

## 综 述

## 铁死亡引发心房颤动的作用机制及治疗策略

王媛媛<sup>1</sup> 孙家正<sup>2</sup> 柳湘洁<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属梨园医院<sup>1</sup> 老年科; <sup>2</sup>呼吸内科, 湖北武汉 430000

**摘要** 心房颤动(AF)由于其高发病率和由其产生的严重并发症,如血栓形成和心力衰竭,给社会带来了严重的医疗负担。目前对于AF的治疗有限。铁死亡是一种铁依赖的程序性细胞死亡方式,其特征是铁代谢紊乱、脂质过氧化和活性氧(ROS)聚积,与多种疾病有关。新证据表明,铁死亡可以作为减少AF发生的治疗靶点,已在动物模型中得到验证。本文探讨铁死亡在AF治疗中的潜在作用,为开发新疗法提供新思路。

**关键词** 铁死亡; 心房颤动; 氧化应激; 靶向治疗

**中图分类号** R541.7+5

**文献标识码** A

**DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240616

**Mechanisms and therapeutic strategies of ferroptosis in atrial fibrillation** WANG Yuan-yuan<sup>1</sup>, SUN Jia-zheng<sup>2</sup>, LIU Xiang-jie<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Geriatrics; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei, 430000, China

Corresponding author: LIU Xiang-jie, Email: liuxiangjie1968@126.com

**Abstract** Atrial fibrillation (AF), due to its high incidence and severe complications such as thrombosis and heart failure, poses a significant healthcare burden on society. Currently, the treatment options for AF are limited. Ferroptosis, an iron-dependent programmed cell death characterized by iron metabolism disorder, lipid peroxidation, and reactive oxygen species (ROS) accumulation, has been linked to various diseases. Emerging evidence suggests that ferroptosis can serve as a therapeutic target to reduce the occurrence of AF, which has been validated in animal models. This article explores the potential role of ferroptosis in AF treatment, providing new ideas for the development of novel therapies.

**Key words** Ferroptosis; Atrial fibrillation; Oxidative stress; Targeted therapy

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是全球最常见的心律失常,发病率约为1%,65岁以上人群发病率约为5%,75岁以上约占9%,80岁以上增加到22%<sup>[1]</sup>。AF会增加死亡、中风和外周栓塞的风险,若未适当的干预,这种心律失常可能会发展成永久性疾病。目前的治疗方案包括导管消融和药物治疗。尽管抗心律失常药物可以帮助维持窦性心律,但大多数药物无效,并伴有难以忍受的副作用。而导管消融不仅需要更多的时间和成本<sup>[2]</sup>,且复发率极高。AF的病理生理机制主要包括:电重构、结构重构、自主神经系统功能改变和Ca<sup>2+</sup>调控异常<sup>[3]</sup>。铁死亡作为一种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,形态特征主要涉及线粒体变化,包括线粒体收缩、线粒体膜密度增加、嵴结构破坏和外膜破裂<sup>[4]</sup>,最近的研究揭示铁死亡直接或间接参与AF的多种发病机制<sup>[5]</sup>,本文就铁死亡和AF之间的潜在联系,进一步探索靶向抑制铁死亡减少AF发生的机制以制定有效的治疗策略。

### 一、铁死亡的特征与机制

Dixon等<sup>[6]</sup>首次提出铁死亡是一种独特的非凋亡细胞死亡的铁依赖性形式,涉及一系列复杂的调控机制,包括铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢。研究表明,转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)可将细胞外的Fe<sup>3+</sup>转运至细胞

核并转化为Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>与二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)结合后从细胞核中释放出来,引发芬顿(Fenton)反应,激活脂氧合酶,促进脂质过氧化物生成,导致铁死亡<sup>[7]</sup>。Fenton反应是指Fe<sup>2+</sup>和过氧化氢间的化学反应,产生高度活性的羟自由基(·OH),能够引发细胞内的氧化应激反应。在铁死亡过程中,这些·OH会与细胞膜中的多不饱和脂肪酸发生反应,引发脂质过氧化。脂质过氧化会使细胞膜结构受损,导致细胞的功能异常,最终引发细胞死亡。此外,由于Fenton反应和脂质过氧化的发生,细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累也会增加,进一步加剧氧化应激程度。氨基酸代谢涉及胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统XC-(cystine/glutamate antiporter system xc-, System XC-)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4),其中溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11),负责向细胞内输入胱氨酸并输出谷氨酸。胱氨酸在细胞质中被转化为半胱氨酸,这是谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成所需的底物。GPX4的抑制导致GSH缺乏,是铁死亡的关键过程之一。此外,多不饱和脂肪酸还可通过激活酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-coa synthase long chain family member 4, ACSL4)和溶血卵磷脂酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)而诱导脂质过

