

## 近 5 年中药成分及制剂调控铁死亡治疗心血管疾病药理作用研究进展

原 景<sup>1,2</sup>, 万梅绪<sup>1,2</sup>, 张燕欣<sup>1,2</sup>, 李 智<sup>1,2</sup>, 李德坤<sup>1,2</sup>, 鞠爱春<sup>1,2</sup>, 侯 颖<sup>1,2\*</sup>, 蔡金勇<sup>3\*</sup>

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价重点实验室, 天津 300410

3. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

**摘要:** 心血管疾病包括高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死、心律失常、心肌病、瓣膜性心脏病、先天性心血和心力衰竭。铁死亡 (ferroptosis) 属于新的程序性细胞死亡方式, 其病理特征是脂质过氧化和铁过载, 心血管疾病中铁死亡调控的主要途径包括铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢等。近年来, 中药通过铁死亡途径发挥心血管疾病治疗作用方面的研究愈来愈多, 总结近 5 年中药成分及复方制剂通过铁死亡在心肌梗死、心力衰竭、心肌病、高血压等心血管疾病的治疗效果及相关作用通路, 进一步挖掘心血管疾病的治疗靶点, 以期为中心血管疾病的治疗及新药研发提供新思路。

**关键词:** 中药成分; 中药制剂; 心血管疾病; 铁死亡; 脂质过氧化

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2025)02 - 0285 - 11

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.002

## Research progress on pharmacological effects of Chinese medicine components and preparations on regulating ferroptosis in treatment of cardiovascular diseases in past five years

YUAN Jing<sup>1,2</sup>, WAN Meixu<sup>1,2</sup>, ZHANG Yanxin<sup>1,2</sup>, LI Zhi<sup>1,2</sup>, LI Dekun<sup>1,2</sup>, JU Aichun<sup>1,2</sup>, HOU Ying<sup>1,2</sup>, CAI Jinyong<sup>3</sup>

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

3. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

**Abstract:** Cardiovascular diseases include hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, arrhythmia, cardiomyopathy, valvular Heart disease, congenital heart disease, and heart failure. Ferroptosis is a new mode of programmed cell death, which is characterized by lipid peroxidation and iron overload. The main regulatory pathways of iron death in cardiovascular diseases include iron metabolism, lipid metabolism and amino acid metabolism. In recent years, there have been more and more studies on the treatment of cardiovascular diseases by iron death of traditional Chinese medicine. This study aims to review the therapeutic effects and related pathways of traditional Chinese medicine components and compound preparations by iron death in cardiovascular diseases such as myocardial infarction, heart failure, cardiomyopathy and hypertension in the past five years, and further explore therapeutic targets for diseases. In order to provide new ideas for the treatment of cardiovascular diseases and the development of new drugs.

**Key words:** traditional Chinese medicine components; traditional Chinese medicine preparations; cardiovascular diseases; ferroptosis; lipid peroxidation

心血管疾病包括高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死、心律失常、心肌病、瓣膜性心脏病、先天性心血管病和心力衰竭<sup>[1]</sup>, 是导致全球范围内居民高残疾率和死亡率的主要原因之一<sup>[2]</sup>。Dixon 等<sup>[3]</sup>提出铁死亡

收稿日期: 2024-06-20

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金—天津天士力之骄药业有限公司技术中心创新能力建设 (ZZY20232088)

作者简介: 原 景, 女, 硕士, 研究方向为中药药理、安全性评价及药物警戒。E-mail: yuanj9823@163.com

\*通信作者: 侯 颖, 女, 工程师, 主要从事药物警戒与项目管理。E-mail: houy@tasly.com。

蔡金勇, 男, 高级工程师, 主要从事中药生产和质量管理。E-mail: mikecai@tasly.com

是一种区别于凋亡的新型程序性细胞死亡方式,其病理特征是通过脂质过氧化和铁过载,其形态特征主要涉及线粒体收缩、线粒体膜密度增加、嵴破坏和外膜破裂的一系列变化。近年来中药通过铁死亡治疗心血管疾病的研究越来越多,本研究旨在综述近 5 年中药成分及复方制剂通过铁死亡治疗心肌梗死、心力衰竭、心肌病、高血压等心血管疾病方面的研究,以期为中心血管疾病的治疗提供新思路。

## 1 铁死亡的发生机制

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化驱动的细胞死亡形式,是细胞中活性氧(ROS)等自由基在铁的作用下,氧化磷脂膜上的多不饱和脂肪酸(PUFA)产生脂质过氧化物,造成细胞膜破裂,作用于线粒体膜造成线粒体萎缩、线粒体双层膜结构密度增加、线粒体嵴减少或消失,进而造成细胞死亡<sup>[4]</sup>。这种独特的细胞死亡模式由铁依赖性磷脂过氧化作用驱动,受多种细胞代谢事件调节,包括氧化还原稳态、铁处理、线粒体活性、氨基酸、脂质和糖的代谢,以及与疾病相关的多种信号通路<sup>[5]</sup>。

### 1.1 铁代谢

铁通过转铁蛋白以铁离子( $\text{Fe}^{3+}$ )的形式进入细胞,铁离子通过核内体中的铁还原酶转化为亚铁离子( $\text{Fe}^{2+}$ ),并通过二价金属转运体 1 从核内体转运到细胞质中,引发芬顿反应,激活脂氧合酶,促进脂质过氧化物生成,导致铁死亡<sup>[6]</sup>。Yu 等<sup>[7]</sup>证明了金属转运体 Slc39a14 作为非转铁蛋白结合铁(NTBI)的转运体,在生理条件下不是主要的铁转运蛋白,但在缺乏转铁蛋白的情况下可以作为 NTBI 的转运蛋白从而诱导铁死亡。许多调节蛋白和受体通过控制铁代谢,改变脂质过氧化和线粒体功能来调节铁死亡的发生和执行。例如,热休克蛋白  $\beta$ -1 (HSPB1) 和 CDGSH 铁硫结构域 1 (CISD1) 都是嗜铁性癌细胞死亡的负调控因子,HSPB1 基因敲低可增强铁死亡诱导剂 erastin 诱导的铁下垂<sup>[8]</sup>,CISD1 基因抑制可通过增加线粒体内脂质过氧化来增强 erastin 诱导的铁下垂<sup>[9]</sup>。主调控因子铁响应元件结合蛋白 2 与特异性货物受体核受体共激活因子 4 共同识别铁蛋白,通过控制铁代谢调节对铁凋亡的敏感性<sup>[10]</sup>。综上所述,调节铁离子及相关蛋白受体控制铁代谢可能是调节铁死亡的重要途径。

