

铁代谢及其在心力衰竭治疗中的作用机制研究进展

韦晓丽, 周吉超, 张晓伟*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室,
中国医学科学院代谢紊乱和肿瘤发生相关机制和靶点发现重点实验室, 北京 100050)

摘要: 心力衰竭 (heart failure, HF) 进展过程复杂, 涉及多种信号通路的调控异常。其中, 铁离子作为血红蛋白、肌红蛋白、氧化呼吸链及 DNA 合成酶等重要蛋白的辅因子, 在心肌能量代谢过程中发挥着不可或缺的功能。近年来, 大量研究表明心力衰竭与铁代谢紊乱相关, 缺铁和铁过载均可导致多种心肌病的发病, 最终进展为心力衰竭, 铁代谢可能是心力衰竭诊断、预防和治疗的关键靶点。本文就机体铁代谢的基本过程及其在心力衰竭中的作用机制进行综述, 以期为心力衰竭的治疗提供新的线索和依据。

关键词: 铁缺乏; 铁过载; 心力衰竭; 抗氧化; 线粒体

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)06-1584-09

Research progress of iron metabolism and its mechanism in the treatment of heart failure

WEI Xiao-li, ZHOU Ji-chao, ZHANG Xiao-wei*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, CAMS Key Laboratory of Molecular Mechanism and Target Discovery of Metabolic Disorder and Tumorigenesis, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: The pathogenesis of heart failure is a complex progression and associated with abnormal regulation of many signaling pathways. As a cofactor of hemoglobin, myoglobin, oxidative respiratory chain, DNA synthase and other important proteins, iron plays an indispensable role in myocardial energy metabolism. Recently, a large number of studies have shown that heart failure is related to the disorder of iron metabolism. Both iron deficiency and iron overload can lead to the development of a variety of cardiomyopathy, and even progress to heart failure. Iron metabolism could be a key target for the diagnosis, prevention and treatment of heart failure. Here, we review the basic process of iron metabolism and its mechanism in heart failure, expecting to provide new clues and evidence for the treatment of heart failure.

Key words: iron deficiency; iron overload; heart failure; antioxidation; mitochondria

心力衰竭是由多种因素 (如感染、劳累、高血压及

心肌缺血、心律不齐、心脏超负荷等心脏疾病) 引起的一种严重终末期疾病, 影响了 650 万美国成年人, 花费 307 亿美元; 预计到 2030 年, 心力衰竭的患病率将增加 46%, 达到 800 万成年人, 治疗成本增加 127%, 达到 697 亿美元, 相当于每个美国成年人约 244 美元^[1]。目前, 我国约有 1 500 万心力衰竭患者, 随着人口老龄化, 心血管病存活患者的增加及糖尿病、慢性肾病等疾病的治疗不及时, 心力衰竭的发病率也在不断升高^[2]。

收稿日期: 2022-02-28; 修回日期: 2022-03-26.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (2021-I2M-1-016); 国家自然科学基金资助项目 (81773800); 中国医学科学院中央高校基本科研业务费专项 (3332021043); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费 (2018PT350004); 北京高校卓越青年科学家项目 (BJJW-ZYJH01201910023028).

*通讯作者 Tel: 86-10-83161187, E-mail: zhxw@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0268

目前, 药物治疗仍是心力衰竭治疗的基石, 正性肌力药物、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂是治疗心力衰竭的经典基础用药, 但并不能完全阻止心力衰竭的发展。除此之外, 超滤治疗、心脏再同步化治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT)、置入式心脏复律除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD)、左心室辅助装置 (left ventricular assist device, LVAD)、心脏移植、冠状动脉造影术等心脏介入治疗、导管消融术、干细胞治疗、基因治疗等手术治疗和器械治疗得到了进一步发展^[2], 但使用比例还相对较低。我国的心力衰竭防控仍面临巨大的挑战, 开发心力衰竭发生发展的新靶点新机制有望降低心力衰竭再住院率和死亡率。

铁是构成代谢和生物过程的重要组成部分的基本元素, 在线粒体和各种酶功能中发挥重要作用, 鉴于心脏的高能量需求, 心肌细胞铁含量的异常变化会对心脏功能产生显著的负面影响并加剧心力衰竭^[3]。研究表明, 机体的铁缺乏是心力衰竭的典型特征^[4]; 铁过载会因氧化应激而产生组织损伤, 严重的铁过载会引起难治性的心力衰竭^[5]。因此, 靶向铁代谢将有望成为治疗心力衰竭和改善预后的关键。尽管机体已进化出精细的调节机制来维持铁稳态^[6], 但其异常调控介导心力衰竭的确切机制仍未被完全阐明。本综述概述了正常的铁代谢过程, 总结了铁代谢紊乱与心力衰竭的潜在机制, 以期为中心力衰竭的治疗和预后提供新的思路和方案。

1 铁代谢概述

铁是人体内含量最高的必需微量元素, 广泛分布于机体各个组织器官, 作为含铁硫簇酶 [如细胞色素、烟酰胺二核苷酸磷酸 (NADPH) 和琥珀酸脱氢酶] 的组成部分, 铁介导氧的转运, 通过氧化磷酸化产生能量, 并且参与构成过氧化物和一氧化氮生成酶, 在生理病理过程中发挥着至关重要的作用。机体通过持续的铁吸收、循环、利用、排出及精细的调控机制维持机体的铁离子稳态 (图1)。