基金项目:科技部重点研发项目(2020YFC2008904)

通信作者:柳湘洁, E-mail: liuxiangjie1968@126.com, 湖北武汉东湖风景区沿湖大道39号

氧化,进而促进铁死亡。

铁死亡已被证实参与多种心血管疾病的发生,包括心肌梗死、糖尿病性心脏病、缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)及 AF<sup>[8]</sup>。

## 二、铁死亡与 AF 的潜在关联

此前研究表明患有慢性铁过载的大鼠会出现心脏填塞、PR 间期延长和 AF<sup>[5]</sup>。最近有研究称,严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型诱导铁死亡,导致窦房结样起搏细胞功能障碍<sup>[9]</sup>。由于心脏铁沉积, $\beta$ -地中海贫血患者发生 AF 的危险因素更高<sup>[10]</sup>。基础研究表明,快速起搏心脏成纤维细胞衍生的外泌体加剧了心肌细胞铁死亡,通过干预外泌体微小 RNA(microRNA, miRNA)可以预防 AF<sup>[11]</sup>。细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的内毒素血症、过量饮酒<sup>[12]</sup>和肥胖相关的肠道菌群失调<sup>[13]</sup>可以通过铁死亡增加 AF 易感性。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)过表达可减轻 AF 诱导的心律失常、炎症和心脏纤维化<sup>[14]</sup>,草药成分如白藜芦醇和淫羊藿苷<sup>[15]</sup>通过调节细胞相关信号通路或细胞凋亡途径来抑制铁死亡,参松养心胶囊可通过上调铁转运蛋白(ferroportin, FPN)和抑制铁死亡来降低 AF 的易感性<sup>[16]</sup>。一项基础实验显示铁死亡关键调节蛋白在 AF 心肌纤维化中显著下调<sup>[17]</sup>,免疫和铁死亡相关基因在 AF 患者中高表达。Jiang 等<sup>[18]</sup>发现在瓣膜性 AF 患者中高表达的免疫相关差异表达基因[如转化生长因子  $\beta$  受体 1(transforming growth factor beta receptor 1, TGFBR1)]和低表达的基因[如前蛋白酶 2(proprotein convertase subtilisin/kexin type 2, PCSK2)]。导管消融致炎性细胞死亡的研究显示铁死亡引起的炎症反应是导致 AF 发生的关键过程<sup>[19]</sup>。磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)通过引发铁死亡加重心房纤维化导致心房重塑引发 AF<sup>[20]</sup>。一些基因与铁死亡途径相关,在 AF 诊断标志物筛选中有重要作用<sup>[21]</sup>。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)通过关键因素调节铁死亡并在 AF 的病理生理机制中发挥作用<sup>[8]</sup>,如转运 RNA 衍生的小 RNA(transfer RNA-derived small RNA, tsRNA)促进心肌细胞铁死亡导致心房结构重塑引发 AF<sup>[22]</sup>。

## 三、铁死亡引发 AF 的作用机制

1. 电重塑:铁死亡可能通过离子通道功能异常、细胞电生理性质改变、纤维化和组织结构改变以及炎症介质的释放等多个方面引发电重塑,导致 AF 发生<sup>[23]</sup>。铁过载的心脏机械功能和电活动会逐渐恶化,影响钙、钠、钾通道,干扰心脏电生理<sup>[24]</sup>,导致心肌细胞的兴奋性、传导性和复极性发生改变,增加 AF 风险。细胞损伤会引起电生理性质改变,形成微环路或触发折返现象,还会导致心肌纤维化增加异常电活动的发生<sup>[25]</sup>。此外,铁死亡过程中炎症介质的释放也会增加电活动的不稳定性,促进 AF 发生。研究表明,铁离子通过 L 型和 T 型钙通道进入心肌细胞,影响  $\text{Ca}^{2+}$  通道的动力学特性,导致心脏电不稳定<sup>[26]</sup>。