### 1.2 氨基酸代谢

氨基酸代谢在铁死亡的调控中起着不可或缺的作用。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 作为谷胱

甘肽过氧化物酶(GPXs)家族的一员,将潜在毒性的脂质氢过氧化物(L-OOH)转化为无毒的脂质醇(L-OH)。谷胱甘肽(GSH)是 GPX4 功能的重要辅助因子,GPX4 利用 GSH 中的硫醇基团作为电子供体,影响细胞的抗氧化反应,从而保护细胞免受氧化损伤<sup>[11]</sup>。因此,直接抑制 GPX4 和抑制 GSH 的合成可引起铁死亡。胞外胱氨酸通过质膜胱氨酸/谷氨酸反转运体 System xc- 以 1:1 的比例与胞内谷氨酸交换,然后转化为生成 GSH 所需的半胱氨酸。抑制半胱氨酸摄取导致脂质过氧化产物的积累<sup>[12]</sup>引发铁死亡。谷氨酰胺可通过谷氨酰胺酶(GLS1 和 GLS2) 转化为谷氨酸,调节细胞外谷氨酸浓度<sup>[13]</sup>。它的另 1 种代谢产物  $\alpha$ -酮戊二酸,也可以代替铁死亡对谷氨酰胺的需求。当二者耗竭时,由于胱氨酸耗竭导致脂质过氧化物和 ROS 的积累,从而导致铁死亡。综上所述,氨基酸代谢(尤其是胱氨酸和谷氨酸代谢)在铁死亡调节中发挥重要作用。

### 1.3 脂质代谢

脂质过氧化是铁死亡过程中的重要过程,含 PUFA 的磷脂是脂质氧化的主要底物<sup>[14]</sup>。在铁死亡中发现了磷脂酰胆碱、心磷脂和磷脂酰乙醇胺(PE)的积累。磷脂是生物膜的重要组成部分,其 sn-2 位置总是与酰基残基相连,酰基残基与 PUFA 结合,因此磷脂极易被氧化<sup>[15]</sup>。酰基辅酶 a 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 是一种参与磷脂代谢的酶,它通过催化 PUFA 乙酰化产生 PUFA 辅酶 a (PUFA-CoA) 的形成来影响铁死亡<sup>[16]</sup>,抑制 ACSL4 可减少磷脂氧化从而抑制铁死亡。与野生型细胞相比,ACSL4 缺陷细胞中游离氧化 PUFA 水平显著高于酯化氧化 PUFA 水平。另一种参与脂质代谢的溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3) 与磷脂重塑密切相关,LPCAT3 的下调有助于抑制铁死亡<sup>[17]</sup>。也有研究表明,脂氧合酶(LOXs)通过驱动内质网中花生四烯酸和肾上腺酸酯化磷脂酰乙醇胺的氧化而导致铁死亡<sup>[13]</sup>。综上所述,通过调节脂质过氧化过程中相关的酶可以触发或者阻断铁死亡。

### 1.4 其他途径

能量和代谢应激会导致能量损失,从而导致维持体内平衡所需系统的级联失效,最终导致细胞死亡。研究发现,葡萄糖饥饿的代谢应激使得细胞 ROS 的产生增加,表明葡萄糖饥饿促进铁死亡<sup>[18]</sup>。但是另外的研究表明葡萄糖饥饿反而阻止了铁氧化作用<sup>[19]</sup>,这种保护作用依赖于能量感应激酶腺苷

酸活化蛋白激酶 (AMPK) 的活性。因此, 当葡萄糖缺失时, AMPK 被激活, 开启一种能量应激保护程序来对抗铁死亡, 这涉及到 PUFA 的生物合成受损, 从而影响脂质过氧化驱动。另外, 一些细胞代谢过程中的抗氧化剂如辅酶 Q10 (CoQ10)、还原剂还原型辅酶 II (NAPDH) 可以抑制脂质过氧化物的生成或促进脂质氢过氧化物的消除<sup>[20]</sup>, 从而影响铁死亡。

## 2 中药通过铁死亡治疗心血管疾病

### 2.1 心肌梗死

心肌梗死是指在冠状动脉硬化、狭窄的基础上, 产生一系列生理病理变化从而导致心肌的缺血缺氧, 进而诱发心肌坏死等表现<sup>[21-22]</sup>。Park 等<sup>[23]</sup>研究表明心肌梗死早期和中期, GPX4 蛋白水平显著下调。而当 GSH 水平因半胱氨酸剥夺降低时, 抑制 GPX4 可使新生大鼠心室肌细胞对铁死亡敏感。核因子 E2 相关因子 (Nrf2) 和上皮间充质转化 (EMT) 均与心肌梗死有关。Nrf2 是调控各类细胞抗氧化反应的主要转录因子, 通过保护细胞免受致死性 ROS 应激而抑制铁死亡<sup>[24]</sup>。心肌梗死时, EMT 信号被激活, 导致心肌细胞内发生铁死亡。因此, 减少心肌内的残余铁可能是减少再灌注心肌梗死患者不良心室重构的潜在治疗靶点。

**2.1.1 中药单体 丹酚酸 B (Sal B)** 从丹参根茎中提取得到, 具有很强的抗氧化性, 刘畅等<sup>[25]</sup>经冠状动脉左前降支结扎法 (LAD) 法构建心肌梗死大鼠模型, 探究 Sal B 对其改善作用。造模 2 d 后分别 ip Sal B 40 mg·kg<sup>-1</sup> 及 40 mg·kg<sup>-1</sup> Sal B+2 mg·kg<sup>-1</sup> 铁死亡抑制剂 (ferostatin-1, Fer-1), 结果显示 40 mg·kg<sup>-1</sup> Sal B 治疗后心肌损伤程度明显缓解, 心肌闰盘内 Cx43 蛋白增加, 血清肌酸激酶 MB (CK-MB)、心肌钙蛋白 I (cTnI) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平, 以及心肌丙二醛 (MDA)、ROS、铁离子含量及 Perl blue 阳性面积均降低; 心肌 GSH、p-Cx43 和 Cx43 水平均升高, 且这种减弱作用可被 Fer-1 抑制, 说明 Sal B 通过上调 Cx43 蛋白表达及磷酸化, 改善其在心肌中分布, 抵抗细胞铁死亡, 从而对心肌梗死大鼠的心脏起保护作用。

