

中药调控铁死亡治疗脓毒症心肌病的研究进展

Research progress of traditional Chinese medicine regulating ferroptosis in the treatment of sepsis – induced cardiomyopathy

王亚运, 何天鹏, 郭龙飞

(甘肃省人民医院 重症医学科, 甘肃 兰州 730000)

WANG Ya – yun, HE Tian – peng,
GUO Long – fei(Department of Critical Care Medicine,
Gansu Provincial People's Hospital,
Lanzhou 730000, Gansu Province, China)基金项目: 甘肃省基金资助项目
(22JR11RA250); 陇原青年创新创业人才项目(2024QNGR54)

作者简介: 王亚运(1990 –), 男, 主治医师, 主要从事重症感染诊治的工作

通信作者: 郭龙飞, 副主任医师, 硕士生导师
MP: 18919132260
E – mail: guolongfei0902@126.com

摘要: 脓毒症心肌病是脓毒症患者中常见的心血管并发症, 其显著增加脓毒症患者的死亡率。铁死亡是一种新型的铁依赖性调节性细胞死亡方式, 以脂质活性氧(ROS)增多为特征, 导致脂质过氧化及细胞膜损伤。近年来, 研究显示脓毒症心肌病与铁死亡关系密切, 中药(TCM)在其治疗中发挥积极作用。本文综述铁死亡的作用机制, 中药单体及复方通过铁死亡途径干预脓毒症心肌病的研究现状, 以期对脓毒症心肌病的治疗提供新的思路。

关键词: 中药; 铁死亡; 脓毒症心肌病; 脓毒症**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.015**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)22-3248-07

Abstract: Sepsis – induced cardiomyopathy is a common cardiovascular complication among septic patients, which significantly increases mortality rates. Ferroptosis is an iron – dependent form of regulated cell death characterized by increased lipid reactive oxygen species (ROS), which causes lipid peroxidation and cell membrane damage. Increasing evidence has highlighted a significant link between ferroptosis and sepsis – induced cardiomyopathy, in which traditional Chinese medicine (TCM) exhibits promising therapeutic potential. This article reviews the mechanism of ferroptosis and current advances in the use of TCM active ingredients and formulated preparations to target ferroptosis in treating sepsis – induced cardiomyopathy, aiming to offer new perspectives for clinical management.

Key words: traditional Chinese medicine; ferroptosis; sepsis – induced cardiomyopathy; sepsis

脓毒症是指宿主对感染反应失调, 进而引起危及生命的器官功能障碍^[1]。其中, 脓毒症诱导的心肌病(sepsis – induced cardiomyopathy, SIC)是脓毒症常见且严重的并发症, 其不仅能加速脓毒症进展, 更是导致多器官功能障碍综合征和不良预后的重要因素。SIC以左心室和/或右心室收缩和/或舒张功能障碍为特征, 常伴有心肌损伤标志物水平升高^[2]。流行病学学数据显示, 约10%~70%的脓毒症患者会发展为脓毒性心肌病^[3]。在重症监护病房中, 脓毒症仍然是导致患者死亡的首要原因^[4], 而心肌损伤作为其严重并发症之一, 进一步增加了患者的死亡率^[5]。相关文献显示, 脓毒症未合并心肌损伤的患者死亡率约为20%, 而合并心肌损伤的患者死亡率高达70%~90%^[6-7]。SIC因其高死亡率, 目前已成为公共卫生领域的重大威

胁。然而,脓毒症诱导的心肌损伤的机制尚未完全明确,临床治疗仍以恢复血流动力学稳定、保障组织灌注以及抗炎、抗感染等综合治疗为主,治疗效果有限^[3]。尽管程序性心肌细胞死亡(如细胞焦亡、自噬和凋亡)被普遍认为是心肌损伤过程中的关键病理环节,但通过抑制上述细胞死亡方式后,脓毒症所致的心肌损伤并未完全缓解,提示可能存在其他类型的细胞死亡参与该病理过程^[5]。近几年,越来越多的证据表明铁死亡可能作为一种潜在机制参与脓毒症心肌损伤的病理进程。与此同时,中药通过靶向调节铁死亡途径治疗 SIC 的研究逐渐受到关注,并且在动物模型中显示出良好疗效,逐渐成为 SIC 治疗的新热点。本文基于现有研究,就铁死亡在 SIC 中的潜在机制以及中药靶向干预铁死亡治疗 SIC 的策略进行总结,以期对 SIC 的治疗提供新的思路。

