

利心冲剂对心力衰竭大鼠铁代谢 SLC7A11/GXP4 信号通路的调控作用

於悦¹, 高想¹, 张锋莉¹, 盛炜¹, 卞勇²

(1. 南京中医药大学南通附属医院, 江苏南通 226000; 2. 南京中医药大学, 江苏南京 210000)

[摘要] **目的** 基于心肌铁代谢探讨利心冲剂对心力衰竭大鼠的心肌保护作用。**方法** 取 32 只 SD 大鼠, 随机选择 8 只 SD 大鼠作为正常组, 其余大鼠采用腹主动脉缩窄法制备心力衰竭模型。将造模成功后大鼠随机分为模型组、利心冲剂高剂量组及利心冲剂低剂量组, 每组 8 只。利心冲剂高、低剂量组分别予以利心冲剂 20.79 g/(kg·d) 和 5.20 g/(kg·d) 灌胃, 正常组和模型组给予等量蒸馏水灌胃, 均 1 次/d。连续灌胃 8 周后, 比色法检测血清铁水平, ELISA 法测定血清铁蛋白水平, HE 染色观察心肌组织病理形态, ELISA 法测定心肌组织中活性氧(ROS) 水平和超氧化物歧化酶(SOD) 活性, Western blot 法和 RT-PCR 法分别检测心肌组织中转铁蛋白受体(TfR1)、膜铁转运蛋白(FPN1)、胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4) 蛋白及 mRNA 表达情况。**结果** 与正常组比较, 模型组大鼠血清铁和铁蛋白水平、心肌组织中 SOD 活性和 FPN1、SLC7A11、GPX4 蛋白及 mRNA 相对表达量均明显降低(P 均 < 0.05), 心肌组织中 ROS 水平和 TfR1 蛋白及 mRNA 相对表达量均明显升高(P 均 < 0.05), 心肌细胞肥大, 组织间可见部分炎性细胞浸润; 与模型组比较, 利心冲剂高剂量组血清铁和铁蛋白水平及利心冲剂高、低剂量组心肌组织中 SOD 活性和 FPN1、SLC7A11、GPX4 蛋白及 mRNA 相对表达量均明显升高(P 均 < 0.05), 心肌组织中 ROS 水平和 TfR1 蛋白及 mRNA 相对表达量均明显降低(P 均 < 0.05), 心肌损伤明显减轻。**结论** 利心冲剂可通过调节铁代谢 SLC7A11/GXP4 信号通路抑制铁死亡, 减轻心肌氧化应激, 缓解心力衰竭大鼠心肌损伤。

[关键词] 心力衰竭; 铁死亡; 利心冲剂; 胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11; 谷胱甘肽过氧化物酶 4

doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.23.004

[中图分类号] R-332 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8849(2023)23-3230-06

Regulatory effect of granules for disinhibiting heart on the SLC7A11/GPX4 signaling pathway of iron metabolism in rats with heart failure

YU YUE¹, GAO Xiang¹, ZHANG Fengli¹, SHENG Wei¹, BIAN Yong²

(1. Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong 226000, Jiangsu, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

Abstract: Objective It is to observe the myocardial protective effect of granules for disinhibiting heart on heart failure in rats based on myocardial iron metabolism. **Methods** Thirty-two SD rats were taken, in which 8 rats were randomly selected as normal group, the remaining rats were used to establish models of heart failure by abdominal aortic constriction method. After successful modeling, the rats were randomly divided into model group, high dose group of granules for disinhibiting heart and low dose group of granules for disinhibiting heart, with 8 rats in each group. The high-dose and low-dose groups of granules for disinhibiting heart were respectively given granules for disinhibiting heart 20.79 g/(kg·d) and 5.20 g/(kg·d) by gavage. After 8 weeks of continuous gavage, the serum level of iron was measured by colorimetric assay, the serum level of