1.1 铁的摄取、循环、储存与排出

1.1.1 铁的摄取和排出 根据吸收机制的不同, 饮食中的铁可分为血红素铁和非血红素铁^[7], 血红素铁主要存在于动物性食物中, 由肉类食物中的血红蛋白和肌红蛋白分解产生; 非血红素铁则主要存在于植物性食物中, 血红素铁比非血红素铁具有更好的生物利用度。血红素铁具体的吸收机制尚不十分明确, 可能通过十二指肠上的血红素载体蛋白 (heme carrier protein 1, HCP1) 进入肠细胞^[8], 在血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的作用下将铁从血红素中释放出来^[9]。非血红素铁中的三价铁则需要通过十二指肠刷状缘通过近端肠腔低 pH 环境和十二指肠细胞色素 b 还原酶 1 (duodenal cytochrome b1, DCYTB1) 等铁还原酶的作用下, 还原成亚铁后, 通过二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 被肠细胞吸收。

在血液中的铁主要和转铁蛋白 (transferrin, Tf) 形

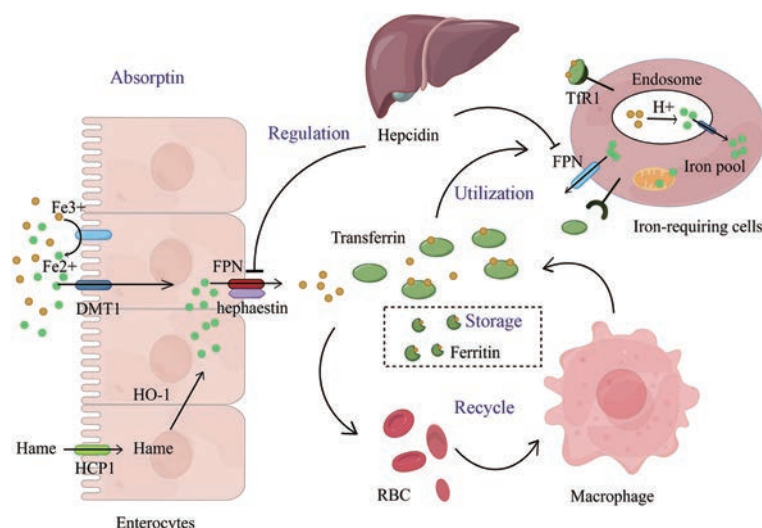


Figure 1 Absorption, regulation, recycle, storage and utilization of iron. Heme iron in the intestinal lumen enters enterocytes through HCP1, and then is released from heme under the action of HO-1. The ferric iron in non-heme iron needs to be reduced to ferrous iron under the action of reductase and then be absorbed through DMT1. Iron in the blood mainly forms a complex with transferrin, which is regulated by hepcidin. Most of the iron is recycled from aged or damaged RBC by macrophages. Iron enters cell mainly through the TfR1 on the cell membrane. The acidic environment in the early endosome promotes the release of iron from transferrin, and the released iron is reduced to ferrous and transported into the cytoplasm by DMT1 for different biological utilizations. HCP1: Heme carrier protein 1; HO-1: Heme oxygenase-1; DMT1: Divalent metal transporter 1; FPN: Ferroportin; RBC: Red blood cells; TfR1: Transferrin receptor 1

成复合物,主要通过细胞表面高亲和力转铁蛋白受体(transferrin receptor 1, TfR1, 也称为 TFRC 或 CD71)内吞进入细胞。早期体内中的酸性环境促进铁从 Tf 中释放,释放的铁被前列腺跨膜上皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原为亚铁并通过 DMT1 转运到细胞质中发挥作用。无铁的铁/TfR1 复合物返回细胞表面并解离^[10]。除此之外,铁也可通过钙通道、锌转运蛋白等进入细胞^[11]。

细胞铁的排出通过膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)来完成^[12],其在维持血浆铁水平的细胞(如十二指肠上皮细胞、巨噬细胞和肝细胞)中表达丰富^[10],对其他细胞(如心肌细胞)的局部铁调控也发挥着重要的作用。FPN 受铁调素的负调控,铁调素已被证明与 FPN1 结合,导致 FPN1 的内化和降解^[13]。

1.1.2 铁的储存和循环 未被利用或输出的铁储存在铁蛋白(ferritin)中,主要存在于肝脏。红细胞生成所需的大部分铁由巨噬细胞从老化或受损的红细胞中回收,如果供不应求,就会通过核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白吞噬,从肝脏调动储存的铁^[10,14]。肝脏铁沉积的生理范围在 300 mg~1 g,但在患有遗传性血色素沉着症的患者中高达 25~30 g^[15]。当血清铁水平在约 60% 饱和度超过转铁蛋白的缓冲能力时,会出现非转铁蛋白结合的铁(non-transferrin bound iron, NTBI),通过溶质载体家族 39 成员 14(solute carrier family 39 member 14, SLC39A14)输入肝细胞^[16]。

1.2 铁的调控

维持细胞和有机体铁稳态可确保充足的铁供应并防止有毒铁积累。

在细胞水平,铁代谢的蛋白质表达翻译后调节是通过铁反应元件(iron response element, IRE)和铁调节蛋白(iron regulatory proteins, IRP)实现的,调控的蛋白质包含 ferritin、TfR1、DMT1、5-氨基乙酰丙酸合酶 2(5'-aminolevulinic acid synthase 2, ALAS2; 参与血红素生物合成)、缺氧诱导因子 2 α (hypoxia-inducible factor 2 α , HIF2 α)等。IRP1 和 IRP2 都能以结构和序列专一性方式识别和结合 IRE。当 IRP 在 5'非翻译区与 IRE 结合时,可阻止其翻译;而当 IRP 在 3'非翻译区与 IRE 结合,则起到稳定 mRNA,防止内切核酸降解的作用^[17]。当细胞内铁水平较低时,IRP 缺乏与之结合的铁硫簇,因此与 IRE 结合可抑制 ferritin 的翻译,稳定 TfR1 mRNA,使铁储存减少,吸收增加。随着细胞中铁离子浓度的升高,铁被结合到铁硫簇中,与 IRP 结合可阻止 IRP-IRE 相互作用^[18]。