1 铁死亡概述

铁死亡与传统细胞凋亡、焦亡和自噬在形态、生化特征和分子机制上存在显著差异,其是一种以脂质过氧化累积为特征的铁依赖性非凋亡细胞死亡^[5]。在形态学上主要表现为线粒体体积缩小、形态异常、嵴减少或消失以及线粒体内膜皱缩、外膜破裂,但细胞质膜保持完整且细胞核体积正常。在生化层面上,主要表现为细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量减少导致谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性降低,进而导致脂质过氧化物积累;同时 Fe^{2+} 蓄积,通过芬顿反应催化产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS 与细胞膜上的多不饱和脂肪酸发生反应,促进脂质过氧化物生成与积累,最终导致铁死亡^[8]。

2 铁死亡相关机制

铁死亡是由驱动因素和防御系统之间的氧化还原稳态失衡引起的。其驱动机制主要涉及含多不饱和脂肪酸的磷脂(phospholipids containing polyunsaturated fatty acids, PUFA-PLs)合成、脂质过氧化及铁毒性。其主要防御系统包括:GPX4 抗氧化系统、铁死亡抑制蛋白 1/辅酶 Q10/酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸系统、二氢乳清酸脱氢酶/辅酶 Q10 系统、三磷酸鸟苷环水解酶 1/四氢生物蝶呤系统^[9]。在铁死亡的多种抗氧化防御途径中,GPX4 系统是目前研究最为充分、机制最为明确的经典通路。现有关于中药干预 SIC 中铁死亡的报道也主要集中于该途径,而对其他防御系统的研究尚显不足。因此,针对铁死亡抗氧化系统方面,本文仅围绕 GPX4 抗氧化系统进行总结,其他防御途径在此不做展开讨论。

2.1 铁死亡驱动因素

2.1.1 PUFA-PLs 合成

由于多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)中存在双烯丙基部分,使其在铁死亡过程中极易发生脂质过氧化。细胞中最丰富的 PUFAs 可分为 $\omega-6$ 和 $\omega-3$ 两大类,其分类依据为酰基链末端双键的位置差异^[10]。在 $\omega-6$ 多不饱和脂肪酸中,花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和肾上腺酸(adrenic acid, AdA)的氧化形式与铁死亡的发生密切相关^[11]。铁死亡过程中,膜磷脂氧化关键步骤在于将多不饱和脂肪酸转化为脂酰辅酶 A 和 PUFA-PLs。AA 既可由亚麻酸经脂肪酸去饱和酶与超长链脂肪酸延伸蛋白催化合成,也可从外源摄取。AA 和 AdA 在脂酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 催化下与辅酶 A 连接,形成花生四酰基辅酶 A,花生四酰基辅酶 A 在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 作用下发生酯化。酯化后的花生四酰基辅酶 A 优先溶血磷脂酰乙醇胺(lysophosphatidylethanolamine, LPE),并在内质网中催化生成膜磷脂,膜磷脂在脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)的作用下被氧化为脂质过氧化物。通过全基因组筛选显示,ACSL4 和 LPCAT3 为铁死亡过程中的关键基因,且由这两种酶协同催化生成的含花生四烯酸的磷脂酰乙醇胺(arachidonic acid-containing phosphatidylethanolamine, PE-AA)和含肾上腺酸的磷脂酰乙醇胺(adrenic acid-containing phosphatidylethanolamine, PE-AdA)则是铁死亡信号传导过程中最关键的磷脂^[12]。

2.1.2 脂质过氧化

目前认为,不限量的脂质过氧化是铁死亡的标志^[13]。PUFA-PLs 的脂质过氧化可通过酶促和非酶促两种方式发生^[10]。

非酶促脂质过氧化过程涉及引发、传播和终止的三个阶段^[13]。在引发阶段,ROS、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)及活性脂质(reactive lipid species, RLS)等自由基从 PUFA-PLs 中脱去两个碳碳双键之间的一个双烯丙基氢原子,形成以碳为中心的自由基,该自由基进一步与分子氧反应生成磷脂过氧自由基^[14]。在传播阶段,新生成的磷脂过氧自由基从邻近 PUFAs 分子中夺取一个氢原子,生成磷脂氢过氧化物,同时产生一个新的自由基。该新生自由基可重复起始反应过程,从而在膜系统内引发脂质过氧化的链式传播。该过程的终止阶段涉及磷脂自由基与过

氧化物被 GPX4 还原,或经自由基捕获型抗氧化剂清除而反应终止^[10]。若磷脂过氧自由基未能被还原为相应的醇,则自由基介导的持续反应将导致大量有害次级产物和 ROS 的积累,加剧氧化应激并导致细胞膜结构完整性受损,最终引起细胞器和细胞膜破裂^[14]。