人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 是人参的主要活性成分之一, 具有明显的抗氧化作用<sup>[26]</sup>, 闫威名<sup>[27]</sup>探究人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对 LAD 法构建心肌梗死小鼠的改善作用及机制, ig 20 mg·kg<sup>-1</sup> 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 21 d 后, 检测心肌梗死相关指标。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测炎症因子白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子

$\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的 mRNA 水平。透射电子显微镜 (TEM) 观察小鼠的心肌组织内线粒体的形态变化。Western blotting 法分别检测 GPX4、铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1)、CoQ10、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的表达量, 并用相关试剂盒测量了亚铁离子水平。结果显示模型组小鼠的心功能指标左室射血分数和左室缩短分数下降程度较明显, 左心室舒张、收缩末期直径增加, 伴随着 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子的 mRNA 水平增高。铁死亡相关检测中, 线粒体形态破坏较多, 且 GPX4、FSP1、CoQ10 水平降低, 亚铁离子和 HMGB1 水平升高。而人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可以逆转上述铁死亡指标变化, 说明人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过抑制 HMGB1 的表达调控铁死亡过程从而改善心肌梗死引发的心肌损伤。Sal B 和人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 均具有抗氧化作用, 其调节铁死亡的机制都与氨基酸代谢通路有关, 这一结果可能与它们结构中含有的酚羟基的还原性有关。

**2.1.2 中药复方制剂 益气活血方** 用于治疗气虚血瘀型冠心病、心功能不全、心肌病等心血管疾病, 其中黄芪大补人体元阳之气, 丹参、三七活血脉而祛瘀滞, 血脉通畅, 降香气香辛散, 有温通散滞, 化瘀定痛之功<sup>[28]</sup>。王玥瑶<sup>[29]</sup>采用 LAD 法建立大鼠心肌梗死模型, ig 给予 540 mg·kg<sup>-1</sup> 的益气活血方 12 周后探究其对心肌梗死的改善作用, 结果表明益气活血方能够升高心肌梗死大鼠左室射血分数 (LVEF)、左室短轴缩窄率 (LVFS), 降低左室舒张末期内径 (LVIDd)、左室收缩末期内径 (LVIDs); 显著降低血清氧化应激与铁死亡指标 MDA 含量, 升高谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 含量; 显著降低 I 型胶原与 III 型胶原表达, 显著降低自噬标记物微管相关蛋白轻链 3 (LC3) 蛋白表达, 显著升高铁死亡标记物铁蛋白重链 (FTH) 表达量, 从而维持机体的正常铁代谢; 通过下调磷酸化 AMPK (p-AMPK) 与 p-Beclin1 蛋白表达, 上调溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)、GPX4 表达, 通过 AMPK/Beclin/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制自噬以及自噬所诱导的细胞铁死亡; 苏木精-伊红 (HE)、Masson 染色结果显示益气活血方减轻心肌梗死大鼠心肌病理损伤。提示益气活血方能够抑制心肌细胞的细胞自噬-铁死亡, 可能是黄芪、丹参中的有效成分发挥的抗氧化作用。

### 2.2 心力衰竭

心力衰竭是一种由心功能障碍引起的呼吸困

难、疲劳、无力、咳嗽、水肿等症状和肺部湿啰音、心脏扩大、心率加快等体征，是一种慢性疾病，通常认为心力衰竭是由于心脏在收缩期间无法将足够的血液泵入循环系统而导致的，即左心室收缩功能障碍<sup>[30]</sup>。Chen 等<sup>[31]</sup>研究表明，心衰期间心肌细胞死亡可以通过抑制自噬和铁死亡来减少。心肌细胞内有大量的线粒体，研究发现铁超载能影响心肌线粒体动力学、促进心肌线粒体退化，破坏细胞线粒体分裂和融合的平衡，进而可影响心脏功能<sup>[32]</sup>。

**2.2.1 中药单体** 淫羊藿苷(ICA)是传统中药淫羊藿的主要活性成分之一，具有降低血压、抗心律失常、抗氧化应激、抗炎等多种药理作用，对心肌缺血性疾病、高血压心脏病、心律失常等具有潜在治疗效果<sup>[33]</sup>。唐文静等<sup>[34]</sup>经颈背部 sc 异丙肾上腺素(ISO) (15 mg·kg<sup>-1</sup>) 制备心力衰竭动物模型，分别 ig 低、高剂量 (15、60 mg·kg<sup>-1</sup>) ICA 或 9 mg·kg<sup>-1</sup> 阳性药氯沙坦，采用小动物超声检测仪检测小鼠心功能 (LVEF、LVFS) 的变化，计算小鼠心脏指数。采用 HE 染色观察小鼠左心室组织病理变化，采用布鲁士蓝染色观察小鼠左心室组织铁离子的积累。结果显示 ICA 给药后可改善 ISO 引起的小鼠 LVEF 和 LVFS 的降低，减轻 ISO 所致的左心室组织病理损伤以及铁离子过度积累，抑制 ISO 所致左心室组织中 SLC7A11、GPX4 蛋白的下调及 4-羟基壬烯酸 (HNE)、ACSL4、LPCAT3、转铁蛋白受体 1 (TFR1)、二价金属离子转运蛋白 1 (DMT1) 蛋白的上调。说明 ICA 可能通过上调 SLC7A11/GPX4 轴抗脂质过氧化，减轻铁死亡，改善 ISO 所诱导的小鼠心力衰竭。

**2.2.2 中药复方制剂** 心阳片为冼绍祥教授根据多年临床经验转化的中成药制剂，主要组成为红参、黄芪、益母草、毛冬青等，具有益气温阳、活血利水之功效，治疗心力衰竭具有良好的临床疗效<sup>[35]</sup>。王俊岩等<sup>[36]</sup>采用主动脉缩窄 (TAC) 术复制压力负荷慢性心力衰竭模型，分别 ig 心阳片 (0.34、0.68、1.36 g·kg<sup>-1</sup>) 或阳性药培哌普利 (0.607 mg·kg<sup>-1</sup>)，连续给药 8 周，结果显示模型组小鼠 LVEF 和 LVFS 值显著降低，心脏细胞形态明显增大，排列不规则，有较多炎症细胞聚集及胶原纤维沉积，混合谱系酶 3 (MLK3)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、p53、环氧化酶 2 (COX-2) 蛋白水平显著升高，xCT、GPX4、FTH1 水平显著降低；经心阳片治疗后各项指标均得到显著改善。说明心阳片能抑制心肌纤维化来有效改善心力衰竭小鼠心功能，其机制可能是通过抑