2. 结构重塑:铁死亡通过调节铁代谢、脂质过氧化和抗氧化平衡等途径,导致细胞内铁积累和氧化应激增加,进而

破坏细胞膜完整性并诱发细胞死亡,最终促进心肌纤维化的发生和发展<sup>[27]</sup>。心肌纤维化在 AF 的管理中起着重要作用,它可以中断肌束的连续性,干扰含有连接蛋白的紧密连接的形成,并干扰心脏电传导,导致传导缓慢和阻滞。此外,心肌细胞和成纤维细胞/肌成纤维细胞之间的偶联可以改变心肌细胞的电活动,促进异位放电,并促进 AF 的发展<sup>[28]</sup>。铁死亡引发的炎症和损伤也可导致心脏肌肉细胞的肥厚,影响心房的结构和电活动,增加 AF 的易感性和持续性。

3. 细胞凋亡:铁死亡通过多个机制导致细胞凋亡<sup>[29]</sup>。首先,铁死亡引发的氧化应激会导致铁离子释放,从而增加细胞内氧自由基水平,直接损害细胞膜、蛋白质和 DNA<sup>[30]</sup>,并触发细胞凋亡信号通路。其次,这种氧化应激还会损害线粒体功能,引发线粒体通透性转变并释放细胞色素 C 等凋亡相关蛋白,激活凋亡信号通路。铁离子和 ROS 的作用还可导致 DNA 的氧化损伤和修复机制受损,引起 DNA 断裂及细胞凋亡相关基因的表达改变。此外,铁死亡还可能通过激活凋亡途径中的相关蛋白酶或调节凋亡相关基因的表达,直接促进细胞凋亡。细胞凋亡导致心脏组织的损伤和纤维化,进而增加 AF 发生率。

4. 线粒体功能障碍:铁死亡会损害线粒体超微结构,导致功能障碍,影响蛋白质泵供能和细胞离子流<sup>[31]</sup>,细胞内外的电子流和电位改变,引发 AF。线粒体受损还使  $\text{Ca}^{2+}$  过量涌入,导致钙超载和细胞损伤。此外,铁死亡干扰 L 型钙通道功能,影响心肌细胞动作电位和兴奋收缩偶联,铁死亡引起的线粒体功能障碍还可能导致线粒体内部 ROS 的产生,导致氧化/抗氧化系统紊乱,损伤心肌细胞<sup>[32]</sup>。Sripetchwadee 等<sup>[33]</sup>研究发现  $\text{Fe}^{2+}$  利用线粒体钙单转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)和线粒体高通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)进入心肌线粒体,阻断 MCU 和 mPTP 可以预防铁过载引起的心肌线粒体功能障碍。

5. 促炎作用:铁死亡通过多种途径促进炎症反应<sup>[34]</sup>,其中包括铁质细胞的促炎作用、抗高迁移率族蛋白 B1 中和抗体的效应、与 Toll 样受体 4 的关联、GPX4 的调控以及花生四烯酸的作用等。这些机制可能导致心脏组织中炎症因子的释放增加,引发或加剧心脏组织的炎症反应<sup>[35]</sup>。炎症反应可以导致心房结构的重塑和纤维化,包括胶原蛋白合成增加、心房成纤维细胞增殖等,这些变化可能使心房的电生理性质发生改变,导致心房传导的异常和 AF 发生。此外,炎症还可能通过调节细胞间连接蛋白、影响电离通道和钙稳态等影响心房的电生理过程,增加 AF 的风险<sup>[23]</sup>。

6. 氧化应激:铁死亡引发氧化应激主要通过产生游离  $\text{Fe}^{2+}$ 、引发 Fenton 反应和哈伯-维思(Haber-Weiss)反应<sup>[36]</sup>、脂质过氧化、蛋白质氧化及 DNA 损伤等途径。释放的  $\text{Fe}^{2+}$  具有高活性,易参与氧化还原反应,促进氧化应激。这种应激导致细胞膜脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤<sup>[31]</sup>,影响心脏组织的结构和功能。游离  $\text{Fe}^{2+}$  与过氧化氢等反应物作用,引发 Fenton 反应和 Haber-Weiss 反应,加剧氧化应激损伤,并引起脂质过氧化、破坏细胞膜<sup>[37]</sup>。它们还与细胞内蛋