在整体水平,铁的调控主要依赖铁调素(hepcidin)

来实现。它是一种肝源性激素,是全身铁稳态重要调节剂。受到铁调素的作用,FPN 被磷酸化和内化,进一步被泛素化并通过多泡体(multivesicular body, MVB)运输以在溶酶体中降解^[19],从而抑制细胞铁外流。血清铁水平升高时,铁调素分泌增加,细胞膜上的 FPN 减少,细胞内的铁向血清输出减少,从而降低血清和细胞外液铁水平^[20]。相反,低铁调素水平则会增加肠细胞和巨噬细胞中铁的输出,从而增加血浆铁浓度和转铁蛋白饱和度。铁调素缺乏或者过量都会导致相应的疾病,急性心肌梗死后铁调素的表达升高,心肌细胞中铁调素的特异性缺失则不能改善心脏功能^[21];铁调素浓度降低或 hepcidin-FPN 结合减少引起的血色素沉着症则会导致铁过载和广泛的组织损伤^[22]。炎症引起铁调素升高的同时也会伴随着低铁血症的发生^[23]。铁调素主要响应体内铁储存增加或炎症信号,当肝细胞铁过载时还可以通过抑制 BMP/SMAD 及 IL-6/STAT3 信号通路来抑制铁调素的生成^[24]。

2 铁代谢紊乱导致心力衰竭

心力衰竭常常伴随着铁代谢紊乱,铁代谢紊乱又会影响心脏病发展进程和预后。近年来,铁代谢在心力衰竭发展进程中的作用引起了研究者的关注。以下概述铁代谢异常与心力衰竭的关系。

2.1 心力衰竭常常伴随着铁缺乏

研究表明,约 50% 的慢性心力衰竭患者出现铁缺乏,铁缺乏进一步增加心力衰竭的发病率和死亡率。心力衰竭相关的铁缺乏有以下 3 种机制:①心力衰竭患者饮食减少、肠道水肿等因素导致铁摄取不足;②使用抗血小板聚集和抗凝剂引起的胃肠道出血,导致铁丢失增加;③心力衰竭患者铁调素增加,导致机体不能释放足够的铁来满足组织需求^[25]。前两种称为绝对铁缺乏,第 3 种为功能性铁缺乏,3 种机制可单独存在,也可同时存在。

缺铁引起的线粒体功能障碍损害细胞能量补充和心脏功能。Melenovsky 等^[26]发现人类心力衰竭心脏左心室组织中的铁含量降低,乌头酸酶和柠檬酸合酶活性降低,过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶 2 等活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除酶表达降低,心肌细胞能量产生和收缩功能下降,表明心肌缺铁可能导致线粒体功能障碍。TfR1 基因缺失的小鼠在出生后第二周死亡,并出现心脏肿大、心功能差、线粒体呼吸衰竭和线粒体自噬受阻^[27]。

2.2 铁过载时通过铁死亡导致心力衰竭

铁过载可分为两种类型:①原发性血色素沉着症(负责铁吸收和调节吸收的基因突变);②继发性铁过载(治疗性干预,如重复输血以治疗溶血性贫血和过

量补充铁以刺激透析患者的红细胞生成)。当体内总铁量过多, 细胞内不稳定铁池的含量增加, 沉积于心肌细胞, 导致心力衰竭^[28]。

2012年, Dixon等^[29]将脂质过氧化诱导的铁依赖性细胞死亡命名为铁死亡(ferroptosis)。铁死亡作为一种新兴的调节性细胞死亡方式, 已成为心血管疾病领域研究的新热点, 了解铁死亡在心力衰竭中发生发展的机制是未来降低发病率和死亡率的先决条件。铁死亡可分为两个阶段, 第一阶段是细胞内铁过载, 通过芬顿反应产生大量ROS, 第二阶段是细胞内抗氧化系统失衡。目前, 对于铁死亡的研究主要集中在4个方面: ① System Xc⁻/谷胱甘肽(glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)轴被认为是参与铁死亡的主要途径。System Xc⁻是一种位于细胞膜表面的氨基酸反向转运蛋白, 由两个亚基SLC7A11和SLC3A2组成的二聚体, 可以将胱氨酸以1:1的比例转运到细胞内, 将谷氨酸转运到细胞外^[30]。GPX4则可清除磷脂过氧化氢, 抑制铁死亡。GSH是GPX4的有效辅助因子, GSH耗竭可通过增加脂质ROS诱导铁死亡^[31]。抑制system Xc⁻的活性会干扰细胞胱氨酸吸收, 进而减少GSH的合成, 最终降低GPX4的活性, 导致铁死亡; ② 铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1; 也被称为AIFM2)-泛醌(CoQ10)途径^[32,33]。研究人员表明, 在某些肿瘤细胞系中, 即使不存在以GPX4为核心的抗铁死亡系统, 细胞也能够抵抗铁死亡, 作者通过基因测序鉴定出FSP1, 其必须在肉豆蔻酰化后被募集到脂质膜以发挥其还原酶功能^[33]。脂质膜富含CoQ10, 其还原形式CoQH2作为一种抗氧化剂来消除脂质过氧自由基^[32]。FSP1发挥作用必须得到辅酶NADPH的支持, 因此FSP1-CoQ10-NADPH构成了一个独立的抗铁死亡系统; ③ 鸟苷三磷酸环水解酶1(GTP cyclohydrolase1, GCH1)-四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)途径^[34]。BH4是参与生产芳香族氨基酸和一氧化氮的辅助因子。GCH1是BH4合成的限速酶。通过使用CRISPR介导的全基因组激活筛选, Kraft等^[35]发现GCH1是参与抑制铁死亡的最突出的基因, GCH1的上调或沉默通过控制抗氧化剂BH4的内源性产生, 导致癌细胞对铁死亡产生相应的抗性或敏感性; ④ 铁蛋白。Fang等^[36]发现多柔比星诱导的心肌病小鼠的线粒体出现铁蓄积和脂质过氧化, 线粒体形态发生变化, 膜电位下降, ATP生成减少。该团队在后续的研究中发现编码铁蛋白重链(ferritin h, FtH)基因的心肌细胞特异性敲除小鼠给予高铁饮食后出现心肌肥大伴有严重的心肌损伤, 并发现其通过心肌细胞膜上胱氨酸/谷氨酸反