[作者简介] 於悦, 女, 在读博士研究生, 副主任中医师, 研究方向为中医内科。

[通信作者] 高想, E-mail: Gaoxiang1964@163.com

[基金项目] 南通市科技局科研课题(JCZ20191, MS12021036)

ferritin was measured by ELISA, the pathological morphology of myocardial tissues was observed by HE staining, the level of reactive oxygen species (ROS) and activity of superoxide dismutase (SOD) in myocardial tissues were measured by ELISA, and the expressions of protein and mRNA of transferrin receptor (TfR1), membrane iron transport protein (FPN1), cystine/glutamate reverse transporter protein solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), and glutathione peroxidase 4 (GPX4) in myocardial tissues were detected by Western blot and RT-PCR, respectively. **Results** Compared with the normal group, the serum levels of iron and ferritin, SOD activity and relative expressions of FPN1, SLC7A11, GPX4 protein and mRNA in myocardial tissues of rats in the model group were significantly decreased (all $P < 0.05$), the level of ROS and relative expressions of TfR1 protein and mRNA in myocardial tissues were significantly increased (all $P < 0.05$), the cardiomyocytes were hypertrophied with some inflammatory cell infiltration. Compared with the model group, the serum levels of iron and ferritin, SOD activity of rats in the high dose group of granules for disinhibiting heart, and relative expressions of FPN1, SLC7A11, GPX4 protein and mRNA in myocardial tissues of rats in the high dose and low dose groups of granules for disinhibiting heart were significantly increased (all $P < 0.05$), the level of ROS and relative expressions of TfR1 protein and mRNA in myocardial tissues were significantly decreased (all $P < 0.05$), and the myocardial injury was significantly alleviated. **Conclusion** Granules for disinhibiting heart can inhibit iron death, attenuate myocardial oxidative stress and alleviate myocardial injury in heart failure rats by regulating the iron metabolism SLC7A11/GPX4 signaling pathway.

Keywords: heart failure; iron death; granules for disinhibiting heart; SLC7A11; GPX4

心力衰竭是由不同病因(高血压、心肌缺血、心律失常等心血管疾病)导致的临床综合征,是各种心脏异常的累积效应和多种心血管疾病的最终结果。铁死亡是一种铁依赖的新型细胞死亡形式,以细胞内有毒脂质过氧化产物蓄积,触发线粒体形态改变及氧化损伤为特征^[1]。研究证明,铁死亡在心肌梗死、缺血再灌注损伤^[2-5]、肿瘤^[6]、大脑退行性疾病变^[7]及肾脏损伤^[8]中发挥着重要作用。铁代谢是心肌能量代谢过程中的关键环节,铁代谢调控铁死亡有望成为心力衰竭治疗和改善预后的关键靶点之一。利心冲剂为临床治疗心力衰竭的经验方,本实验从心肌铁代谢与铁死亡角度,探讨了该方剂对心力衰竭大鼠心肌损伤的保护作用及其作用机制,以为其临床应用提供理论依据。

1 实验材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 32 只,8~12 周龄,体重 220~260 g,购自杭州医学院 [SCXK(浙) 2019-0002]。饲养于受控环境(室温 21~25 °C,湿度 40%~45%,每日 12 h 光暗循环)。实验操作经南京中医药大学动物伦理委员会批准(202111A007)。

1.2 药物 利心冲剂(黄芪 30 g、黄精 15 g、补骨脂 12 g、葶苈子 12 g、益母草 30 g),采用江阴天江制药有限公司免煎颗粒,各药按以上比例冲调后,浓缩分装灭菌,放置 4 °C 冰箱保存备用。

1.3 试剂及仪器 血清铁(Solarbio 公司,批号:20220418),血清铁蛋白(南京金霖,批号:202205),超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(南京金霖,批

号:202205),活性氧(ROS)测定试剂盒(上海茁彩,货号:ZC-A4108),SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒(Servicebio 公司,货号:G2003),RIPA 裂解液(Servicebio 公司,货号:G2002),BCA 定量试剂盒(Servicebio 公司,货号:G2026),引物(生工生物工程股份有限公司),膜铁转运蛋白(FPN1)抗体(Proteintec 公司,货号:26601),转铁蛋白受体(TfR1)抗体(abcam 公司,货号:ab269513),胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)抗体(Proteintec 公司,货号:26864), β -actin 抗体(Proteintec 公司,货号:51067)。EG1150 型石蜡包埋机(德国 Leica 公司),RM2255 型石蜡切片机(德国 Leica 公司),PowerPac HC 电泳仪(美国 BioRad 公司),DM3000 型显微镜(德国 Leica 公司),JY-Clear ECL 型化学发光凝胶成像分析系统(北京君意),Bio-Rad CFX connect 实时荧光定量 PCR 仪(美国 BioRad 公司)。