制 MLK3/INKI53 介导的心肌细胞铁死亡发挥作用。该团队<sup>[37]</sup>采用 TAC 法构建压力负荷型慢性心力衰竭模型，于造模前 1 周分别 ig 低、中、高剂量 (0.34、0.68、1.36 g·kg<sup>-1</sup>) 心阳片或阳性药培哌普利 (0.607 mg·kg<sup>-1</sup>)，结果显示，在 TAC 晚期阶段，即 8 周时，给药后小鼠心功能明显改善，心脏体积显著减小，心肌细胞横截面积显著减小，胶原蛋白沉积显著降低，ROS 水平显著降低，MDA 含量显著减少，T-SOD、GSH 含量显著增加，心脏 I 型胶原、III 型胶原、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA)、纤连蛋白 (FN) 表达水平显著降低，COX-2、p53、JNK 蛋白表达水平显著降低，FTH1、GPX4、xCT 蛋白表达水平显著升高，MMP-2、MMP-9、I 型胶原和 FN mRNA 表达水平显著降低。

附萸汤 (FYD) 是由山萸肉、制附子和炙甘草组成，具有益气温阳、祛瘀通络之功效<sup>[38]</sup>，王青青等<sup>[39]</sup>采用 LAD 构建心肌梗死后心力衰竭模型，分别 ig 低、高剂量 (2.5、5.0 g·kg<sup>-1</sup>) FYD 及 5.0 g·kg<sup>-1</sup> FYD + 30 mg·kg<sup>-1</sup> Nrf2 抑制剂 ML385，干预 8 周后，结果显示模型组大鼠 LVEF、LVFS 显著降低，LVIDs、LVIDd 显著升高，心肌胶原沉积增多，且 I 型胶原、III 型胶原蛋白阳性表达，细胞凋亡率，MDA、Fe<sup>2+</sup>、ROS 水平均显著升高，超氧化物歧化酶 (SOD)、GSH 水平以及 Nrf2、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达均显著降低，酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 蛋白表达显著升高，而 FYD 各剂量组大鼠上述指标均得到显著改善，并且 ML385 能够显著逆转 FYD 对心力衰竭大鼠心肌纤维化的保护作用，说明 FYD 能够通过激活 Nrf2/GPX4 通路，抑制心肌细胞铁死亡，从而改善心力衰竭大鼠心肌纤维化。

参附注射液主要治疗阳虚所致的各种疾病，成分主要为人参皂苷和去甲乌头碱，人参皂苷具有促进心脏营养代谢，增强心脏收缩性等作用，乌头碱则能显著提高心脏功能<sup>[40]</sup>。王梓仪等<sup>[41]</sup>探究参附注射液对 ISO 诱导的慢性心力衰竭大鼠的保护作用，连续 ip 给予 6 mL·kg<sup>-1</sup> 参附注射液或 125 mg·mL<sup>-1</sup> femostain (铁死亡抑制剂) 15 d 后，结果表明参附注射液干预后心功能明显改善，铁代谢、脂质过氧化，抗氧化相关指标恢复；铁沉积量降低；线粒体结构和功能好转；炎症细胞浸润、纤维化程度减轻；心肌组织中 p53、COX-2 蛋白及 mRNA 表达下降，GPX4、FTH1、SLC7A11、Nrf2 蛋白及 mRNA 表达升高，说明参附注射液可以通过调节铁代谢，抑制

铁死亡,减轻氧化应激损伤,从而改善心功能。

### 2.3 心肌病

近年来,心肌病的定义和分类发生了很大的变化,心肌病可分为原发性(遗传性、混合性或获得性)和继发性,导致不同的表型,包括扩张型、肥厚型和限制性型<sup>[42]</sup>。糖尿病性心肌病(DCM)是一种独立于糖尿病大血管并发症的心肌结构和功能改变的疾病,是由糖尿病引起的以左室舒张和/或收缩功能障碍为表型的心肌病变,其发病机制复杂<sup>[43]</sup>。Fang 等<sup>[44]</sup>研究表明,小鼠给药多柔比星(DOX)可导致铁在线粒体和脂质过氧化膜上沉积,铁死亡抑制剂铁抑素-1(Fer1)和铁螯合剂 dexrazoxane(DXZ)可以通过维持线粒体功能、减少脂质过氧化作用显著降低 DOX 诱导的心脏损伤和死亡率,对 DOX 诱导的心肌病具有保护作用。

**2.3.1 中药单体** 白藜芦醇是研究最多的具有二苯乙烯结构的多酚,主要存在于毛叶藜芦、虎杖、葡萄等植物中,具备免疫调节、抗氧化、抗炎等多种生物学效应,且具有心肌保护作用<sup>[45]</sup>,曾佑成等<sup>[46]</sup>采用盲肠结扎穿孔法制备脓毒症心肌病模型,探究 ip 50 mg·kg<sup>-1</sup> 白藜芦醇(Res)及 SIRT1 抑制剂 Ex527 (5 mg·kg<sup>-1</sup>)对模型动物的保护作用,通过心肌 HE 染色、LDH、CK-MB 观察心肌损伤程度,TEM 观察心脏线粒体变化,试剂盒及免疫荧光检测 Fe<sup>2+</sup>浓度、GSH、MDA、ROS 铁死亡相关信号表达,Western blotting 检测心肌沉默信息调节因子 1(SIRT1)、GPX4、FTH-4 蛋白表达水平。结果表明白藜芦醇可明显改善心肌损伤程度,减轻线粒体铁死亡改变,显著抑制铁死亡相关信号表达,增加 SIRT1、GPX4、FTH-1 蛋白表达水平,而使用 Ex527 可逆转上述改变。说明白藜芦醇通过 SIRT1/GPX4 信号途径抑制心肌细胞铁死亡,改善脓毒症心肌病,其机制与减少 ROS 产生、减轻线粒体损伤密切相关。

姜黄素是从姜科植物中提取的具有抗氧化、抗炎作用的一种酚性可食用色素<sup>[47]</sup>,陈雪<sup>[48]</sup>采用连续 ip 链脲佐菌素(STZ)法建立 DCM 小鼠模型,ig 低、高剂量(100、300 mg·kg<sup>-1</sup>)姜黄素,结果显示,模型组心肌细胞凋亡显著增加,心脏结构发生改变,心室泵血功能下降,伴随着 CK-MB、心肌肌钙蛋白(cTnT)、LDH、MDA、ROS 及 Fe<sup>2+</sup>含量的升高,SOD、GSH-Px 降低;Nrf2、HO-1 及 GPX4 蛋白表达均有所降低。姜黄素可以缓解小鼠心肌细胞形态学改变,包括线粒体变小,膜密度增高,线粒