向转运体的功能亚基SLC7A11下调导致胞内胱氨酸和GSH缺乏, 进而诱发心肌细胞发生铁死亡和心力衰竭^[37]。NCOA4介导的自噬过程可选择性地降解铁蛋白, 使细胞内游离铁水平升高, 诱发铁死亡^[38]; ⑤ 线粒体中也存在一种独特的抗铁死亡系统, 该系统以二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)为主。GPX4缺陷细胞中的DHODH导致线粒体脂质过氧化, 而且DHODH促进CoQ10的再生, 从而将脂质过氧化物捕获在线粒体膜中^[39]。

2.3 HIFs活性与铁代谢相关, 影响心力衰竭相关基因的编码调控

铁是缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)降解酶脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)的辅助因子, 因此HIFs积累及其相关代谢效应通常与缺氧有关。HIFs是 α/β 异二聚体转录因子, 可根据机体氧含量变化介导多种细胞和全身反应^[40], 参与血管生成、能量代谢、细胞凋亡、炎症和纤维化的相关基因的转录^[41]。心脏负荷增加时心脏代偿性肥大, 这依赖于心脏血管生成, 长期的心脏肥大会导致心力衰竭。研究表明, 心脏通过HIF-1依赖性诱导血管生成因子促进心脏血管生长, 但持续的压力超负荷诱导p53的积累, 抑制HIF-1活性, 从而损害心脏血管生成和收缩功能, 导致心力衰竭^[42]。研究表明, 细胞水平的铁耗竭抑制PHD活性, 导致核HIF-1 α 积累, 但其对线粒体功能的影响还有待进一步研究^[43]。PHD抑制剂下调铁调素, 改善铁吸收, 并增加内源性促红细胞生成素和参与铁代谢的酶的产生, 提高铁的利用率^[44]。还有研究表明编码DMT1的基因受HIF-2 α 调节^[44]。也有研究使用铁螯合剂模拟缺氧研究HIFs与疾病的关系^[45,46]。

2.4 钙通道也成为心肌细胞吸收铁的方式

尽管开发了新的铁螯合药物, 但铁过载仍然影响患者生存率。了解铁进入细胞的其他途径有利于铁过载疾病新治疗方法的研究。只有与转铁蛋白结合的铁才能通过TfR1进入心肌细胞, NTBI转运主要通过两种转运蛋白进入心肌细胞: DMT1和L型钙通道(LTCC), 但心肌DMT1 mRNA表达已被证明会随着成人心脏中铁的升高而降低^[47]。1999年, Tsushima等^[48]最先发现心肌摄取Fe²⁺是通过L型Ca²⁺通道发生的, 阻断该通道可能有助于治疗血清铁水平过高的患者。心脏特异性LTCC过表达导致心肌细胞铁积累增加和氧化损伤, 与Ca²⁺电流升高成正比, 而LTCC阻滞剂(如氨氯地平 and 维拉帕米)则减少心肌细胞内铁累积, 减少氧化应激, 同时保护心脏舒张和收缩功能^[49]。进入心肌细胞的NTBI被快速氧化还原成三价铁, 并与ferritin结合后被困在细胞质中, 转化为不溶性三价铁

(含铁血黄素) 沉积物^[50]或反应性不稳定铁池导致铁介导的氧化损伤。细胞质铁的升高也会导致铁摄取到线粒体, 被整合到 Fe-S 簇中并用于血红素生物合成。线粒体中的铁稳态需要 frataxin, 为线粒体中的铁衍生自由基提供关键的抗氧化防御^[51]。

另一个可能涉及心脏铁吸收的通道是 T 型钙通道 (TTCC)。生理条件下, TTCC 在心肌中的表达在出生后消失^[52]。然而, 它可以在某些病理条件下重新出现在心脏中, 包括心肌梗塞、心力衰竭和铁过载心脏病^[53]。研究报道 Fe²⁺ 可以抑制 Ca²⁺ 电流, 并且可以在铁过载条件下通过 TTCC 进入心肌细胞^[54]。TTCC 阻滞剂 (依氟地平) 治疗可显著降低培养的心肌细胞和铁过载条件下的体内模型中的心脏铁摄取, 从而改善心脏功能^[55]。然而, 需要在临床和体内环境中进行进一步的研究, 以确认这些通道的作用及其在预防铁过载心脏病中的潜在用途。

3 治疗策略

在进行铁代谢与心脏病机制研究的同时, 通过调节铁代谢、改善心脏铁含量的治疗策略也在不断研究中, 靶向铁代谢紊乱及其致病过程可能成为治疗心力衰竭的新策略 (图 2)。

