for antiepileptogenic therapy? [J]. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(1): 39-42.

[14]

Wang L Y, Liu Y C, Du T T, *et al.* ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675.

[15]

Jin B, Zhang Z M, Zhang Y, *et al.* Ferroptosis and myocardial ischemia-reperfusion: mechanistic insights and new therapeutic perspectives[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1482986.

[16]

Tang D L, Chen X, Kang R, *et al.* Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.

[17]

Sha W X, Hu F, Xi Y, *et al.* Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612.

[18]

Feng H Z, Stockwell B R. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203.

[19]

Lemasters J J. Evolution of voltage-dependent anion channel function: From molecular sieve to governor to actuator of ferroptosis[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 303.

[20]

Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, *et al.* Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34):

166

E4966-E4975.

[21] 张艳琳, 吴 松, 陈 松, 等. “标本配穴”电针预处理调控心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞线粒体动力学机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(5): 584-592.

[22] Fang X X, Wang H, Han D, *et al.* Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2672-2680.

[23] Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, *et al.* Residual myocardial iron following intramyocardial hemorrhage during the convalescent phase of reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction and adverse left ventricular remodeling[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(10): e004940.

[24] 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.

[25] Jin T, He Q, Cheng C, *et al.* UAMC-3203 or/and deferoxamine improve post-resuscitation myocardial dysfunction through suppressing ferroptosis in a rat model of cardiac arrest[J]. *Shock*, 2022, 57(3): 344-350.

[26] Paraskevaidis I A, Iliodromitis E K, Vlahakos D, *et al.* Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(3): 263-270.

[27] Zhang X Y, Yu Y H, Lei H Y, *et al.* The Nrf-2/HO-1 signaling axis: a ray of hope in cardiovascular diseases[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 5695723.

[28] Wang Z R, Yao M R, Jiang L Y, *et al.* Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3 β /Nrf2 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113572.

[29] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.

[30] Tian H, Xiong Y H, Zhang Y, *et al.* Activation of NRF2/FPN1 pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats by regulating iron homeostasis and ferroptosis[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 27(2): 149-164.

[31] 刘 超, 贺哲淳, 廖 菁. 中医药基于Nrf2干预心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中医药信息, 2025, 42(4): 65-76.

[32] Fu D L, Gao T, Liu M R, *et al.* LncRNA TUG1 aggravates cardiomyocyte apoptosis and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(12): 1261-1272.

[33] 曹 蛟, 张杼惠, 刘建和. 从中医“阳气亏虚, 痰瘀内阻”理论探讨中医药防治心肌缺血再灌注损伤的机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(2): 510-515.

[34] 范志能, 周厚清. 黄柏酮通过调控铁死亡途径对心肌缺血/再灌注大鼠心肌损伤的保护作用研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(17): 1932-1938.

[35] Liu X L, Qi K, Gong Y, *et al.* Ferulic acid alleviates myocardial ischemia reperfusion injury via upregulating AMPK α 2 expression-mediated ferroptosis depression[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 79(4): 489-500.

[36] Li T, Tan Y, Ouyang S, *et al.* Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis[J]. *Gene*, 2022, 808: 145968.

[37] 颜玉琴, 朱芸峰, 戴彩娟, 等. 氧化白藜芦醇通过核因子E2相关因子2信号通路缓解心肌缺血再灌注损伤[J]. 心脑血管病防治, 2024, 24(6): 8-12.

[38] Xu S J, Wu B X, Zhong B Y, *et al.* Naringenin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2) /System xc- /glutathione peroxidase 4 (GPX4) axis to inhibit ferroptosis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10924-10934.

[39] Fan Z Y, Cai L L, Wang S N, *et al.* Baicalin prevents myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ACSL4 mediated ferroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 628988.

[40] Shan X, Lv Z Y, Yin M J, *et al.* The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8880141.

[41] Lin J H, Yang K T, Lee W S, *et al.* Xanthohumol protects the rat myocardium against ischemia/reperfusion injury-induced ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9523491.

[42] Ding Y, Li W H, Peng S, *et al.* Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(4): 524-532.

[43] 赵天昊. 白皮杉醇通过Nrf-2信号介导铁代谢抑制铁死亡保护心肌缺血/再灌注损伤[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.

[44] 周云洁, 常红波, 王新洲. 龙牙楸木总皂苷通过调控AMPK/Nrf2信号抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞铁死亡[J]. 中药材, 2023, 46(12): 3091-3096.

[45] 王 哲. 芦荟苷在心肌缺血再灌注损伤中的保护作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.

[46] Liu D M, Ding J R, Li Z Z, *et al.* Pachymic acid (PA) inhibits ferroptosis of cardiomyocytes via activation of the AMPK in mice with ischemia/reperfusion-induced myocardial injury[J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(1): 46-59.

[47] Ye J, Lyu T J, Li L Y, *et al.* Ginsenoside Re attenuates myocardial ischemia/reperfusion induced ferroptosis via miR-144-3p/SLC7A11[J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154681.

[48] Xu X J, Mao C H, Zhang C B, *et al.* Salvianolic acid B inhibits ferroptosis and apoptosis during myocardial ischemia/reperfusion injury via decreasing the ubiquitin-proteasome degradation of GPX4 and the ROS-JNK/MAPK pathways[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4117.