体皱缩,线粒体减少或消失的情况。说明姜黄素通过抑制心肌细胞铁死亡,可以改善 DCM 小鼠心脏组织病理损伤,减少心肌细胞的病理性死亡,这可能与激活 Nrf2/HO-1/GPX4 通路有关。

五味子乙素是在北五味子中含量最高的联苯环辛烯类木脂素。北五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz) Baillon 属于收敛固涩药,其益气生津、宁心安神的功效,使之广泛存在于补益类的方剂之中<sup>[49]</sup>。杨素清等<sup>[50]</sup>采用小鼠 ip STZ 50 mg·kg<sup>-1</sup> 诱导建立心肌病模型,每天 ig 五味子乙素低、高剂量(50、100 mg·kg<sup>-1</sup>)及 ig 五味子乙素(100 mg·kg<sup>-1</sup>) + ip ML385 (30 mg·kg<sup>-1</sup>)组,连续给药 4 周后,使用超声心动图分析小鼠心功能;检测小鼠空腹血糖(FBG)、体质量、心脏质量,计算心脏指数,检测小鼠血清 LDH、CK-MB、cTnI 水平;检测小鼠心肌组织 SOD、GSH-Px、MDA、Fe<sup>2+</sup>水平;二氢乙锭(DHE)荧光法检测心肌组织 ROS 水平;HE 和 Masson 染色检测心肌组织病理学变化;TUNEL 染色检测心肌细胞凋亡;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)和 Western blotting 检测心肌 Nrf2、HO-1、GPX4 mRNA 和蛋白表达。结果,与正常对照组比较,模型组小鼠 LVEF、LVES、体质量显著降低,LVEDD、LVESD、FBG、心脏质量、心脏指数、胶原容积分数(CVF)、心肌细胞凋亡率及血清 LDH、CK-MB、cTnI 水平和心肌组织 MDA、ROS、Fe<sup>2+</sup>水平显著升高,心肌组织 SOD、GSH-Px 水平和 NH2、HO-1、GPX4 mRNA 及蛋白表达显著降低,心肌组织损伤及胶原纤维沉积明显,五味子乙素低、高剂量组上述指标均显著改善,心肌组织损伤及胶原纤维沉积明显减轻。Nrf2 抑制剂 ML385 能显著逆转五味子乙素对心肌病小鼠心肌损伤的保护作用。说明五味子乙素可抑制铁死亡进而减轻心肌病小鼠心肌损伤,其作用机制可能与激活 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路有关。

黄芪甲苷具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等广泛的药理活性,在缺血/再灌注(IR)损伤中可发挥保护心脏的作用<sup>[51]</sup>。邓长青等<sup>[52]</sup>通过高糖饲料及 STZ 建立糖尿病大鼠模型,造模成功后通过 LAD 构建糖尿病心肌梗死大鼠模型,给予黄芪甲苷低、中、高剂量(20、40、80 mg·kg<sup>-1</sup>)及 80 mg·kg<sup>-1</sup> 黄芪甲苷 + 30 mg·kg<sup>-1</sup> Nrf2 抑制剂(ML385)。干预结束后,检测心功能 LVEF,CK-MB、CK 指标;TTC 检测心肌梗死体积比;试剂盒检测铁含量水平;HE 染色检测大鼠心肌组织病理变化;qRT-PCR 及 Western

blotting 分析心肌组织中 Nrf2、GPX4、FPN1 mRNA 及蛋白表达。结果显示,模型组大鼠病理损伤严重,LVEF、NRF2、GPX4、FPN1 mRNA 及蛋白表达显著降低,梗死体积比、铁离子含量、CK-MB、CK 显著增加;黄芪甲苷 3 个剂量均能改善病理损伤,显著增加 LVEF、NRF2、GPX4、FPN1 mRNA 及蛋白表达,显著降低梗死体积比、铁离子含量、CK-MB、CK,呈现剂量相关性;给予 Nrf2 抑制剂后可以逆转这一改变。说明黄芪甲苷可减轻糖尿病心肌梗死大鼠心肌损伤,可能通过激活 Nrf2/FPN1 通路抑制铁死亡实现。

由此发现,这些治疗心肌病的中药单体普遍具有抗氧化性能,它们抑制铁死亡的作用可能是通过降低脂质过氧化实现的。

**2.3.2 中药复方制剂** 稳心颗粒由党参、甘松、黄精、三七和琥珀组成。临床上已用于治疗气阴两虚、心悸不安所致的收缩期血瘀、气短、胸痛、房性早搏和室性早搏等<sup>[53]</sup>。罗玉丹<sup>[54]</sup>通过高脂饮食联合小剂量 STZ 诱导 DCM 大鼠模型,通过检测 LVEF、LVFS、LVEDD、LVESD、心脏质量/体质量(HW/BW)、心脏质量/胫骨长度(HW/TL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、CK 和心肌脂质堆积等指标,明确稳心颗粒改善糖尿病大鼠心脏功能,预防心律失常的发生,心脏脂质堆积,减轻心肌损伤。稳心颗粒能够促进糖尿病大鼠心肌组织 AMPK $\alpha$  和乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)蛋白在 Ser172 和 Ser79 位磷酸化修饰,通过活化 AMPK $\alpha$  抑制 ACC 活性,从而干扰心肌脂质合成,抑制脂质堆积。稳心颗粒通过激活 SLC7A11/GPX4 信号通路清除心脏中蓄积的磷脂过氧化物,同时减少 ACSL4 蛋白催化产生的多不饱和脂肪酸磷脂含量,从而抑制糖尿病大鼠心脏铁死亡,减轻心肌脂毒性损伤。进一步探索发现稳心颗粒能激活 Akt/Nrf2 信号通路,启动 Nrf2 调控的抗氧化酶转录程序,从而增加 HO-1、NQO1 的蛋白表达,发挥抗氧化作用,从而抑制心肌铁死亡。明确稳心颗粒通过减轻心肌脂毒性损伤发挥对糖尿病大鼠心脏的保护作用。

## 2.4 高血压

高血压是一种常见的心血管疾病<sup>[55]</sup>,关于高血压与铁死亡之间关系的研究报道较少,通过检索发现文献选用高盐饲料喂养诱导高血压病大鼠模型,该方法能够很好地模拟出人类自然状态下的高血压病的发生,但停止干预后,血压就会恢复正常,

不好把控<sup>[56]</sup>。现有研究发现,铁死亡可导致内皮细胞功能障碍,而后者会导致血管舒缩功能发生改变,引起高血压<sup>[57]</sup>。铁稳态失衡、氨基酸代谢异常、脂质过氧化、线粒体功能障碍等铁死亡相关过程异常均是导致高血压的重要因素<sup>[58]</sup>。