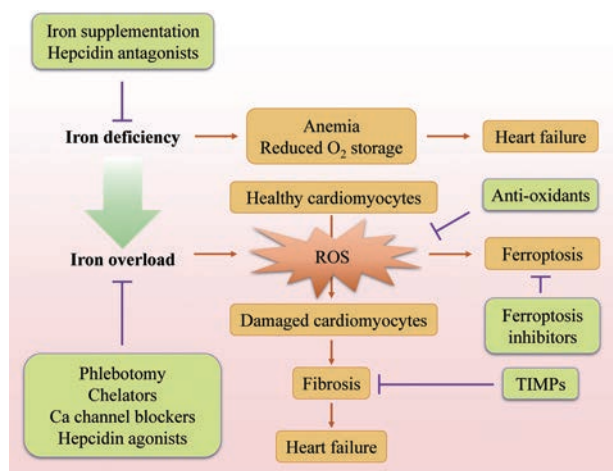


Figure 2 Treatment strategies for iron metabolism disorders and heart failure. Iron deficiency causes anemic heart disease, which can be treated with iron supplements and hepcidin antagonists. Treatment of iron overload has three main categories: ① Reduction of iron levels by phlebotomy, iron chelators, calcium channel blockers and hepcidin agonists; ② Reduction of oxidative stress by anti-oxidants; ③ Inhibit ferroptosis; ④ Inhibit fibrosis by TIMPs. ROS: Reactive oxygen species; TIMPs: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases

3.1 铁缺乏治疗策略

功能性缺铁和绝对缺铁可以并存, 功能性缺铁可

通过持续损害铁摄取促进绝对缺铁^[56]。绝对性铁缺乏的治疗侧重于改善铁储存、改善失血和优化铁吸收, 而功能性缺铁的治疗则侧重于控制潜在的疾病。

3.1.1 口服铁剂 统计研究表明, 铁补充剂可以减少心力衰竭患者的住院率, 增强心脏功能, 改善生活质量^[57]。常用的口服铁剂有亚铁盐 (如硫酸亚铁) 和右旋糖酐铁、多糖铁复合物等。亚铁盐进行治疗可能会受到胃肠道不良反应的影响^[58]。将三价铁与载体结合, 既能优化吸收, 又能减少胃肠道不良反应的新型口服疗法正在研究中。在一项 III 期临床扩展研究试验中, 麦芽酚铁对伴有炎症性肠病的缺铁性贫血患者有效且耐受性良好^[59]。研究证明, 一种新型纳米颗粒铁补充剂 (铁氢氧化物己二酸酒石酸铁的膳食铁蛋白类似物) 可以成为比硫酸亚铁更安全有效的口服铁补充剂, 具有治疗人类妊娠缺铁的潜力^[60]。

3.1.2 静脉铁剂 当口服铁剂耐受性差、无效、不能使用或需要快速补充耗尽的铁储备时, 需要静脉注射铁剂^[61]。相比较而言, 静脉补充铁剂更快更有效, 给药次数少, 胃肠道不良反应更少, 且吸收不受炎症等因素的影响^[62]。羧基麦芽糖铁是首选的制剂, 因为它似乎可以更快更有效地增加血红素参数^[63]。López-Vilella 等^[64]对 565 名连续 5 年以上诊断为心力衰竭的门诊患者进行研究, 发现在射血分数保留和降低的铁缺乏和心力衰竭患者中, 静脉给予羧基麦芽糖铁可以改善射血分数和心功能状态。

3.1.3 减少 hepcidin 如前文所述, 铁缺乏时铁调素分泌减少, 增加细胞铁排出, 降低血浆铁水平。研究表明, 维生素 D^[65]和肝素^[66]可以抑制铁调素生成, 具有治疗铁缺乏的潜在价值。随着对 hepcidin 信号通路的进一步研究, 靶向可溶性血幼素 (hemojuvelin, HJV)、骨形态形成蛋白受体 (bone morphogenetic protein receptor, BMPR) 抑制剂、阻断 IL-6/JAK/STAT 信号传导下调铁调素合成也成为治疗铁缺乏的手段^[67]。

3.2 铁过载治疗策略

铁过载导致了转铁蛋白和铁蛋白的饱和, NTBI 增多, 加速了铁在组织中的沉积, 尤其是含有 Ca²⁺通道的可兴奋组织。心脏组织中高水平的 Ca²⁺通道会将 Fe²⁺离子传导到细胞中, 通过氧化还原产生过量的自由基, 破坏了细胞的氧化还原平衡, 导致氧化应激; 自由基与各种细胞成分结合, 对心脏产生毒性^[68,69]。NTBI 还可以直接激活成纤维细胞, 促进其增殖和分化为肌成纤维细胞, 从而导致心脏组织的纤维化增加^[70]。

3.2.1 放血和铁螯合剂 铁过载的治疗需要降低全身铁水平或防止铁进入组织。放血和铁螯合剂是降低全身铁的两种常用方法^[71]。当血红蛋白在正常范围内

(无贫血)且红细胞生成不受影响时使用放血的方法,该方法主要用于治疗原发性血色素沉着症。当铁过载患者贫血时,铁螯合剂用于去除体内多余的铁,不断开发口服生物利用度高、良好的长期疗效和安全性的药物成为铁过载治疗的目标。除此之外,根据作用方式不同,还有一些其他的治疗策略。

3.2.2 抑制铁死亡 研究表明铁死亡抑制剂、铁离子螯合剂、线粒体还原剂、HO-1抑制剂及低铁膳食均可有效防治铁死亡介导的心衰^[28]。GSH、ferrostatin-1、liproxstatin-1、抗坏血酸(ascorbic acid, AsA)、维生素E和CoQ10是抑制铁死亡的脂质抗氧化剂。特异定位在线粒体的线粒体抗氧化剂(Mito-TEMPO)可有效抑制铁死亡,保护心脏功能^[36]。大部分的铁螯合剂主要在细胞外结合 Fe^{2+} ,而右雷佐生和环吡酮(ciclopirox, CPX)则可以结合细胞内的 Fe^{2+} 。酰辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)能将花生四烯酸和肾上腺酸分别合成为花生四烯酰CoA和肾上腺酰CoA,参与带负电膜磷脂的合成,但膜上的长链多不饱和脂肪酸常常可被氧化,特别是在RSL3等因素的诱导下,从而引发细胞铁死亡^[72]。罗格列酮和吡格列酮通过抑制ACSL4介导的长链多不饱和脂肪酸活化,保护细胞免受铁死亡^[73]。激活Nrf2/HO-1信号轴也被证明可以抑制铁死亡防止肺缺血再灌注损伤^[74],但其在心力衰竭中的应用还有待进一步研究。