白质反应,导致蛋白质功能异常,影响正常代谢和信号传导。此外,氧自由基还可引发 DNA 的氧化损伤,包括碱基氧化和链断裂,导致基因突变和细胞凋亡,进一步影响心脏组织的结构和功能<sup>[38]</sup>。

综上所述,铁死亡引发 AF 的作用机制涉及电重塑、结构重塑、细胞凋亡、线粒体功能障碍、促炎作用和氧化应激等多个方面的相互作用,共同导致心脏电生理性质的改变和心脏组织的结构损伤,增加 AF 发生风险。

四、靶向抑制铁死亡治疗 AF 的策略

1. 铁螯合剂:铁螯合剂能够阻断由  $\text{Fe}^{2+}$  催化的氧化还原反应,并允许有效的运输和排泄,无需铁重新分布。此外,铁螯合剂还具有抗氧化作用可以减轻氧化应激反应,保护心脏细胞免受氧化损伤,从而减少 AF 的发生<sup>[39]</sup>。铁螯合剂,如去铁胺(eferoxamine, DFO)、右雷佐生(dexrazoxane, DXZ)、去铁酮和环吡酮,可以降低不稳定的铁水平并阻断 Fenton 链反应,从而抑制脂质过氧化的活化和扩散,进而抑制铁死亡<sup>[8]</sup>。

2. 抗氧化剂:抗氧化剂的心脏保护作用目前已得到验证。在铁诱导的铁死亡中,铁蛋白抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)被证明可以消除由  $\text{Fe}^{2+}$  从脂质氢过氧化物中产生的烷氧基<sup>[40]</sup>。此外, Fer-1 对 Ferritin 重链缺陷小鼠的心肌病有益<sup>[41]</sup>。同样,脂质过氧化抑制剂(lipid peroxidation inhibitor 1, lip-1)可以降低电压依赖性阴离子通道 1 的水平,并挽救 GPX4 的水平,以保护心肌细胞<sup>[42]</sup>。AF 常伴有炎症和氧化应激的增加,抗氧化剂可以抑制氧自由基的产生,减少脂质过氧化反应的进行,并且通过减轻氧化损伤和抑制炎症因子的产生,降低炎症反应对心脏的损害<sup>[43]</sup>。

3. 外泌体:外泌体的潜在治疗进展包括它们在促进血

管生成、抗细胞凋亡、抗免疫原性、增殖和抗纤维化方面的作用<sup>[44]</sup>, Liu 等<sup>[11]</sup>研究发现,外泌体中具有生物活性的分子载体在治疗 AF 方面具有巨大潜力,如在快速起搏诱导的 AF 中,干预外泌体 miRNA 可以抑制铁死亡,预防 AF 的持续发展。

4. 铁死亡相关基因:在铁死亡信号通路中进行遗传操作已被证实可成功抑制铁死亡并减少心肌损伤。例如,通过敲低 Nr2f 以减少血红素降解<sup>[45]</sup>、上调 GPX4<sup>[46]</sup> 和增强表达 SLC7A11<sup>[41]</sup> 以提高 GSH 水平可有效抑制心肌细胞中的铁死亡<sup>[47]</sup>。

5. ncRNA:大量研究表明, ncRNAs 通过 SLC7A11、TFR、GPX4 和 ACSL4 等关键因子调控铁死亡,参与了多种心血管疾病的发生和发展<sup>[8]</sup>,如动脉粥样硬化、心肌梗死、I/R、AF、心肌病等,见图 1。几种 microRNA 已被证明可直接影响铁代谢、抗氧化防御和脂质过氧化等过程从而减少心血管疾病的发生<sup>[48]</sup>,例如, miR-27a、miR-143-3p 和 miR-21<sup>[49]</sup>。Xie 等<sup>[22]</sup>发现患 AF 的小鼠心房心肌组织出现铁死亡现象, RNA 测序显示 tsRNA-5008a 在 AF 小鼠的心房心肌组织中上调,敲低 tsRNA-5008a 可抑制铁死亡并减少心肌纤维化,进一步加强了 ncRNA 在调节铁死亡治疗 AF 的可能性。