1.4 实验方法 随机取 8 只 SD 大鼠作为正常组,只分离腹主动脉,不结扎;余 24 只大鼠采用腹主动脉缩窄法制备心脏压力负荷超载心力衰竭模型:麻醉大鼠后备皮、消毒,腹正中线旁 0.5 cm 处行纵向切口,钝性游离腹主动脉,操作动作轻柔,避免损伤脏器,8 号注射器针头平行置于腹主动脉上,腹主动脉和注射器针头一同结扎,撤出注射器针头,关腹,缝合,术后青霉素肌注 3 d 防止感染。将造模成功大鼠随机分为模型组、利心冲剂高剂量组、利心冲剂低剂量组,每组 8 只。利心冲剂高、低剂量组分别予

以利心冲剂 20.79 g/(kg·d) 和 5.20 g/(kg·d) 灌胃,正常组和模型组给予等量蒸馏水灌胃,均 1 次/d,连续灌胃 8 周。

1.5 检测指标及方法

1.5.1 血清铁和铁蛋白水平 末次灌胃结束后,大鼠经腹腔注射戊巴比妥钠(100 mg/kg)麻醉后,腹主动脉取血,应用 BACKMAN(AU5800 型)全自动生化分析仪亚铁嗉比色法测定血清铁水平,应用 SIN-NOWA(ER-502 型)酶标分析仪 ELISA 法测定血清铁蛋白水平。

1.5.2 心肌组织病理形态 大鼠腹主动脉采血结束后放血处死,无菌状态下打开胸腔,分离心肌组织,固定,脱水,石蜡包埋,切片,常规 HE 染色后封片,光学显微镜下观察。

1.5.3 心肌组织中 ROS 水平及 SOD 活性 取每只大鼠 100 mg 心肌组织研磨成匀浆液,用预冷 PBS 将其稀释为 10% 心肌组织匀浆液,4 °C 下 3 000 r/min 离心(离心半径为 10 cm) 15 min,取上清液,按照试

剂盒说明测定 ROS 水平及 SOD 活性。

1.5.4 心肌组织中 TfR1、FPN1、SLC7A11、GXP4 蛋白表达情况 采用 Western blot 法检测:冰上取心肌组织,每 100 mg 心肌组织中加入 500 μL RIPA 裂解液进行匀浆,提取心肌组织总蛋白。BCA 法蛋白定量、变性,制胶、上样,SDS-PAGE 中进行电泳、转膜,5% 脱脂奶粉封闭,加入 TfR1、FPN1、SLC7A11、GXP4 一抗,4 °C 孵育过夜;用 HRP 标记山羊抗小鼠/兔 IgG 室温孵育 1 h;ECL 发光得到蛋白条带;用 Image J 进行定量,与所得内参 GAPDH 进行比较分析蛋白灰度。

1.5.5 心肌组织中 TfR1、FPN1、SLC7A11、GXP4 mRNA 表达情况 采用 RT-PCR 法检测:取适量大鼠心肌组织,加入 Trizol 并破碎组织提取总 RNA,反转录得到 cDNA;加入 PCR 扩增反应体系。PCR 反应条件为 95 °C 30 s,95 °C 15 s,60 °C 30 s,40 个循环;取 CT 值并计算 2^{-ΔΔCT}。引物序列见表 1。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据

表 1 各基因引物序列

基因	上游引物序列	下游引物序列
TfR1	5' - ACCATTGTCATATACCCGGTTCA - 3'	5' - CAATAGCCCAAGTAGCCAATCAT - 3'
FPN1	5' - ACCCCATTTTGCAACTTCAG - 3'	5' - ATCAGAAGCCCCAAAGGTCT - 3'
SLC7A11	5' - GCTGACACTCGTGCTATT - 3'	5' - ATTCTGGAGGTCTTTGGT - 3'
GXP4	5' - CGATACGCTGAGTGTGGTTTC - 3'	5' - CATTGCCAGGATGCCCTTG - 3'
GAPDH	5' - TCCCATCACCATCTTCCA - 3'	5' - CATCACGCCACAGTTTCC - 3'

统计学分析,使用 GraphPad Prism 6.0 软件作图。多组间统计比较采用单因素方差分析,之后进行 LSD 检验两两比较,P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠血清铁和铁蛋白水平 模型组血清

铁和铁蛋白水平均明显低于正常组(P 均 < 0.05);利心冲剂高剂量组血清铁和铁蛋白水平均明显高于模型组(P 均 < 0.05),利心冲剂低剂量组血清铁和铁蛋白水平与模型组、利心冲剂高剂量组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见图 1。