3.2.3 抗氧化剂 铁过载导致ROS的产生增加,ROS不仅损害细胞成分,也是疾病发生的潜在基础^[75]。许多研究表明,抗氧化化合物可降低心脏氧化应激,减少心脏铁沉积,并改善铁过载诱导的心脏功能障碍^[76,77]。一项为期3个月的临床对照研究表明,口服N-乙酰-L-半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)可以作为辅助治疗用于治疗心力衰竭患者^[38]。HJV基因敲除小鼠给予高铁饮食表现出心肌铁沉积和死亡率增加,以及氧化应激和心肌纤维化,最终导致晚期铁过载心肌病。而白藜芦醇治疗可抑制铁诱导的氧化应激和心肌纤维化,同时激活p-Akt和p-AMP活化蛋白激酶(AMPK)信号通路^[78]。除了抗氧化剂单一疗法外,抗氧化剂和铁螯合剂的组合可以增强治疗效果,通过减少组织铁积累和减少铁过载条件下的氧化应激来改善器官功能^[79,80]。

3.2.4 钙通道阻滞剂 铁离子也可通过 Ca^{2+} 通道进入心脏,因此可以使用 Ca^{2+} 通道阻滞剂(如氨氯地平和维拉帕米)来减少心脏中的铁积累并预防铁过载诱导的心力衰竭。钙通道阻滞剂可通过扩张冠状动脉血管同时改善冠状动脉内皮功能来促进心肌微血管灌注。像氨氯地平这样的LTCC阻滞剂也具有抗氧化特性,可以

帮助抵消铁过载的氧化作用^[81]。氨氯地平与铁螯合剂联合使用时,比单独使用铁螯合剂更有效地减少心脏铁过载^[82]。维拉帕米可以降低硫酸亚铁诱导的血清铁蛋白和心脏铁沉积的增加,改善氧化应激,对铁过载引起的心脏功能障碍和结构变化具有保护作用^[83]。线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)阻滞剂通过防止ROS产生和线粒体去极化及减轻由铁过载引起的线粒体肿胀发挥保护作用,可能成为预防铁过载引起的心脏线粒体功能障碍的有效疗法^[84]。

3.2.5 增加hepcidin 铁过载时铁调素分泌增加,减少细胞铁排出,降低血浆铁水平。因此铁调素类似物可能成为一种治疗方法^[85],研究表明这种方法更适合维持治疗,因为这些药物不会减少肝脏中的铁储存。通过增加正调节剂(如BMP6),或者抑制铁调素信号传导的负调节剂来增加铁调素的产量也是铁过载的治疗手段^[67,86]。

3.2.6 金属蛋白酶组织抑制剂 金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)也可介导心脏病中的心肌重塑、肥大和纤维化。研究表明,TIMP3是铁介导的心脏损伤的关键调节因子,缺乏TIMP3的小鼠,铁过载处理后出现严重的心脏结构改变和功能障碍^[87]。因此,探索铁代谢的作用机制及开发新的靶向铁代谢药物对于治疗心脏病具有重要意义。

4 总结与展望

如今,心力衰竭患病率仍然呈现逐年上升的趋势,因其复杂的发病过程和预后,心衰的治疗还有待进一步研究。铁离子在体内是一把“双刃剑”,缺铁会加重心力衰竭,铁过多会导致自由基生成增多,心肌细胞氧化损伤导致心衰。虽然现在对于铁代谢紊乱在心力衰竭中的影响研究日益增多,但是对于其致病的具体信号通路和分子机制研究还有待进一步扩展。比如①铁过载的治疗策略中,已有研究对于铁在特定细胞内位置的作用研究较少,早期研究中观察到的铁螯合剂功效之间的差异可能是由于它们穿透线粒体的能力存在内在差异^[88]。心力衰竭患者会发生心脏线粒体铁过载^[89],但他们可能同时在全身水平缺铁^[27,90]。在ROS水平升高的缺血再灌注过程中,ROS破坏铁硫簇,释放其中的铁,使线粒体中游离铁的含量升高^[88];缺血期间溶酶体向线粒体的铁输送增加也可导致线粒体铁水平升高^[91]。铁水平的增加反过来又进一步增加了ROS的产生,如此反复,形成恶性循环。因此,这种全身铁代谢和细胞铁代谢之间的不一致需要进一步探究,靶向特定细胞器,如线粒体铁的减少可能导致氧化应激期间“游离”铁和总铁的减少,从而减少铁催化的ROS产生和细胞死亡;②铁缺乏和铁过载均可导致心力衰竭,

因此需要控制治疗的“度”，实现个性化精准治疗和动态监测；③ 当下调节铁代谢的化合物或者药物只是治疗心力衰竭的辅助手段，暂时还没有报道靶向铁代谢治疗心力衰竭的临床研究。因此，研究者希望未来铁代谢的具体机制会被进一步阐明，这将为心力衰竭的治疗提供新的思路和靶点，同时希望根据铁代谢的前沿基础研究开发新的药物或手段用于临床治疗相关疾病。