在酶促脂质过氧化过程中,PUFA-PLs 的氧化主要受三类酶调控:LOXs、环氧合酶和细胞色素 P450。LOXs 是一类非血红素铁依赖的双加氧酶,可催化分子氧立体特异性地加成至含有(1Z,4Z)-戊二烯基团的脂质上,生成相应的脂质氢过氧化物。WENZEL 等^[15]在多种表达 ALOX15 的细胞中发现,磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1(phosphatidylethanolamine-binding protein 1, PEBP1)可作为分子支架蛋白与 ALOX15 形成复合物。PEBP1 可将 PE-AA 导向 ALOX15 的催化中心,催化生成 PE-AA-OOH 和 PE-AdA-OOH 等氧化产物。当这些氧化的磷脂产物在细胞内积累至较高水平时,会引发铁死亡^[15]。

2.1.3 铁代谢异常

铁是人体内不可或缺的微量元素,在多种生化反应过程中发挥核心作用。铁稳态失衡所引发的铁超载,是促使铁死亡发生的重要机制之一,涉及转铁蛋白受体 1(transferrin receptor-1, TFR1)、铁转运蛋白 1(ferroportin 1, FPN1)等关键分子的表达异常。TFR1 在多种组织和器官中广泛表达,在介导细胞内铁摄取方面起到关键作用^[16]。

在铁代谢过程中,细胞外的 Fe^{3+} 与 TFR1、FPN1 结合形成 TFR1-FPN1- Fe^{3+} 复合物,该复合物通过内吞作用进入细胞后被转运至内体,然后被前列腺六跨膜上皮抗原 3 还原为 Fe^{2+} 。一部分 Fe^{2+} 在二价金属离子转运蛋白 1 的介导下转运至细胞质中,形成不稳定铁池。另一部分 Fe^{2+} 则通过 FPN1 排出细胞,并在铜蓝蛋白的氧化作用下转化为氧化活性较低的 Fe^{3+} 进入铁循环^[17-18]。不稳定铁池中的 Fe^{2+} 具有高反应性,可在酸性条件下通过芬顿反应与过氧化氢(H_2O_2)反应,生成羟基自由基($\text{HO}\cdot$)和过氧自由基($\text{HOO}\cdot$),二者均可引发脂质过氧化。类似地,磷脂氢过氧化物(PLOOH)也可在铁催化生成脂质羟基自由基($\text{PLO}\cdot$)和脂质过氧自由基($\text{PLOO}\cdot$)。若这些自由基生成后未能被及时清除,则在不稳定铁存在的情况下,可进一步将过氧化反应扩散至邻近的 PUFA-PLs,导致 PUFA-PLs 过氧化,从而引发细胞铁死亡。因此,任何引起细胞内不稳定铁水平升高的过程(如铁蛋白自噬性降解、TFR1 介导的铁摄取增强或 FPN1 功能抑制)均会促进铁死亡的发生^[19]。

2.2 铁死亡抗氧化防御系统

胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白系统(cystine/glutamate antiporter system xc^- , SystemXc⁻)-GSH-GPX4 轴是铁死亡的经典抗氧化系统,在抵抗铁死亡过程中发挥核心作用^[20]。

GPX4 作为硒蛋白家族成员,是细胞内唯一能够还原脂质过氧化物的谷胱甘肽过氧化物酶。GPX4 利用 GSH 作为辅助因子,将具有毒性的脂质过氧化物转化为无毒的脂质醇,从而有效抑制脂质过氧化物的链式传播^[21]。SystemXc⁻ 是一种广泛存在于磷脂双分子层中的异二聚体逆向转运蛋白,由溶质载体家族 7 成员 11 重组蛋白(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族 3 成员 2 重组蛋白(solute-carrier family 3 member 2, SLC3A2)组成,其作用是介导胞内谷氨酸排出与胞外胱氨酸摄取,为 GSH 合成提供必需的半胱氨酸前体^[22]。GUAN 等^[23]研究表明,丹参酮 IIA 可通过上调 p53 表达并下调 SLC7A11 表达,导致细胞内 GSH 和半胱氨酸水平降低、ROS 水平升高,进而诱导脂质过氧化和铁死亡。而敲低 p53 基因后可减弱丹参酮 IIA 诱导的脂质过氧化和铁死亡^[23]。

GSH 是一种由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸合成的三肽抗氧化剂,其中半胱氨酸为其合成的限速前体^[24]。XIA 等^[22]研究指出,当 GSH 合成通路被阻断或缺失时,半胱氨酸和高半胱氨酸可作为替代底物维持 GPX4 的功能,从而抑制铁死亡。