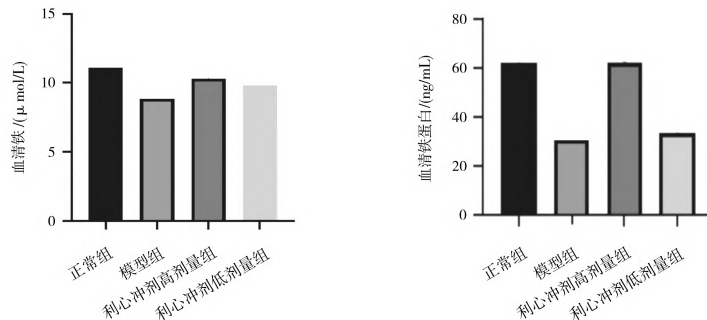


图 1 正常组和心力衰竭各组大鼠血清铁和铁蛋白水平

2.2 各组大鼠心肌组织病理形态 正常组大鼠心肌组织结构正常,心肌细胞排列整齐,可见横纹,组织间未见明显的炎性细胞浸润;模型组大鼠心肌细胞排列疏松,可见横纹,大量心肌细胞肥大,组织间

可见部分炎性细胞浸润;利心冲剂高、低剂量组大鼠心肌组织结构基本正常,心肌细胞排列整齐,可见横纹,部分出现心肌细胞肥大,组织间未见明显的炎性细胞浸润,其中利心冲剂高剂量组表现与正常组接

近,组织间仅有极少量肥大的心肌细胞。见图2。

2.3 各组大鼠心肌组织中ROS水平及SOD活性与正常组比较,模型组 ROS 水平明显升高 ($P < 0.05$),SOD 活性明显降低 ($P < 0.05$);与模型组比

较,利心冲剂高、低剂量组 ROS 水平均明显降低 (P 均 < 0.05),利心冲剂高剂量组 SOD 活性明显升高 ($P < 0.05$);且利心冲剂高剂量组 ROS 水平明显低于利心冲剂低剂量组 ($P < 0.05$)。见图3。

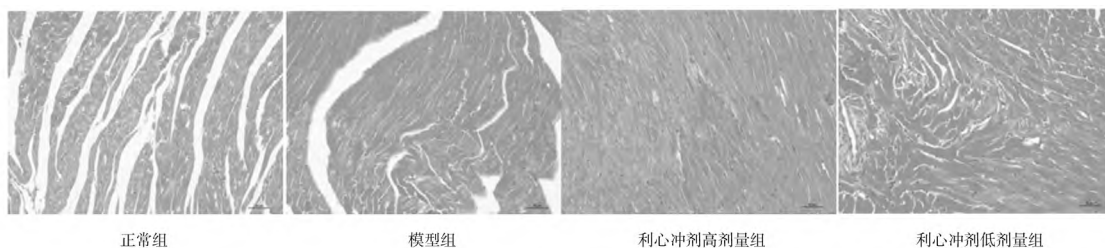


图2 正常组和心力衰竭各组大鼠心肌组织 HE 染色病理形态(×200)

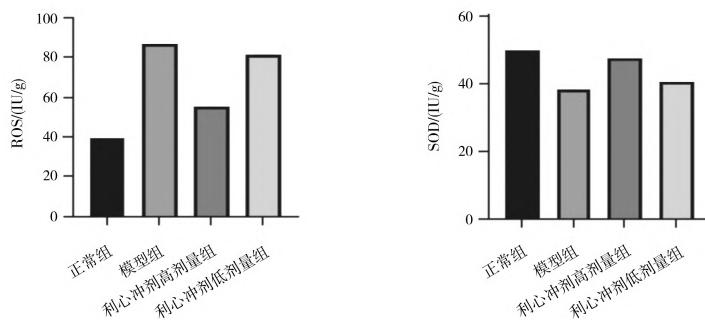


图3 正常组和心力衰竭各组大鼠心肌组织中 ROS 水平及 SOD 活性

2.4 各组大鼠心肌组织中 Tfr1、FPN1、SLC7A11、GXP4 蛋白表达情况 与正常组比较,模型组 Tfr1 蛋白相对表达量明显升高 ($P < 0.05$),FPN1、SLC7A11、GXP4 蛋白相对表达量均明显降低 (P 均 < 0.05);与模型组比较,利心冲剂高、低剂量组 Tfr1 蛋白相对表达量均明显降低 (P 均 < 0.05),FPN1、SLC7A11、GXP4 蛋白相对表达量均明显升高 (P 均 < 0.05);利心冲剂高剂量组 Tfr1 蛋白相对表达量明