作者贡献: 韦晓丽负责文献检索及论文撰写；周吉超负责论文语句修改；张晓伟指导论文选题、修改及校对。

利益冲突: 所有作者声明无任何利益冲突。

References

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131: e29-e322.
- [2] Zou YC, Liu T, Liu ZM, et al. The 100 anniversary review of heart failure research in China [J]. *Chin J Cardiovasc Res (中国心血管病研究)*, 2021, 19: 1057-1061.
- [3] 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: 1925-1937.
- [4] Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies [J]. *Circulation*, 2018, 138: 80-98.
- [5] Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1001-1012.
- [6] Ganz T. Systemic iron homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93: 1721-1741.
- [7] Cerami C. Iron nutriture of the fetus, neonate, infant, and child [J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 71 Suppl 3: 8-14.
- [8] Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter [J]. *Cell*, 2005, 122: 789-801.
- [9] Conrad ME, Umbreit JN. Pathways of iron absorption [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2002, 29: 336-355.
- [10] Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism [J]. *Cell*, 2017, 168: 344-361.
- [11] Paterek A, Mackiewicz U, Mączewski M. Iron and the heart: a paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 21613-21629.
- [12] Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out ferroportin [J]. *Cell Metab*, 2015, 22: 777-787.
- [13] Dunn LL, Suryo Rahmanto Y, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium [J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17: 93-100.
- [14] Dowdle WE, Nyfeler B, Nagel J, et al. Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis *in vivo* [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 1069-1079.
- [15] Pietrangelo A. Iron and the liver [J]. *Liver Int*, 2016, 36 Suppl 1: 116-123.
- [16] Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, et al. SLC39A14 is required for the development of hepatocellular iron overload in murine models of hereditary hemochromatosis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22: 138-150.
- [17] Wilkinson N, Pantopoulos K. The IRP/IRE system *in vivo*: insights from mouse models [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 176.
- [18] Haddad S, Wang Y, Galy B, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38: 362-372.
- [19] De Domenico I, Ward DM, Langelier C, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18: 2569-2578.
- [20] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. *Science*, 2004, 306: 2090-2093.
- [21] Zlatanova I, Pinto C, Bonnin P, et al. Iron regulator hepcidin impairs macrophage-dependent cardiac repair after injury [J]. *Circulation*, 2019, 139: 1530-1547.
- [22] Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18016.
- [23] Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later [J]. *Blood*, 2011, 117: 4425-4433.
- [24] Charlebois E, Pantopoulos K. Iron overload inhibits BMP/SMAD and IL-6/STAT3 signaling to hepcidin in cultured hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2021, 16: e0253475.
- [25] van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40: 3616-3625.
- [26] Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19: 522-530.
- [27] Xu W, Barrientos T, Mao L, et al. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart [J]. *Cell Rep*, 2015, 13: 533-545.
- [28] Cai Z, Min J, Wang H, et al. Role of iron overload and ferroptosis in heart disease [J]. *Chin Sci Bull (科学通报)*, 2019, 64: 2974-2987.
- [29] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149: 1060-1072.
- [30] Sato H, Tamba M, Ishii T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 11455-11458.
- [31] Sun Y, Zheng Y, Wang C, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 753.
- [32] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-indepen-

- dent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575: 693-698.
- [33] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575: 688-692.
- [34] Li S, Zhang X. Iron in cardiovascular disease: challenges and potentials [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 707138.
- [35] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6: 41-53.
- [36] 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: 2672-2680.
- [37] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via SLC7A11-mediated ferroptosis [J]. *Circ Res*, 2020, 127: 486-501.
- [38] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12: 1425-1428.
- [39] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593: 586-590.
- [40] Bishop T, Ratcliffe PJ. HIF hydroxylase pathways in cardiovascular physiology and medicine [J]. *Circ Res*, 2015, 117: 65-79.
- [41] Lee JW, Ko J, Ju C, et al. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51: 1-13.
- [42] Sano M, Minamino T, Toko H, et al. p53-induced inhibition of HIF-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload [J]. *Nature*, 2007, 446: 444-448.
- [43] Kandilci HB, Simsek G, Zirapli T, et al. Differential role of prolyl hydroxylases on mitochondrial function of HL-1 cells in a model of iron deficiency [J]. *Mitochondrion*, 2022, 63: 51-56.
- [44] Requena-Ibanez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Prolyl hydroxylase inhibitors: a new opportunity in renal and myocardial protection [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021. DOI: 10.1007/s10557-021-07257-0.
- [45] Daudu PA, Roy A, Rozanov C, et al. Extra- and intracellular free iron and the carotid body responses [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2002, 130: 21-31.
- [46] Milosevic J, Adler I, Manaenko A, et al. Non-hypoxic stabilization of hypoxia-inducible factor alpha (HIF-alpha): relevance in neural progenitor/stem cells [J]. *Neurotox Res*, 2009, 15: 367-380.
- [47] Ke Y, Chen YY, Chang YZ, et al. Post-transcriptional expression of DMT1 in the heart of rat [J]. *J Cell Physiol*, 2003, 196: 124-130.
- [48] Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, et al. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channel modifiers possible implications in iron overload [J]. *Circ Res*, 1999, 84: 1302-1309.
- [49] Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, et al. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1187-1194.
- [50] Kuryshev YA, Brittenham GM, Fujioka H, et al. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes. Implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease [J]. *Circulation*, 1999, 100: 675-683.
- [51] Sturm B, Bistrich U, Schranzhofer M, et al. Friedreich's ataxia, no changes in mitochondrial labile iron in human lymphoblasts and fibroblasts: a decrease in antioxidative capacity? [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 6701-6708.
- [52] Huang B, Qin D, Deng L, et al. Reexpression of T-type Ca²⁺ channel gene and current in post-infarction remodeled rat left ventricle [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 46: 442-449.
- [53] Martínez ML, Heredia MP, Delgado C. Expression of T-type Ca²⁺ channels in ventricular cells from hypertrophied rat hearts [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31: 1617-1625.
- [54] Lopin KV, Gray IP, Obejero-Paz CA, et al. Fe²⁺ block and permeation of CaV3.1 (α 1G) T-type calcium channels: candidate mechanism for non-transferrin-mediated Fe²⁺ influx [J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 82: 1194-1204.
- [55] Kumfu S, Chattipakorn S, Chinda K, et al. T-type calcium channel blockade improves survival and cardiovascular function in thalassemic mice [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88: 535-548.
- [56] Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency [J]. *Lancet*, 2021, 397: 233-248.
- [57] Zhou X, Xu W, Xu Y, et al. Iron supplementation improves cardiovascular outcomes in patients with heart failure [J]. *Am J Med*, 2019, 132: 955-963.
- [58] Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0117383.
- [59] Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a phase 3 study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44: 259-270.
- [60] Helman SL, Wilkins SJ, McKeating DR, et al. A novel ferritin-core analogue is a safe and effective alternative to oral ferrous iron for treating iron deficiency during pregnancy in mice [J]. *J Nutr*, 2022, 152: 714-722.
- [61] Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure [J]. *Heart*, 2014, 100: 1414-1420.
- [62] Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92: 1068-1078.
- [63] Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36: 177-194.