五、结语

越来越多证据表明,铁死亡在 AF 的发病机制中起着关键甚至主导作用,并且最近在各种临床前 AF 模型中证明了靶向铁死亡以改善 AF 的策略。虽然仅限于动物和细胞水平,但这些研究表明,铁死亡是预防 AF 药物开发的一个有前途的靶点<sup>[12]</sup>。而目前 AF 中铁死亡的调控机制尚不完全清楚。此外,目前已知抑制铁死亡药物的药理机制,以及其毒性、副作用、安全剂量等问题,仍有待在未来的临床前和临床试验中进一步阐明。

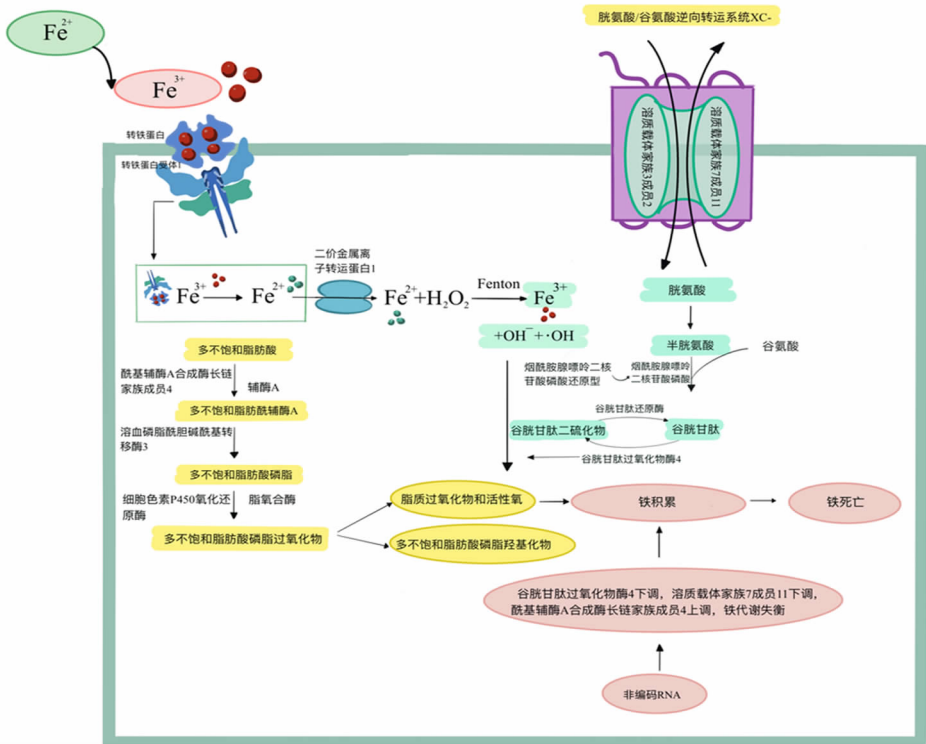


图 1 ncRNA 通过关键因子调控铁死亡的简易机制图(注:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 为过氧化氢)