显低于利心冲剂低剂量组 ($P < 0.05$),FPN1、SLC7A11、GXP4 蛋白相对表达量均明显高于利心冲剂低剂量组 (P 均 < 0.05)。见图4。

2.5 各组大鼠心肌组织中 Tfr1、FPN1、SLC7A11、GXP4 mRNA 表达情况 与正常组比较,模型组 Tfr1 mRNA 相对表达量明显升高 ($P < 0.05$),FPN1、SLC7A11、GXP4 mRNA 相对表达量均明显降低 (P 均 < 0.05);与模型组比较,利心冲剂高、低剂

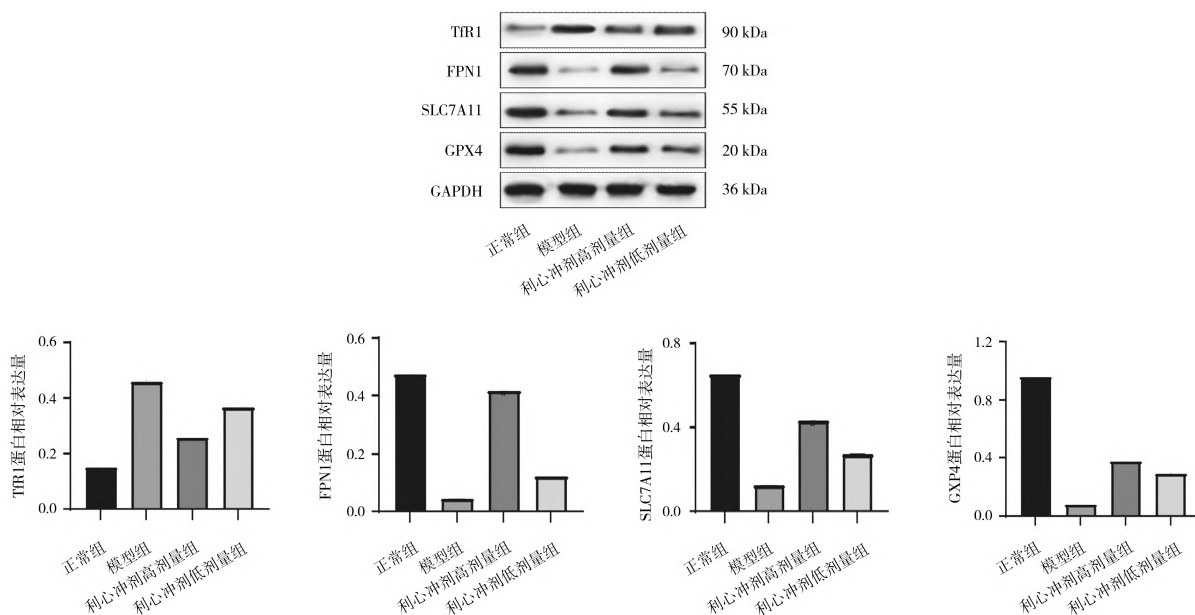


图4 正常组和心力衰竭各组大鼠心肌组织中 铁死亡相关调节蛋白表达情况

量组 Tfr1 mRNA 相对表达量均明显降低 (P 均 < 0.05), FPN1、SLC7A11、GXP4 mRNA 相对表达量均明显升高 (P 均 < 0.05); 利心冲剂高剂量组 Tfr1

mRNA 相对表达量明显低于利心冲剂低剂量组 ($P < 0.05$), FPN1、SLC7A11、GXP4 mRNA 相对表达量均明显高于利心冲剂低剂量组 (P 均 < 0.05)。见图 5。