3 铁死亡与脓毒症心肌病

3.1 SystemXc⁻/GSH/GPX4 通路失调

铁死亡是一种铁依赖性的调节性细胞死亡形式,其特征是脂质 ROS 大量积累,引发脂质过氧化。在脓毒症心肌病中 SystemXc⁻/GSH/GPX4 通路功能失调可引发细胞内氧化还原稳态失衡,增强脂质过氧化反应并进一步增加 ROS 的生成,最终诱发铁死亡^[25]。FANG 等^[26]研究显示,在 LPS 诱导的脓毒症心肌损伤小鼠模型中,心肌组织内铁离子、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、炎症因子(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)以及 ACSL4 表达水平显著升高,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)与 GPX4 表达显著降低^[26]。值得注意的是,过量产生的炎症细胞因子可进一步促进 ROS 生成并加剧氧化应激,从而通过铁死亡途径导致心肌细胞死亡^[5]。

3.2 Nrf2 及 HO-1 过表达

WANG 等^[27]研究发现,LPS 刺激提高了 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)调节因子甲基转

移酶样蛋白 5 (m6A regulator methyltransferase-like 5, METTL5) 的表达水平并增强了 m6A 修饰富集程度。在 LPS 诱导的心肌细胞中,敲低 METTL5 可有效减轻脂质 ROS 积累、MDA 生成及铁超载,同时促进心肌细胞增殖。机制上,METTL5 通过介导核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) mRNA 的 m6A 修饰,而 YTHDF2 可识别该修饰并触发 Nrf2 mRNA 降解。进而经 YTHDF2/Nrf2 轴以 m6A 依赖性方式促进了脓毒症心肌损伤中的铁死亡进程。

血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 是一种胞内酶,可催化血红素降解为 Fe^{2+} 、一氧化碳和胆红素。HO-1 是 Nrf2 的下游靶点之一,在抗氧化应激过程中,Nrf2 的激活可诱导 HO-1 高表达,进而通过清除自由基、减轻脂质过氧化和抑制炎症反应发挥细胞保护作用。然而,HO-1 过度活化可导致细胞内游离铁大量积累,进而导致 ROS 大量生成,最终诱发铁死亡^[28]。WANG 等^[29]研究表明,在盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 诱导的脓毒症心肌病小鼠模型中,CLP 刺激可降低 GPX4、SOD 和 GSH 的表达水平,同时上调 HO-1、转铁蛋白受体、裂解的半胱天冬酶 3、诱导型一氧化氮合酶的表达,并引起铁蓄积。

4 中药调控铁死亡在脓毒症心肌病中的作用

4.1 中药单体

4.1.1 生物碱类

水仙环素是从石蒜科植物中提取的生物碱类化合物。最新研究发现,在 LPS/CLP 诱导的脓毒症小鼠模型中,水仙环素 ($5 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 显著提高小鼠生存率,改善心功能,逆转心肌组织铁超载,降低 MDA 水平,同时上调 GPX4 和 HO-1 表达。机制上,水仙环素通过激活 BNIP3 介导的线粒体自噬,清除受损线粒体,阻断 ROS 恶性循环,同时抑制 TFRC 减少铁摄取,激活 GPX4 抗氧化系统清除脂质自由基^[30]。

苦参碱是从中药苦参中提取的生物碱类化合物。XIAO 等^[31]研究显示,苦参碱可通过激活 PI3K/AKT 信号通路上调 GPX4 表达,并下调 ACSL4 表达,从而抑制 LPS 诱导的心肌细胞铁死亡,减轻脓毒症诱导的心肌损伤^[31]。

川芎嗪 (Tetramethylpyrazine, TMP) 是从川芎根部提取的生物碱类活性成分,对脓毒症相关的器官损伤具有显著的抗炎与抗氧化作用。WANG 等^[32]研究表明,在 CLP 诱导的脓毒症肝损伤模型中,TMP 能够通过 GPX4/Nrf2/FSP1 通路上调 GPX4 的表达,减轻脂质过氧化反应,从而保护细胞免受铁死亡的影响。

4.1.2 萜类

黄芪甲苷 IV 是黄芪的主要活性成分。WANG 等^[33]研究显示,黄芪甲苷 IV 可通过 DUSP1-PHB2 轴降低心肌细胞线粒体 ROS 水平,提高 SOD、GSH 活性水平,从而减轻脓毒症诱导的心肌损伤^[33]。

人参总皂苷是中药人参主要活性成分,具有抗炎、抗氧化等多种药理特性。张科凤等^[34]的研究表明,人参总皂苷能够显著降低心肌组织中炎症因子 (TNF- α 、IL-6、IL-1 β) 的水平,并减少 ROS、MDA 及 Fe^{2+} 含量,同时提高 GSH 水平,并上调 GPX4、SLC7A11、Nrf2 和 HO-1 的表达,从而抑制心肌细胞铁死亡,减轻脓毒症所致的心肌损伤。其作用机制与激活 SLC7A11/GPX4 信号通路有关^[34]。