## 参考文献

- Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights[J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(1): 23-29.
- 何细飞, 辜莹, 杨伟梅, 等. 舒芬太尼对心房颤动射频消融术患者的镇静和镇痛效果更优于芬太尼[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(6): 497-500.
- Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation[J]. Heart Br Card Soc, 2019, 105(24): 1860-1867.
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.
- Rose RA, Sellan M, Simpson JA, et al. Iron overload decreases CaV1.3-dependent L-type Ca<sup>2+</sup> currents leading to bradycardia, altered electrical conduction, and atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011, 4(5): 733-742.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- 叶晓东, 李萍, 黄珊珊, 等. 淀粉样脑血管病相关铁代谢紊乱[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(3): 182-185.
- Wu C, Bao S, Sun H, et al. Noncoding RNAs regulating ferroptosis in cardiovascular diseases: novel roles and therapeutic strategies[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(11): 2827-2841.
- Jacobs W, Lammens M, Kerckhofs A, et al. Fatal lymphocytic cardiac damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19): autopsy reveals a ferroptosis signature[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6): 3772-3781.
- Nomani H, Bayat G, Sahebkar A, et al. Atrial fibrillation in  $\beta$ -thalassemia patients with a focus on the role of iron-overload and oxidative stress: A review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 12249-12266.
- Liu D, Yang M, Yao Y, et al. Cardiac fibroblasts promote ferroptosis in atrial fibrillation by secreting Exo-miR-23a-3p targeting SLC7A11[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3961495.
- Fang J, Kong B, Shuai W, et al. Ferroportin-mediated ferroptosis involved in new-onset atrial fibrillation with LPS-induced endotoxemia[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 913: 174622.
- Kong B, Fu H, Xiao Z, et al. Gut microbiota dysbiosis induced by a high-fat diet increases susceptibility to atrial fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2022, 38(12): 1962-1975.
- Xu L, Fan Y, Wu L, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells with overexpressed Nrf2 inhibit cardiac fibrosis in rats with atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022: 2687807.
- Yu LM, Dong X, Huang T, et al. Inhibition of ferroptosis by icariin treatment attenuates excessive ethanol consumption-induced atrial remodeling and susceptibility to atrial fibrillation, role of SIRT1[J]. Apoptosis, 2023, 28(3-4): 607-626.
- Zhang Q, Luo Y, Peng L, et al. Ferroptosis in cardiovascular diseases: role and mechanism[J]. Cell Biosci, 2023, 13(1): 226.
- Yue H, Zhan Y, Zhang Z, et al. The emerging role of ferroptosis in myocardial fibrosis of atrial fibrillation[J]. Arch Med Sci AMS, 2023, 19(2): 507-512.
- Jiang F, Zhang W, Lu H, et al. Prediction of herbal medicines based on immune cell infiltration and immune- and ferroptosis-related gene expression levels to treat valvular atrial fibrillation[J]. Front Genet, 2022, 13: 886860.
- Liu D, Li Y, Zhao Q. Effects of inflammatory cell death caused by catheter ablation on atrial fibrillation[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 3491-3508.
- Huang F, Liu X, Liu J, et al. Phosphatidylethanolamine aggravates Angiotensin II-induced atrial fibrosis by triggering ferroptosis in mice[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1148410.
- Wei B, Huang X, Lu Y, et al. Screening of atrial fibrillation diagnostic markers based on a GEO database chip and bioinformatics analysis[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(12): 4773-4784.
- Xie L, Zhao Z, Xia H, et al. A novel tsRNA-5008a promotes ferroptosis in cardiomyocytes that causes atrial structural remodeling predisposed to atrial fibrillation[J]. Exp Cell Res, 2024, 435(2): 113923.
- Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, et al. Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of interleukin-6-mediated changes in connexin expression[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(16): e011006.
- Fang W, Xie S, Deng W. Ferroptosis mechanisms and regulations in cardiovascular diseases in the past, present, and future[J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 40(1): 17.
- Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, et al. Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(16): e011006.
- 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 thalassemic mice[J]. Toxicology, 2019, 427: 152289.
- Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9682.
- Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: in silico findings, clinical observations, and experimental data[J]. Cardiovasc Res, 2016, 110(3): 295-297.
- Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.
- Gao W, Wang X, Zhou Y, et al. Autophagy ferroptosis pyroptosis and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 196.
- Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866(12): 118535.
- Zhang L, Wang H, Zhou X, et al. Role of mitochondrial calcium uniporter-mediated Ca<sup>2+</sup> and iron accumulation in traumatic brain injury[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2995-3009.
- Sripetchwandee J, KenKnight SB, Sanit J, et al. Blockade of mitochondrial calcium uniporter prevents cardiac mitochondrial dysfunction caused by iron overload[J]. Acta Physiol Oxf Engl, 2014, 210(2): 330-341.
- Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110108.
- Peng R, Liu X, Wang C, et al. Iron overload enhances TBI-induced cardiac dysfunction by promoting ferroptosis and cardiac inflammation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 682: 46-55.
- Qi X, Zhang Y, Guo H, et al. Mechanism and intervention measures of iron side effects on the intestine[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(12): 2113-2125.
- Endale HT, Tesfaye W, Mengstie TA. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1226044.
- Dong-Chen X, Yong C, Yang X, et al. Signaling pathways in parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 73.
- Gumilar KE, Priangga B, Lu CH, et al. Iron metabolism and ferroptosis: a pathway for understanding preeclampsia[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115565.
- Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 314(3): H659-668.
- 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.
- Feng Y, Madungwe NB, Imam Aliagan AD, et al. Liproxstatin-1 protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and restoring GPX4 levels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 520(3): 606-611.