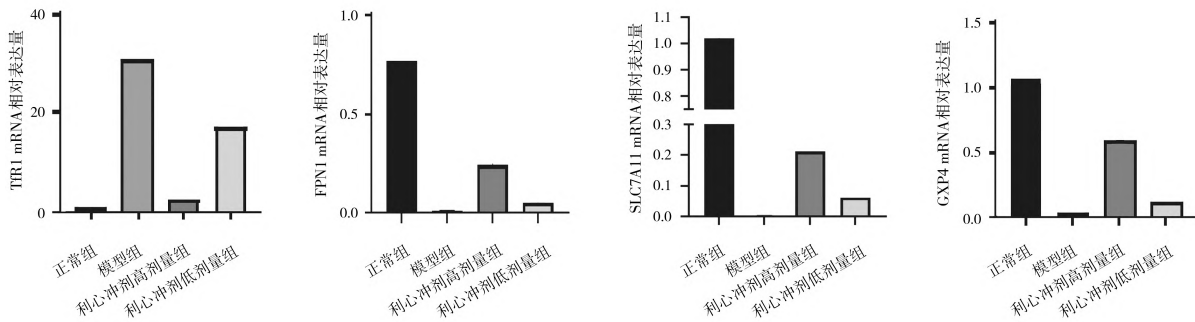


图 5 正常组和心力衰竭各组大鼠心肌组织中铁死亡相关调节蛋白 mRNA 表达情况

3 讨 论

流行病学资料显示,全球成人心力衰竭患病率为 1% ~ 3%,心力衰竭已成为导致心血管疾病患者致死和致残的重要原因^[9]。随着心力衰竭治疗理念的转变,治疗药物和器械的进步,已经部分改变了心力衰竭的进程和结局,但心力衰竭的发生发展机制仍未完全明了,因而治疗效果远未令人满意。

中医对于心力衰竭的病因病机和辨证研究历史悠久,认为慢性心力衰竭以心之阳气亏虚为本,瘀血、水停、痰饮贯穿始终。心气虚损,推动无力,血脉失养,血瘀水停。利心冲剂以益气温阳药为强心之本,辅以活血通络,使气旺血行,兼利水消肿。方中黄芪、黄精培元益气,强心利水,共为君;补骨脂振奋心肾气阳,为臣;益母草祛瘀利水,葶苈子泻肺利水,为佐使;全方充分体现了益气活血、温阳利水的治法精髓。前期研究证实,利心冲剂可以改善心力衰竭患者的临床症状,其机制与调控氧化应激相关基因,抑制心肌细胞凋亡,改善心肌能量代谢相关^[10-14]。但心力衰竭的发生和进展过程复杂,涉及多种信号通路的调控异常,故本实验从铁代谢角度进行了相关探讨。

铁为机体含量最高的微量元素,铁离子在人体中参与氧气运输、线粒体呼吸、核酸复制及修复、宿主防御和细胞信号转导等,铁代谢是心肌能量代谢过程中关键而不可或缺的环节^[15]。研究表明,心力衰竭患者存在心脏线粒体铁过载^[16],而全身铁缺乏^[17-18]。一方面,机体铁缺乏与心力衰竭患者死亡风险增加有关^[19];另一方面,心脏中铁过量会促进氧自由基生成增多,造成广泛的心肌组织损伤及内皮功能障碍,导致和加重心力衰竭,增加心血管不良结局风险。由此可见,心力衰竭伴随铁稳态失衡及

铁死亡,后者又影响心脏病发展进程和预后,两者互为因果,故保持铁代谢稳态、抑制铁死亡可能是预防和治疗心力衰竭的潜在靶点。

心肌铁稳态的维持与心肌中铁的摄取、储存和转运密切相关。生理状态下,铁主要通过 Tfr1 进入心肌细胞,Fe³⁺与转铁蛋白(Tf)结合后与细胞膜上特异受体 Tfr1 结合,然后通过内吞方式将铁离子运送到细胞内,此时 Fe³⁺被释放,还原成 Fe²⁺,一部分进入线粒体参与血红蛋白的形成,另一部分以储存铁形式合成铁存储蛋白,剩余部分通过心肌细胞中的 FPN1 排出细胞外,进入血液循环。研究发现,心肌中 FPN1 表达减少、Tfr1 表达增加可导致细胞内铁的大量聚集,进而加剧心肌损伤^[20]。本研究中模型组大鼠心肌组织中 FPN1 表达减少,Tfr1 表达增加,证实心力衰竭过程中存在铁代谢异常,而利心冲剂干预可以有效调节 FPN1 和 Tfr1 的表达,减少游离铁的沉积。