补阳还五汤出自王清任所著《医林改错》,被临床加减广泛应用于治疗高血压病。研究证实,补阳还五汤不仅能抑制高血压病气虚血瘀证细胞凋亡,还能抑制炎症信号通路的激活保护血管内皮细胞,方中黄芪通过清除自由基还能抑制氧化应激反应的发生<sup>[59-60]</sup>。杨睿思等<sup>[61]</sup>选择盐敏感性大鼠,予以 8% NaCl 高盐饲料喂养诱导高血压病大鼠模型,给予补阳还五汤低、中、高剂量组(0.275、0.55、1.10 g·mL<sup>-1</sup>)后,实验期间采用智能无创血压计持续监测大鼠血压。ig 治疗 5 周后,取大鼠左心室组织,采用 HE 染色观察大鼠心肌形态学改变,酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测大鼠心肌组织 ROS、SOD 活性和 MDA 含量表达变化,qRT-PCR 和 Western blotting 技术检测大鼠心肌组织 ACSL4、GPX4、Nrf2、血红素氧化酶-1(HO-1)基因和蛋白表达变化。结果显示补阳还五汤能显著降低盐敏感高血压病大鼠血压,改善高血压病大鼠心肌肥厚情况,抑制心肌组织 ROS、MDA 和 ACSL4 的生成,提高 SOD 活性和 GPX4、Nrf2、HO-1 基因和蛋白表达,且补阳还五汤中剂量组(0.55 g·mL<sup>-1</sup>)效果最为显著。说明补阳还五汤可能通过 Nrf2/HO-1 调节盐敏感高血压病大鼠心肌氧化应激进而调控铁死亡信号通路缓解高血压病诱导的心肌损伤。

通过铁死亡途径发挥心血管疾病治疗作用的中药成分及复方见表 1。

## 3 结语

铁死亡是一种铁依赖的非凋亡细胞死亡形式,可通过 2 种主要途径发生,外源性转运蛋白途径和内源性酶调节途径,它是由氧化剂和抗氧化剂产生的氧化还原不平衡引起的<sup>[62]</sup>。中药含有多种活性成分,可以通过多途径作用于疾病多个靶点协同起效<sup>[63]</sup>。通过文献整理总结,中药有效成分及制剂通过铁死亡途径主要在心肌梗死、心力衰竭、心肌病、高血压等心脑血管疾病方面具有较多的研究<sup>[64]</sup>。

从铁死亡的相关代谢通路总结发现,基本上所有的途径都与脂质过氧化和 ROS 的产生有关,对中药治疗心血管疾病的铁死亡相关通路研究总结发现,中药单体和复方治疗心血管疾病中铁死亡相

表 1 通过铁死亡途径发挥心血管疾病治疗作用的中药成分及复方

Table 1 Ingredients and formulas of Chinese materia medica with therapeutic effects on cardiovascular diseases through ferroptosis pathway

成分或复方	药理作用	疾病	铁死亡代谢通路
中药	丹酚酸 B	抗氧化	氨基酸代谢
有效成分	人参皂苷 Rg <sub>1</sub>	抗氧化	氨基酸代谢
	淫羊藿苷	抗炎、增加血流量	氨基酸代谢、脂质代谢、铁代谢
	白藜芦醇	免疫调节、抗氧化、抗炎	铁代谢、氨基酸代谢
	姜黄素	抗氧化、抗炎	铁代谢、氨基酸代谢
	五味子乙素	抗氧化、促进细胞线粒体功能	氨基酸代谢
	黄芪甲苷	抗氧化、抗炎	氨基酸代谢
中药	益气活血方	抗氧化	氨基酸代谢
复方	心阳片	抗炎、抗氧化、抑制心肌纤维化	氨基酸代谢
	附黄汤	抗氧化、抑制心肌纤维化	铁代谢、氨基酸代谢、脂质代谢
	参附注射液	抗氧化、抗炎	氨基酸代谢
	稳心颗粒	抗氧化	氨基酸代谢、脂质代谢
	补阳还五汤	抗氧化	氨基酸代谢、脂质代谢

关的代谢通路主要集中在氨基酸代谢和脂质代谢 2 个方面, 这些作用机制可能与中药单体及复方中成分的抗炎、抗氧化等药理作用以及复方的益气、活血等功效密切相关。虽然越来越多研究证明铁死亡与心血管疾病之间关系密切, 但是目前对于中药调控铁稳态代谢介导铁死亡治疗心血管疾病机制研究基本停留在动物实验阶段, 缺乏临床数据; 由于疾病病理过程复杂, 铁死亡涉及多种代谢过程, 导致目前研究所用的铁死亡生物标志物都不具备特异性。中药复方成分复杂, 增加了代谢途径和作用靶点的研究难度, 后续的研究可以选择复方中的单味药材或单体成分进行研究, 以明确发挥药效的主要成分及靶点。中药成分复杂, 具有多种药理作用, 现有的研究主要集中在某个代谢通路, 提示今后的研究可以从多条代谢途径同时论证, 寻找更多的治疗靶点。由于现有的模型不能很好地模拟中医病症, 今后的研究可以结合疾病病程特点, 结合中医辩证论治的特点, 进一步挖掘疾病的治疗靶点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Tsao C W, Aday A W, Almarzooq Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93-e621.
- [2] Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, Part 1: The epidemiology and risk factors [J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 677-694.
- [3] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [4] 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.
- [5] Tang D L, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [6] Gao M H, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [7] Yu Y Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis [J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739.
- [8] Sun X, Ou Z, Xie M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-5625.
- [9] Yuan H, Li X M, Zhang X Y, et al. CISTD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 838-844.
- [10] Mancias J D, Wang X X, Gygi S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 105-109.
- [11] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,