间行斑贴试验提示镍和钼接触部位皮肤呈阳性反应,最终经外科切除该段病变血管并行冠状动脉搭桥术后病情好转。术中对包括支架在内的部分冠状动脉组织行病理检测示嗜酸性粒细胞浸润,证实了支架过敏的存在。本例患者冠状动脉支架内反复发生 2 次再狭窄,考虑到患者存在镍过敏的可能及自身要求介入治疗。遂尝试进行了药物球囊扩张并增加了抗过敏治疗,其远期有效性尚需进一步随访观察。若患者支架内再发严重狭窄甚至诱发急性冠脉综合征,上述文献也为后续治疗提供了新的思路。

KS 患者一般经适当治疗预后良好,多数患者可完全康复。对于冠状动脉支架内反复发生狭窄找不到其他原因的患者建议详细询问过敏史。若需行支架植入,非紧急情况建议术前行斑贴试验。若斑贴试验提示与支架相关的金属为阳性反应或既往有金属致接触性皮炎病史的患者,建议避免植入金属支架。对于无法避免植入支架的患者,建议术中应用含小剂量类固醇激素的药物洗脱球囊或生物可吸收支架替代普通金属支架从而减少过敏反应致 KS 的发生<sup>[16,17]</sup>。

参考文献

1 Biteker M. A new classification of Kounis syndrome[J]. Int J Cardiol, 2010,145(3):553.  
2 Köster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis[J]. Lancet, 2000, 356(9245):1895-1897.  
3 Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina[J]. Br J Clin Pract, 1991, 45(2):121-128.  
4 Schwartz HJ, Yunginger JW, Schwartz LB. Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death? [J]. Clin Exp Allergy, 1995, 25(9):866-870.  
5 Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology pathogenesis diagnosis and therapeutic management[J]. Clin Chem Lab Med,

2016, 54(10):1545-1559.  
6 Aoki J, Tanabe K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2021, 36(1):23-29.  
7 Giustino G, Colombo A, Camaj A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(4):348-372.  
8 Saito T, Hokimoto S, Oshima S, et al. Metal allergic reaction in chronic refractory in-stent restenosis[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2009, 10(1):17-22.  
9 Hu W, Jiang J. Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10:1003322.  
10 Kounis NG, Giannopoulos S, Tsigkas GG, et al. Eosinophilic responses to stent implantation and the risk of kounis hypersensitivity associated coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2012, 156(2):125-132.  
11 Hajizadeh R, Ghaffari S, Separham A, et al. The value of peripheral blood eosinophil count in predicting in-stent restenosis in patients with stable angina pectoris undergoing drug eluting stenting[J]. Rom J Intern Med, 2017, 55(4):229-236.  
12 Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management[J]. Eur J Intern Med, 2016, 30:7-10.  
13 Cevik C, Nugent K, Shome GP, et al. Treatment of Kounis syndrome[J]. Int J Cardiol, 2010, 143(3):223-226.  
14 Atoui R, Mohammadi S, Shum-Tim D. Surgical extraction of occluded stents: when stenting becomes a problem[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 9(4):736-738.  
15 Kawano H, Koide Y, Baba T, et al. Granulation tissue with eosinophil infiltration in the restenotic lesion after coronary stent implantation[J]. Circ J, 2004, 68(7):722-723.  
16 Granata F, Moscarella E, Varicchio A. In-stent restenosis because of nickel hypersensitivity: A bioresorbable solution? [J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(5):461-462.  
17 汪璐芸, 苗琨, 王峰, 等. 非阻塞性冠状动脉心肌梗死的免疫调节治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(6):464-468.

(2022-10-24 收稿 2024-08-27 修回)

(上接第 560 页)

43 Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1):81-90.  
44 Wu X, Iroegbu CD, Peng J, et al. Cell death and exosomes regulation after myocardial infarction and ischemia-reperfusion[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:673677.  
45 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.  
46 Park JH, Lee GS, Lee JY, 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.

47 Ju J, Song YN, Wang K. Mechanism of ferroptosis: a potential target for cardiovascular diseases treatment[J]. Aging Dis, 2021, 12(1):261-276.  
48 Huang J, Wang Y, Guo Y, et al. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1[J]. Hepatology, 2010, 52(1):60-70.  
49 Hu Z, Li L, Li M, et al. miR-21-5p inhibits ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells by regulating the AKT/mTOR signaling pathway through MELK[J]. J Immunol Res, 2023, 2023:8929525.

(2024-04-29 收稿 2024-08-28 修回)