4.1.3 黄酮类

葛根素是葛根主要活性成分。ZHOU 等^[35]的研究表明,葛根素可减少 LPS 刺激引起的细胞内铁蓄积、MDA 的生成以及降低炎症因子和 ACSL4 表达水平,同时上调 GSH、GPX4 和铁蛋白的表达,从而减轻脓毒症诱发的心肌损伤。其机制可能与调控 AMPK 介导的铁死亡通路有关^[35]。

黄芩素是从中药黄芩根中提取的黄酮类化合物。研究表明,黄芩素能够以剂量依赖的方式减轻心肌损伤、抑制炎症反应,并改善铁死亡相关标志物的异常表达,进而抑制心肌细胞铁死亡,最终改善 LPS 诱导的心肌损伤。其机制与上调 miR-299b-5p 表达、抑制 HIF-1 α 信号通路有关^[36]。

汉黄芩素是从黄芩根中提取的另一种黄酮类化合物。YE 等^[37]研究发现,在 CLP 诱导的脓毒症心肌病小鼠模型中,汉黄芩素可直接抑制 ALOX15 活性,减少脂质过氧化物产生,从而抑制铁死亡的发生,减轻脓毒症诱导的心肌损伤^[37]。

杜鹃素是从中药满山红中提取的二氢黄酮类化合物。段雁等^[38]的研究表明,杜鹃素可降低心肌组织中炎症因子 (TNF- α 、IL-6、IL-1 β) 的水平,并减少 ROS、MDA 及 Fe^{2+} 含量,同时提高 GSH 水平,并上调 GPX4、SLC7A11、Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达,从而抑制心肌细胞铁死亡,减轻脓毒症所致的心肌损伤。其机制与激活 Nrf2/HO-1 信号通路^[38]。

槲皮素具有抗氧化、抗炎作用。LIN 等^[39]研究显示,槲皮素可通过激活 SIRT1/p53/SLC7A11 通路,降低 MDA、NADPH、 Fe^{2+} 水平,并上调 GSH、GPX4 和铁蛋白表达,阻止铁死亡进程,有效改善 SIC。进一步研究发现,上述改变呈剂量依赖性,槲皮素 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组效果优于 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组^[39]。

4.1.4 天然多酚类

白藜芦醇提取于自虎杖和决明子的天然多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化等多种药理活性。曾佑成等^[40]研究表明,白藜芦醇可上调心肌组织内 SIRT1、GPX4 和铁重链蛋白-1 的表达水平,降低 ROS、铁离子以及 MDA 含量,从而抑制心肌细胞铁死亡,改善脓毒症所致的心肌损伤^[40]。

姜黄素是从姜黄根茎中提取的天然多酚类化合物,既往研究显示其可通过激活 Nrf2/ARE 通路增加 GPX4 和 HO-1 的表达,从而减轻铁死亡诱导的心肌损伤^[41]。最近 JIANG 等^[42]将姜黄素与纳米氧化铈结合,以人血清白蛋白作为载体组成复合体,并将该复合物命名为 CeCH。研究显示,在脓毒症体外/体内模型中,CeCH 可有效清除自由基,抑制 ROS、RNS 生成,促进巨噬细胞向 M2 表型极化,并上调 GPX4 表达,从而抑制铁死亡、减轻炎症反应,最终显著减轻 LPS 诱导的脓毒症心肌损伤^[42]。

4.1.5 其他

高良姜(*Alpinia officinarum* Hance, AO)属姜科植物,其提取物 AOE 可通过降低 TNF- α 、IL-1 β 水平,减少铁积累,下调 ACSL4 表达,并上调 GPX4 表达减轻脓毒症所诱导的心肌损伤。且 AOE 的改善作用随剂量(25、50、100 mg/kg)增加而增强,进一步研究发现,其机制与 AOE 抑制 lncRNA MIAT/TRAFF6/NF- κ B 轴活性相关^[43]。

天麻素是从天麻中提取的,具有抗氧化作用。最新研究发现,天麻素可通过激活 Nrf2 信号通路,促进 HO-1、NQO1 和 GPX4 表达,抑制 LPS 诱导的心肌铁死亡,从而提高脓毒症小鼠左心室射血分数和短轴缩短率,降低血清 CK-MB、cTnI 和炎症因子水平^[44]。