- 152: 175-185.
- [12] Magtanong L, Ko P J, Dixon S J. Emerging roles for lipids in non-apoptotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(7): 1099-1109.
- [13] Cassago A, Ferreira A P S, Ferreira I M, et al. Mitochondrial localization and structure-based phosphate activation mechanism of glutaminase C with implications for cancer metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(4): 1092-1097.
- [14] Kagan V E, Mao G W, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [15] Fruhwirth G O, Loidl A, Hermetter A. Oxidized phospholipids: From molecular properties to disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(7): 718-736.
- [16] Golej D L, Askari B, Kramer F, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4 modulates prostaglandin E<sub>2</sub> release from human arterial smooth muscle cells [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(4): 782-793.
- [17] Dixon S J, Winter G E, Musavi L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-1609.
- [18] Green D R, Galluzzi L, Kroemer G. Cell biology. Metabolic control of cell death [J]. *Science*, 2014, 345(6203): 1250-1256.
- [19] Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y L, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225-234.
- [20] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497-503.
- [21] 陶清芬, 徐家旋. 急性心肌梗死临床治疗的研究进展 [J]. *大众科技*, 2022, 24(7): 80-83.  
Tao Q F, Xu J X. Advances in clinical treatment of acute myocardial infarction [J]. *Pop Sci Technol*, 2022, 24(7): 80-83.
- [22] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读 [J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(4): 305-318.  
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health Diseases in China. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2021 [J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2022, 27(4): 305-318.
- [23] Park T J, Park J H, Lee G S, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 835.
- [24] 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.
- [25] 刘畅, 程晓丹, 孙家安, 等. 丹酚酸 B 通过调控 Cx43 抑制铁死亡对心肌梗死大鼠模型的保护机制研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1032-1039.  
Liu C, Cheng X D, Sun J A, et al. Salvianolic acid B inhibits ferroptosis through Cx43 in myocardial infarction rat model [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2022, 38(6): 1032-1039.
- [26] Han Y L, Li X W, Yang L, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury due to inhibition of NOX2-mediated calcium homeostasis dysregulation in mice [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(4): 515-525.
- [27] 闫威名. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过调控铁死亡相关因子 HMGB1 改善心肌梗死的机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2023.  
Yan W M. To investigate the mechanism of ginsenoside Rg<sub>1</sub> in improving myocardial infarction by regulating ferroptosis-related factor HMGB1 [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2023.
- [28] Li F H, Guo S W, Wang C G, et al. Yiqihuoxue decoction protects against post-myocardial infarction injury via activation of cardiomyocytes PGC-1 $\alpha$  expression [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 253.
- [29] 王玥瑶. 从“细胞自噬-铁死亡”交互作用探讨益气活血方干预心肌梗死后心室重构保护作用的实验研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.  
Wang Y Y. Experimental study on the protective effect of Yiqi Huoxue recipe on ventricular remodeling after myocardial infarction from the "cell autophagy-ferroptosis" interaction [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [30] Mosterd A, Hoes A W. Clinical epidemiology of heart failure [J]. *Heart*, 2007, 93(9): 1137-1146.
- [31] 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.
- [32] Sumneang N, Siri-Angkul N, Kumfu S, et al. The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 680: 108241.

- [33] 王义翠, 彭慧霞, 夏子岚, 等. 淫羊藿苷药理作用及应用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 182-186.  
Wang Y C, Peng H X, Xia Z L, et al. Research progress on pharmacological effect and application of icariin [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(6): 182-186.
- [34] 唐文静, 罗亚丹, 朱尽染, 等. 淫羊藿苷通过上调 SLC7A11/GPX4 轴减轻铁死亡改善心力衰竭 [J]. 遵义医科大学学报, 2024, 47(3): 211-217.  
Tang W J, Luo Y D, Zhu J R, et al. Icariin ameliorates heart failure by attenuating ferroptosis through the upregulation of the SLC7A11/GPX4 axis [J]. J Zunyi Med Univ, 2024, 47(3): 211-217.
- [35] 王陵军, 冼绍祥, 高梦夕, 等. 益气温阳活血法对心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体通透性转变的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 276-279.  
Wang L J, Xian S X, Gao M X, et al. Therapy of benefiting Qi, warming Yang and activating blood in inhibiting mitochondrial permeability transition in cardiomyocytes of heart failure rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2014, 25(3): 276-279.
- [36] 王俊岩, 黄育生, 刘青, 等. 心阳片抑制 MLK3/JNK/p53 介导的心肌细胞铁死亡抗慢性心力衰竭的作用及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2604-2607.  
Wang J Y, Huang Y S, Liu Q, et al. Effects and mechanism of Xinyang Tablet on inhibiting cardiomyocyte cell ferroptosis mediated by MLK3/JNK/p53 and preventing chronic heart failure [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(5): 2604-2607.
- [37] 王俊岩. 益气温阳活血利水法调控 miR-351/MLK3 通路防治 CHF 心室重塑的作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.  
Wang J Y. Effect and mechanism of Yiqi Wenyang Huoxue Lishui Method in regulating miR-351/MLK3 pathway in preventing myocardial remodeling in CHF [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.
- [38] 马金苗, 项志兵, 朱杰, 等. 附莢汤改善心力衰竭大鼠的心室重构: 基于抑制 AMPK/mTOR 通路介导的细胞自噬 [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(3): 466-473.  
Ma J M, Xu Z B, Zhu J, et al. Fuyu Decoction improves ventricular remodeling in rats with heart failure by inhibiting AMPK/mTOR pathway-mediated autophagy [J]. J South Med Univ, 2023, 43(3): 466-473.
- [39] 王青青, 张莉芬, 马金苗, 等. 附莢汤通过调控 Nrf2/GPX4 介导的铁死亡对心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 789-797.  
Wang Q Q, Zhang L F, Ma J M, et al. Fuyu Decoction ameliorates myocardial fibrosis in rat model of heart failure by regulating Nrf2/GPX4-mediated ferroptosis [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(3): 789-797.
- [40] Xu F F, Xie X F, Hu H Y, et al. Shenfu injection: A review of pharmacological effects on cardiovascular diseases [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1279584.
- [41] 王梓仪, 张倩, 郭瑾, 等. 基于铁死亡介导的氧化应激探讨慢性心力衰竭大鼠的发病机制及参附注射液的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5285-5293.  
Wang Z Y, Zhang Q, Guo J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure in rats based on ferroptosis-mediated oxidative stress and intervention effect of Shenfu Injection [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(19): 5285-5293.
- [42] Brieler J, Breeden M A, Tucker J. Cardiomyopathy: An overview [J]. Am Fam Physician, 2017, 96(10): 640-646.
- [43] 张薇, 钟明, 张运. 糖尿病心肌病心肌损伤机制研究进展 [A] // 中华医学会第十一次全国心血管病学术会议专题报告汇编 [C]. 大连: 中华医学会, 2009.  
Zhang W, Zhong M, Zhang Y. Research progress on the mechanism of myocardial injury in diabetic cardiomyopathy [A] // Compilation of the special report of the 11 th National Cardiovascular Academic Conference of the Chinese Medical Association [C]. Dalian: Chinese Medical Association, 2009.
- [44] 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.
- [45] Breuss J M, Atanasov A G, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): 1523.
- [46] 曾佑成, 周彦伦, 曹国栋, 等. 白藜芦醇对大鼠脓毒症心肌病铁死亡的影响及机制 [J]. 医药导报, 2022, 41(12): 1740-1746.  
Zeng Y C, Zhou Y L, Cao G D, et al. Effect and mechanism of resveratrol on ferroptosis in septic cardiomyopathy in rats [J]. Her Med, 2022, 41(12): 1740-1746.
- [47] Abd El-Hack M E, El-Saadony M T, Swelum A A, et al. Curcumin, the active substance of turmeric: Its effects on health and ways to improve its bioavailability [J]. J Sci Food Agric, 2021, 101(14): 5747-5762.
- [48] 陈雪. 姜黄素通过 Nrf2/HO-1/GPX4 途径抑制铁死亡改善糖尿病性心肌病小鼠的研究 [D]. 泸州: 西南医科