心力衰竭的发生发展过程中,多种细胞死亡方式共存,形成复杂的调控网络。铁死亡是区别于凋亡、自噬和焦亡之外的新的程序性细胞死亡方式,其参与了慢性心力衰竭的发生,抑制铁死亡可减轻心肌细胞肥大,改善心室扩张,抑制心肌炎症反应,增强心肌舒缩功能^[21]。GPX4 和 SLC7A11 是铁死亡过程中重要的调控因子。SLC7A11 是胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc⁻)的重要组成部分,在质膜上以 1:1 摄入胱氨酸,排出谷氨酸;进入细胞的胱氨酸被还原为半胱氨酸,半胱氨酸是谷胱甘肽(GSH)的合成原料^[22]。GSH 是 GPX4 发挥活性的必要成分,在 GPX4 的催化作用下,GSH 可将有毒的脂质过氧化物还原为相应的醇或水,从而抑制铁死亡的发生。SLC7A11 表达抑制则会导致胱氨酸摄

取不足,直接导致 GSH 合成减少,加剧氧化损伤并启动铁死亡。本研究结果显示,模型组大鼠心肌组织中 SOD 活性和 SLC7A11、GXP4 蛋白及 mRNA 相对表达量均明显低于正常组,ROS 水平明显高于正常组,提示铁死亡介导的氧化应激参与了心力衰竭进程;利心冲剂干预后,SOD 活性和 SLC7A11、GXP4 蛋白及 mRNA 相对表达量均明显增高,ROS 水平明显降低,提示利心冲剂可通过抑制铁死亡,减轻心力衰竭大鼠的氧化应激损伤。

综上所述,心力衰竭大鼠体内存在铁代谢异常,FPN1、TfR1 对维持铁的稳态具有重要意义;利心冲剂可通过下调 TfR1 表达和上调 FPN1 表达而减少心肌铁的沉积,改善铁代谢;同时利心冲剂可调控 SLC7A11/GXP4 通路,提高 SOD 活性,降低 ROS 水平,抑制铁死亡的发生,减轻氧化应激反应以保护心力衰竭大鼠的心肌细胞,为临床治疗心力衰竭提供了新的切入点。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149: 1060 - 1072.
- [2] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7): 2672 - 2680.
- [3] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 486 - 501.
- [4] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298 - 308.
- [5] Li W, Feng G, Gauthier J M, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2293 - 2304.
- [6] Kim S E, Zhang L, Ma K, et al. Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth [J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 977 - 985.
- [7] Ishii T, Warabi E, Mann G E. Circadian control of BDNF-mediated Nrf2 activation in astrocytes protects dopaminergic neurons from ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 169 - 178.
- [8] Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, et al. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2018, 314(5): F702 - 714.
- [9] Li J, Cao F, Yin H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [10] 高想, 唐艳芬, 蒋凤荣, 等. 利心冲剂对心衰大鼠心肌细胞能量代谢的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(10): 1686 - 1688.
- [11] 郁晓群, 高想, 蒋凤荣, 等. 利心冲剂对心衰大鼠模型神经内分泌及炎症因子的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(10): 147 - 151.
- [12] 蔡娟, 高想, 郑晓丹. 利心冲剂治疗慢性心力衰竭 39 例疗效观察 [J]. *云南中医中药杂志*, 2016, 37(11): 42 - 44.
- [13] 於悦, 高想, 陈珏, 等. 利心冲剂改善心力衰竭大鼠心肌能量代谢的作用机制研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(17): 2485 - 2488.
- [14] 於悦, 高想, 卞勇. 利心冲剂对心力衰竭大鼠心肌 ATP 及 PCr/ATP 比值的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(14): 1985 - 1986.
- [15] Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, et al. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7): 1925 - 1937.
- [16] Khechaduri A, Bayeva M, Chang H C, et al. Heme levels are increased in human failing hearts [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(18): 1884 - 1893.
- [17] Xu W, Barrientos T, Mao L, et al. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(3): 533 - 545.
- [18] Lupu M, Tudor D V, Filip G A. Influence of mitochondrial and systemic iron levels in heart failure pathology [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(5): 647 - 659.
- [19] Nakano H, Nagai T, Sundaram V, et al. Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261: 114 - 118.
- [20] Li Y, Zhou Y, Zhang D, et al. Hypobaric hypoxia regulates iron metabolism in rats [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 14076 - 14087.
- [21] Liu B, Zhao C, Li H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 233 - 240.
- [22] Friedmann Angeli J P, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180 - 1191.

[收稿日期] 2023-07-10