原苏木素 A 是从中药苏木精中提取的,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡等多种药理特性。最新研究显示,在阿霉素诱导的心肌损伤中,原苏木素 A 可通过靶向 ACSL4/FTH1 轴,抑制 ACSL4 磷酸化和 FTH1 自噬降解,降低 ROS、MDA、铁离子水平,提高 GSH 水平,从而抑制心肌细胞铁死亡。进一步研究显示原苏木素 A 在缺血/再灌注引起的心肌损伤中仍可通过抑制铁死亡来改善心脏功能^[45]。基于原苏木素 A 可通过抑制铁死亡改善心肌功能的现有证据,推测该化合物在脓毒症心肌病中可能也具有心肌保护作用,这一假设尚需通过后续实验进一步验证。

4.2 中药复方

4.2.1 补阳还五汤

XIAO 等^[46]研究显示,在 LPS 和 CLP 诱导的脓毒

症心肌病小鼠模型心脏组织中出现铁过载现象,进一步研究发现铁过载是由 HO-1 表达升高引起的,该酶催化血红素降解生成胆绿素、一氧化碳和不稳定铁,从而导致铁积累。经补阳还五汤治疗的脓毒症小鼠心脏组织中 HO-1 表达降低。质谱分析表明,补阳还五汤的有效成分为羟基红花黄色素 A,通过阻断 HO-1 介导的铁超载,从而减轻脓毒症小鼠的心肌损伤^[46]。

4.2.2 桃核承气汤

桃核承气汤(TaoHe ChengQi decoction, THCQD)可降低脓毒症小鼠死亡率,减轻 CLP 诱导的心肌损伤,降低全身炎症反应,并抑制心肌铁死亡。网络药理学分析与细胞热位移分析提示,THCQD 可能通过激活 Nrf2 信号通路发挥心功能保护作用。采用 Nrf2 药理抑制剂及 Nrf2 基因敲除手段,均可部分逆转 THCQD 对 SIC 及铁死亡的保护作用^[47]。

4.2.3 温清饮

温清饮(Wenqingyin, WQY)源自《万病回春》,由黄连、黄柏、栀子、黄芩、熟地黄、白芍、当归和川芎等成份组成,临床常用于感染性疾病的治疗。在脓毒症肝损伤模型中,WQY 可通过激活 Nrf2 信号通路抑制 erastin 诱导的肝细胞铁死亡,表现为细胞活力恢复、脂质过氧化减轻及线粒体膜电位改善;而抑制 Nrf2 活性则部分逆转该保护作用。然而,WQY 是否对脓毒症心肌损伤具有类似作用尚待进一步研究^[48]。

4.2.4 化湿败毒方

化湿败毒方是在麻杏石甘汤、藿朴夏苓汤、葶苈大枣泻肺汤及宣白承气汤基础上化裁而成的复方^[49]。李明月等^[50]研究发现,LPS 诱导的脓毒症心肌病小鼠模型,其心肌酶(CK-MB、CTn I)水平、炎症因子(IL-6、TNF- α 、IL-10)水平以及 MDA 水平明显升高,而使用化湿败毒方可降低炎症因子、心肌酶以及 MDA 水平,上调 GSH、ACSL4 和 SOD 表达,并调节 GPX4 蛋白表达,从而抑制铁死亡通路,减轻脓毒症诱导的心肌损伤^[50]。

5 讨论

综上所述,本文总结了铁死亡的发生机制、其在 SIC 发病过程中的作用,以及中药通过调控铁死亡途径治疗 SIC 的潜在价值。中药单体及复方可通过激活 Nrf2 信号通路、调节氨基酸与脂质代谢等多种方式抑制铁死亡,在 SIC 治疗中显示出较好的效果。但目前关于中药单体及复方研究较少,干预途径相对单一且对机制网络的解析尚不深入。因此,未来有必要在深化现有 GPX4 相关通路研究

的基础上,进一步探索中药通过 FSP1、DHODH、GCH1 等非 GPX4 依赖途径调控 SIC 铁死亡的作用机制,为临床治疗 SIC 提供新思路与新策略。此外,目前研究主要局限于动物实验阶段,未来需着力推动基础研究成果向临床转化,重点评估中药干预措施的安全性、靶向性及临床有效性,从而为 SIC 的防治提供更充分的证据支持。

参考文献:

- [1] LIN Y M, LEE M C, TOH H S, *et al.* Association of sepsis - induced cardiomyopathy and mortality: A systematic review and meta - analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1):112.
- [2] YANG W, CAO Y, LI J, *et al.* Pathogenesis and treatment strategies of sepsis - induced myocardial injury: Modern and traditional medical perspectives[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(8):3478—3504.
- [3] HOLLENBERG S M, SINGER M. Pathophysiology of sepsis - induced cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6):424—434.
- [4] HE S, YE H, WANG Q, *et al.* Ginsenoside Rb1 targets to HO - 1 to improve sepsis by inhibiting ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 226:13—28. 2024 - 11 - 06 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39510452/>.
- [5] LIU C, ZOU Q, TANG H, *et al.* Melanin nanoparticles alleviate sepsis - induced myocardial injury by suppressing ferroptosis and inflammation [J/OL]. *Bioact Mater*, 2022, 24: 313—321. 2022 - 12 - 27 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36632502/>.
- [6] ZHOU Q, XIE M, ZHU J, *et al.* PINK1 contained in huMSC - derived exosomes prevents cardiomyocyte mitochondrial calcium overload in sepsis *via* recovery of mitochondrial Ca²⁺ efflux[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):269.
- [7] NI L, LIN B, SHEN M, *et al.* PKM2 deficiency exacerbates gram - negative sepsis - induced cardiomyopathy *via* disrupting cardiac calcium homeostasis[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):496.
- [8] LV J, HOU B, SONG J, *et al.* The relationship between ferroptosis and diseases[J/OL]. *J Multidiscip Healthc*. 2022, 15:2261—2275. 2022 - 10 - 06 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36225859/>.
- [9] ZHOU Q, MENG Y, LI D, *et al.* Ferroptosis in cancer: From molecular mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):55.
- [10] MORTENSEN M S, RUIZ J, WATTS J L. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis[J]. *Cells*, 2023, 12(5):804.
- [11] KAGAN V E, MAO G, QU F, *et al.* Oxidized arachidonic and adrenergic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):81—90.
- [12] KIM J W, LEE J Y, OH M, *et al.* An integrated view of lipid metabolism in ferroptosis revisited *via* lipidomic analysis[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8):1620—1631.
- [13] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12):1077—1087.
- [14] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266—282.
- [15] WENZEL S E, TYURINA Y Y, ZHAO J, *et al.* PEBP1 wards off ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals [J]. *Cell*, 2017, 171(3):628—641.
- [16] KAWABATA H. Transferrin and transferrin receptors update [J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:46—54. 2018 - 06 - 30 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969719/>.
- [17] LI Q, ZHAO Z, ZHOU X, *et al.* Ferroptosis: The potential target in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cells*, 2022, 11(18):2842.
- [18] XL L, GY Z, R G, N C. Ferroptosis in sepsis: The mechanism, the role and the therapeutic potential [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13:956361. 2022 - 08 - 05 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35990689/>.
- [19] LIANG D, MINIKES A M, JIANG X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12):2215—2227.
- [20] ZHENG J, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis. *Cell Metab*, 2020, 32(6):920—937.
- [21] MISHIMA E, NAKAMURA T, DOLL S, *et al.* Recommendations for robust and reproducible research on ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(8):615—630.
- [22] XIA C, XING X, ZHANG W, *et al.* Cysteine and homocysteine can be exploited by GPX4 in ferroptosis inhibition independent of GSH synthesis [J/OL]. *Redox Biol*, 2024, 69:102999. 2023 - 12 - 22 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38150992/>.
- [23] GUAN Z, CHEN J, LI X, *et al.* Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53 - mediated SLC7A11 down - regulation[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8):BSR20201807.
- [24] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8):599—620.
- [25] WANG X, LI J, ZHANG Y, *et al.* HIF1A/BNIP3 pathway affects ferroptosis in sepsis - induced cardiomyopathy through binding to BCL - 2[J]. *Redox Rep*, 2025, 30(1):2544412.
- [26] FANG X, FU W, ZOU B, *et al.* Tectorigenin relieved sepsis - induced myocardial ferroptosis by inhibiting the expression of Smad3 [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2023, 12(3):520—526.
- [27] WANG X, TIAN Q, LI M, *et al.* METTL5 triggers the ferroptosis of cardiomyocytes in sepsis - induced myocardial injury[J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 237:1—10. 2025 - 05 - 15 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40379158/>.
- [28] WANG D, QU X, ZHANG Z, *et al.* New developments in the role of ferroptosis in sepsis-induced cardiomyopathy (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(5):118.
- [29] WANG C, YUAN W, HU A, *et al.* Dexmedetomidine alleviated sepsis-induced myocardial ferroptosis and septic heart injury [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1):175—184.