[49] Yao D S, Bao L X, Wang S C, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating the Nrf2/HO-1/SLC7a11/GPX4 axis in mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 221: 1-12.

[50] 李慧慧, 古丽妮孜尔·安外尔, 高晓峰, 等. 金丝桃素通过

调控 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(10): 1882-1890.

[51] 赵威瑾, 卫 雷, 李 畅, 等. 川芎多糖通过 AMPK/Nrf2 信号通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(3): 348-352.

[52] 汤世民, 吴咏梅, 周雨亭, 等. 丹参酮 II A 对心肌缺血再灌注损伤大鼠氧化应激的保护作用[J]. 中国医药导报, 2017, 14(4): 8-11.

[53] 李冰冰, 于海波. 汉黄芩苷通过调节 Nrf2/HO-1 通路对大鼠心肌缺血再灌注 (I/R) 损伤的保护作用[J]. 广东化工, 2021, 48(7): 37-40.

[54] 刘庆亮, 杨自生, 曹保江. 芍药苷预处理对大鼠心肌缺血-再灌注损伤氧化应激的保护作用及对 Nrf-2/TXNIP/NLRP-3 信号通路的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(3): 352-356.

[55] 李春洁, 邢晓雪, 周正灿, 等. 毛蕊异黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用机制研究[J]. 天津中医药, 2017, 34(5): 341-344.

[56] 刘永强, 刘 辉, 韩培立, 等. 银杏内酯通过抗炎和抗氧化保护缺血再灌注导致的大鼠心肌损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(4): 241-249.

[57] 崔勤涛, 王俊华, 刘晓晨, 等. 大黄素激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(6): 894-900.

[58] 卢迎宏, 王 丹, 井海云, 等. 芒柄花素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1147-1151.

[59] 陈国栋, 罗素新. 秋水仙碱通过激活 AMPK 减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(2): 226-235.

[60] 权赫秀, 龚 铭, 罗 涛, 等. 山楂有机酸通过 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路保护心肌缺血再灌注损伤的缺血后适应作用[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(7): 42-48.

[61] 何亚磊, 蔡叶锐, 魏 引, 等. 基于 NF- κ B 通路研究槲皮素对心肌缺血再灌注损伤大鼠的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1491-1496.

[62] 廖飞飞, 杨文文, 路爱梅, 等. 麝香通心滴丸调控 HIF-1 α /HO-1 通路抑制铁死亡缓解心肌缺血再灌注损伤研究[J]. 陕西中医, 2025, 46(2): 147-152; 158.

[63] 谢丽华, 何 飘, 邱华安, 等. 从肝治心组方调控 SLC7A11/GPX4 介导的铁死亡对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12): 135-141.

[64] 陈 亚, 曾 阳, 何 飘, 等. 基于“心痛治肝”理论探讨从肝治心方调控心肌缺血再灌注损伤中铁死亡的机制[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(8): 999-1006.

[65] 何 飘, 朴美虹, 谢丽华, 等. 从肝治心组方通过 Nrf2/HO-1 通路对缺氧/复氧损伤 H9c2 心肌细胞铁死亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(1): 16-23.

[66] 李彩云, 刘泳钊, 颜梦凡, 等. 丹参通络解毒汤调控 Nrf2-GPX4 介导的铁死亡途径对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(12): 2719-2724.

[67] 张靖悦, 姚美丹, 庞淑瑾, 等. 桂枝通络片激活 PI3K/Akt 通路减轻心脏炎症改善小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(18): 5249-5256.

[68] 张 姚, 谭 琦, 戴垠坤. 基于 Nrf2-ARE 信号通路探讨加味丹参饮对心肌缺血再灌注损伤的影响及其作用机制[J]. 吉林医学, 2022, 43(3): 584-586.

[69] 姜永浩, 刘 杨, 李 晓, 等. 黄连解毒汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠铁死亡和 PPAR α 表达的影响[J]. 中成药, 2025, 47(1): 238-243.

[70] 何 涛, 刘建和, 杨耀闰, 等. 柴胡三参胶囊对心肌缺血再灌注损伤大鼠心脏的保护作用及铁死亡机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2): 218-224.

[71] 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.

[72] 赵小萍. 蛭龙活血通瘀胶囊通过 PI3K/AKT/Nrf2 轴抑制心肌细胞铁死亡减轻缺血再灌注损伤[D]. 泸州: 西南医科大学, 2024.

[73] 翁锦龙, 熊尚全, 江 澍, 等. 瓜蒌薤白半夏汤预处理对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的心肌保护作用及机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(12): 43-48; 53.

[74] 杨向君, 王 羽, E. 巴雅日玛, 等. 蒙药绍沙-7 味丸防治大鼠心肌缺血/再灌注损伤的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(4): 380-384.

[75] 唐 昱, 黄 清, 刘燕锋, 等. 参附注射液对老年大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(8): 852-854.

[76] Yang H Y, Liu Z Y, Xu Z Q, *et al.* 3-Hydroxyanthranilic acid analog mitigates ischemia-reperfusion injury by inhibiting cardiomyocyte ferroptosis through the activation of Nrf2/HO-1/GPX4[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 115117.