- 大学, 2023.
- Chen X. Inhibits ferroptosis diabetic curcumin mice with cardiomyopathy through Nrf2/HO-1/GPX4 pathway [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2023.
- [49] Nasser M I, Zhu S J, Chen C, et al. A comprehensive review on schisandrin B and its biological properties [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2172740.
- [50] 杨素清, 何天乐, 苏军华, 等. 五味子乙素调控 Nrf2/HO-1/GPX4 铁死亡途径减轻糖尿病小鼠心肌损伤的机制研究 [J]. *中药材*, 2022, 45(7): 1705-1713.
- Yang S Q, He T L, Su J H, et al. Study on the mechanism of schisandrin B regulating Nrf2/HO-1/GPX4 iron death pathway to reduce myocardial injury in diabetes mellitus mice [J]. *J Chin Med Mater*, 2022, 45(7): 1705-1713.
- [51] Liang Y T, Chen B Q, Liang D, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: A review [J]. *Molecules*, 2023, 28(16): 6118.
- [52] 邓长青, 张京兰, 金海涛. 基于 NRF2/FPN1 通路探究黄芪甲苷减轻糖尿病心肌梗死大鼠心肌损伤的作用机制 [J]. *西部医学*, 2023, 35(10): 1439-1443, 1451.
- Deng C Q, Zhang J L, Jin H T. Exploring the mechanism of astragaloside A in alleviating myocardial injury in rats with myocardial infarction in diabetes mellitus based on NRF2/FPN1 pathway [J]. *Med J West China*, 2023, 35(10): 1439-1443, 1451.
- [53] Wang X Y, Wang Y, Feng X Y, et al. Systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials on Wenxin Keli [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 3725-3736.
- [54] 罗玉丹. 基于 AMPK $\alpha$ /ACC 和 Akt/Nrf2/SLC7A11 信号通路研究稳心颗粒减轻糖尿病心肌脂毒性损伤的作用机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- Luo Y D. Wenxin Granule attenuates diabetic cardiac lipotoxicity injury by regulating AMPK/ACC and Akt/Nrf2/SLC7A11 signaling axis [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [55] 高血压精准化诊疗专家共识组. 高血压精准化诊疗中国专家共识 (2024) [J]. *中华高血压杂志*, 2024, 32(6): 505-519.
- the Experts Consensus Group on Precision Medicine for Hypertension Diagnosis and Treatment. Chinese expert consensus on precision medicine for hypertension diagnosis and treatment (2024) [J]. *Chin J Hypertens*, 2024, 32(6): 505-519.
- [56] 罗娜, 范文涛, 王倩. 高血压病中西医临床病证结合动物模型分析 [J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(10): 1419-1425.
- Luo N, Fan W T, Wang Q. Analysis of animal models of hypertension combining Chinese clinical syndrome and western disease [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2023, 34(10): 1419-1425.
- [57] Bai T, Li M X, Liu Y F, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 92-102.
- [58] 甘霓, 崔雨婷, 周雅婷, 等. 铁死亡在高血压发病中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(5): 441-448.
- Gan N, Cui Y T, Zhou Y T, et al. The role of ferroptosis in the pathogenesis of hypertension [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(5): 441-448.
- [59] 胡小勤, 蒙丹, 吴燕春, 等. 高血压病气虚血瘀证患者血清对 CRL-1730 凋亡相关基因、miRNA 表达的影响及补阳还五汤的干预作用 [J]. *科学技术与工程*, 2021, 21(27): 11561-11569.
- Hu X Q, Meng D, Wu Y C, et al. Effects of serum of a patient with hypertensive syndrome of qi deficiency and blood stasis on CRL-1730 apoptosis-related genes, miRNA expression and Buyanghuanwu Decoction's intervening action [J]. *Sci Technol Eng*, 2021, 21(27): 11561-11569.
- [60] 薛亚楠, 张立德, 王建波, 等. 补阳还五汤调节血管内皮细胞炎症信号通路干预高血压前期血管损伤机制 [J]. *科学技术与工程*, 2022, 22(25): 10906-10911.
- Xue Y N, Zhang L D, Wang J B, et al. Mechanism of Buyang Huanwu decoction regulating inflammatory signal pathway of vascular endothelial cells and intervening vascular injury in prehypertension [J]. *Sci Technol Eng*, 2022, 22(25): 10906-10911.
- [61] 杨睿思, 王姗姗, 张怀文, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路调控铁死亡探讨补阳还五汤治疗高血压病心肌损伤的机制 [J/OL]. *实用中医内科杂志*, 2025, 1-8. [2025-01-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20231229.1455.004.html>.
- Yang R S, Wang S S, Zhang H W et al. Study on the mechanism of myocardial injury secondary to hypertension based on Nrf2/HO-1 pathway regulating ferroptosis [J/OL]. *Intern Med J Pract Tradit Chin Med Sci*, 2025, 1-8. [2025-01-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20231229.1455.004.html>.
- [62] Wu X G, Li Y, Zhang S C, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3052-3059.
- [63] 杜珍美, 孙佳琦, 郭富强, 等. 中药复方与生物体“多

点嵌套调控” 机制的研究路径探索 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(9): 2201-2204.

Du Z M, Sun J Q, Guo F Q, et al. Exploration on the research path of ' multi-point nested regulation ' mechanism between traditional Chinese medicine compound and organism [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(9): 2201-2204.

[64] 赵文举, 付海鑫, 应春苗, 等. 中药调控铁死亡抑制脑缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2812-2819.

Zhao W J, Fu H X, Ying C M, et al. Research progress on regulating ferroptosis and inhibiting cerebral ischemia reperfusion injury by traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2812-2819.

[责任编辑 刘东博]