- [30] TANG R, JIANG M, TANG X, *et al.* Narciclasine mitigates sepsis - induced cardiac dysfunction by enhancing BNIP3 - mediated mitophagy and suppressing ferroptosis [J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 238:220—234. 2025 - 06 - 26 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40581164/>.
- [31] XIAO Y, YU Y, HU L, *et al.* Matrine alleviates sepsis - induced myocardial injury by inhibiting ferroptosis and apoptosis [J]. *Inflammation*, 2023, 46(5):1684—1696.
- [32] WANG J, CHEN W, WANG F, *et al.* Tetramethylpyrazine ameliorates sepsis - induced liver injury *via* inhibiting ferroptosis [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 241:117193. 2025 - 07 - 26 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40721008/>.
- [33] WANG J, PU X, ZHUANG H, *et al.* Astragaloside IV alleviates septic myocardial injury through DUSP1 - Prohibitin 2 mediated mitochondrial quality control and ER - autophagy [J/OL]. *J Adv Res*, 2025, 75:561—580. 2024 - 11 - 15 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39550027/>.
- [34] 张科凤, 刘一诚, 罗琳, 等. 人参总皂苷调控 SLC7A11/GPX4 介导的铁死亡减轻脓毒症模型大鼠心肌损伤的机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2025, 29(11):42—48.
- [35] ZHOU B, ZHANG J, CHEN Y, *et al.* Puerarin protects against sepsis - induced myocardial injury through AMPK - mediated ferroptosis signaling[J]. *Aging (Albany NY)*. 2022, 14(8):3617—3632.
- [36] ZHOU W Y, DU J K, LIU H H, *et al.* Baicalein attenuates lipopolysaccharide - induced myocardial injury by inhibiting ferroptosis *via* miR - 299b - 5p/HIF1 - α pathway [J]. *J Integr Med*, 2025, 23(5):560—575.
- [37] YE H, WU L, LIU Y M, *et al.* Wogonin attenuates septic cardiomyopathy by suppressing ALOX15 - mediated ferroptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(9):2407—2422.
- [38] 段雁, 吴敬医, 韩保松, 等. 杜鹃素通过 Nrf2/HO - 1 通路抑制铁死亡减轻脓毒症心肌病小鼠的心肌损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(7):1345—1353.
- [39] LIN X, ZHAO X, CHEN Q, *et al.* Quercetin ameliorates ferroptosis of rat cardiomyocytes *via* activation of the SIRT1/p53/SLC7A11 signaling pathway to alleviate sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(6):116.
- [40] 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.
- [41] LOU X, ZHANG Y, GUO, *et al.* What is the impact of ferroptosis on diabetic cardiomyopathy: A systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2024, 29(1):1—11.
- [42] JIANG C, SHI Q, YANG J, *et al.* Ceria nanozyme coordination with curcumin for treatment of sepsis - induced cardiac injury by inhibiting ferroptosis and inflammation [J/OL]. *J Adv Res*, 2024, 63:159—170. 2023 - 10 - 21 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37871772/>.
- [43] SHI Y, YANG X, JIANG H, *et al.* Alpinia officinarum Hance extract relieved sepsis - induced myocardial ferroptosis and inflammation by inhibiting lncRNA MIAT/TRAFF6/NF - κ B axis [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2024, 52(5):21—28.
- [44] 王银银, 王雪婷, 陶玲, 等. 天麻素对脓毒症小鼠心肌损伤铁死亡的作用及机制[J]. 贵州医科大学学报, 2025, 50(5):625—637, 674.
- [45] WANG N, WANG D, DONG N, *et al.* Protosappanin a protects dox - induced myocardial injury and cardiac dysfunction by targeting ACSL4/ FTH1 axis - dependent ferroptosis [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(34):e2310227. 2024 - 07 - 10 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38984448/>.
- [46] XIAO L, LU J, ZHAO M, *et al.* Buyang huanwu decoction (BYHWD) attenuates sepsis - induced myocardial injury by suppressing aberrant iron accumulation in preclinical mouse models [J/OL]. *Phytomedicine*, 2025, 141:156689. 2025 - 03 - 31 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40220410/>.
- [47] LU S M, YANG B, TAN Z B, *et al.* TaoHe ChengQi decoction ameliorates sepsis - induced cardiac dysfunction through anti - ferroptosis *via* the Nrf2 pathway [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155597. 2024 - 04 - 20 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38643713/>.
- [48] XIE L, ZHOU C, WU Y, *et al.* Wenqingyin suppresses ferroptosis in the pathogenesis of sepsis - induced liver injury by activating the Nrf2 - mediated signaling pathway [J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 114:154748. 2023 - 03 - 31 [2025 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36933519/>.
- [49] 廖垚, 殷贝, 金镇, 等. 化湿败毒方治疗重型新型冠状病毒肺炎的中医理论分析及现代药理学机制探讨[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(16):1209—1213.
- [50] 李明月, 许禄华, 邓斌, 等. 化湿败毒方多靶点调控铁死亡及氧化应激保护脓毒症心肌损伤的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4):792—795.

(收稿日期 2025 - 08 - 05)