- [64] López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas Martin P, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9: 133-145.
- [65] Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 564-572.
- [66] Poli M, Asperti M, Naggi A, et al. Glycol-split nonanticoagulant heparins are inhibitors of hepcidin expression *in vitro* and *in vivo* [J]. *Blood*, 2014, 123: 1564-1573.
- [67] Vyoral D, Jiri P. Therapeutic potential of hepcidin-the master regulator of iron metabolism [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 242-254.
- [68] Musumeci M, Maccari S, Sestili P, et al. The C57BL/6 genetic background confers cardioprotection in iron-overloaded mice [J]. *Blood Transfus*, 2013, 11: 88-93.
- [69] Kumfu S, Chattipakorn SC, Fucharoen S, et al. Dual T-type and L-type calcium channel blocker exerts beneficial effects in attenuating cardiovascular dysfunction in iron-overloaded thalassaemic mice [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101: 521-539.
- [70] Das SK, Wang W, Zhabyeyev P, et al. Iron-overload injury and cardiomyopathy in acquired and genetic models is attenuated by resveratrol therapy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18132.
- [71] Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders [J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33: 2230-2236.
- [72] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 91-98.
- [73] Kung YA, Chiang HJ, Li ML, et al. Acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4 is involved in viral replication organelle formation and facilitates virus replication *via* ferroptosis [J]. *mBio*, 2022, 13: e0271721.
- [74] Wang Y, Dong Z, Zhang Z, et al. Postconditioning with irisin attenuates lung ischemia/reperfusion injury by suppressing ferroptosis *via* induction of the Nrf2/HO-1 signal axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9911167.
- [75] Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Card Fail*, 2010, 16: 888-900.
- [76] Kumfu S, Khamsekaew J, Palee S, et al. A combination of an iron chelator with an antioxidant exerts greater efficacy on cardioprotection than monotherapy in iron-overload thalassaemic mice [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52: 70-79.
- [77] Wongjaikam S, Kumfu S, Chattipakorn SC, et al. Current and future treatment strategies for iron overload cardiomyopathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 86-93.
- [78] Das SK, Zhabyeyev P, Basu R, et al. Advanced iron-overload cardiomyopathy in a genetic murine model is rescued by resveratrol therapy [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38: BSR20171302.
- [79] Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Iron overload cardiomyopathy: using the latest evidence to inform future applications [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247: 574-583.
- [80] Sumneang N, Kumfu S, Khamsekaew J, et al. Combined iron chelator with N-acetylcysteine exerts the greatest effect on improving cardiac calcium homeostasis in iron-overloaded thalassaemic mice [J]. *Toxicology*, 2019, 427: 152289.
- [81] Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 2155-2163.
- [82] Gupta V, Kumar I, Raj V, et al. Comparison of the effects of calcium channel blockers plus iron chelation therapy *versus* chelation therapy only on iron overload in children and young adults with transfusion-dependent thalassemia: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69: e29564.
- [83] Abd Allah ES, Ahmed MA, Abdel Mola AF. Comparative study of the effect of verapamil and vitamin D on iron overload-induced oxidative stress and cardiac structural changes in adult male rats [J]. *Pathophysiology*, 2014, 21: 293-300.
- [84] Kumfu S, Chattipakorn S, Fucharoen S, et al. Mitochondrial calcium uniporter blocker prevents cardiac mitochondrial dysfunction induced by iron overload in thalassaemic mice [J]. *Biomaterials*, 2012, 25: 1167-1175.
- [85] Liu J, Sun B, Yin H, et al. Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e3150.
- [86] Corradini E, Schmidt PJ, Meynard D, et al. BMP6 treatment compensates for the molecular defect and ameliorates hemochromatosis in Hfe knockout mice [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139: 1721-1729.
- [87] Zhabyeyev P, Das SK, Basu R, et al. TIMP3 deficiency exacerbates iron overload-mediated cardiomyopathy and liver disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314: H978-H990.
- [88] Chang HC, Wu R, Shang M, et al. Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8: 247-267.
- [89] Khechaduri A, Bayeva M, Chang HC, et al. Heme levels are increased in human failing hearts [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1884-1893.
- [90] Lupu M, Tudor DV, Filip GA. Influence of mitochondrial and systemic iron levels in heart failure pathology [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24: 647-659.
- [91] Zhang X, Lemasters JJ. Translocation of iron from lysosomes to mitochondria during ischemia predisposes to injury after reperfusion in rat hepatocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 243-253.