综　述

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003904

程序性细胞死亡在心肌纤维化中的研究进展

齐婷婷[1]，张　昕[2]，白　力[3]，马　雯[2]，马文秀[1]

（1.内蒙古科技大学包头医学院，包头　014000；2.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院心功能科，包头　014000；
3.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院中心实验室，包头　014000）

【摘　要】心肌纤维化（myocardial fibrosis，MF）的发生和发展受多种细胞因子和信号通路的影响。近年来研究显示，MF 的进展与程序性细胞死亡（programmed cell death，PCD）之间有着极为紧密的关联，如凋亡、自噬、焦亡、坏死、铁死亡、铜死亡。本文对 MF 以及各类程序性细胞死亡的特性展开综述，着重阐述 PCD 在 MF 研究领域的最新进展情况，期望能够为 MF 的深入探究以及临床干预提供理论层面的参考依据。

【关键词】心肌纤维化；程序性细胞死亡；研究进展

【中图分类号】R542.2+3　　【文献标志码】A

Research advances in programmed cell death mechanisms underlying myocardial fibrosis

Qi Tingting[1]，*Zhang Xin*[2]，*Bai Li*[3]，*Ma Wen*[2]，*Ma Wenxiu*[1]

（*1. Baotou Medical College，Inner Mongolia University of Science and Technology；2. Department of Cardiology，The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College，Inner Mongolia University of Science and Technology；3. The Central Lab，The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College，Inner Mongolia University of Science and Technology*）

【**Abstract**】The pathogenesis and progression of myocardial fibrosis（MF）are modulated by diverse cytokines and signaling pathways. Studies in recent years have revealed an extremely close association between MF evolution and programmed cell death（PCD）modalities，including apoptosis，autophagy，pyroptosis，necrosis，ferroptosis，and cuproptosis. This article reviews the characteristics of MF and distinct PCD modalities，with particular emphasis on cutting-edge discoveries elucidating PCD in the field of MF，hoping to provide a theoretical-level reference basis for the in-depth exploration and clinical intervention of MF.

【**Key words**】myocardial fibrosis；programmed cell death；research advances

心肌纤维化（myocardial fibrosis，MF）是多种心血管疾病进展中的关键病理机制，以心脏成纤维细胞（cardiac fibroblasts，CFs）活化及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积为特征，最终导致心脏结构重塑。研究证实，程序性细胞死亡（programmed cell death，PCD）在 MF 发生发展中发挥着核心调控作用。除经典的凋亡外，自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡及铜死亡等多种新型 PCD 模式，通过调控炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍等病理过程，直接参与 CFs 活化与胶原代谢失衡。深入解析 PCD 调控网络的分子机制，不仅有助于阐明 MF 的机制，更为 MF 干预策略提供新思路。本文系统综述 PCD 在 MF 中的最新研究进展，旨在为临床转化提供理论依据。

作者介绍：齐婷婷，Email：qitingtingtt@126.com，研究方向：心血管病基础与临床。

通信作者：张　昕，Email：zhangxinwdq@sina.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82160309）；内蒙古自治区研究生科研创新资助项目（编号：KC2024083S）；内蒙古自治区卫生健康科技计划资助项目（编号：202201437）；包头医学院创新团队发展资助项目（编号：byjj-yfytd-007）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250717.0941.008（2025-07-17）

1　心肌纤维化

MF 发生在心肌梗死、心力衰竭、高血压、糖尿病和心律失常等多种病理状态下，CFs 分化为肌成纤维细胞[1]，活化的肌成纤维细胞分泌 ECM，主要是Ⅰ型胶原蛋白（collagen type Ⅰ，Col Ⅰ）和Ⅲ型胶原蛋白（collagen type Ⅲ，Col Ⅲ）[2]，其过度沉积在受损的心脏组织中，从而最终导致纤维化。MF 主要有 2 种：修复性纤维化和反应性纤维化，前者又称替

代性纤维化，主要为心肌梗死后发生的纤维化，表现为在愈合过程中，以形成局灶性的、富含胶原纤维的宏观或微观瘢痕为特征；后者又称弥漫性心肌间质纤维化，由持续的长期不良信号（如炎症细胞、旁分泌信号和氧化应激）刺激，导致进行性病理性心脏重塑，主要表现为间质区域和心肌内血管周围出现弥漫性的粗线状胶原纤维沉积[3]，如：高血压心脏病、糖尿病心肌病、肥厚型心肌病、扩张性心肌病等。下面总结了各种类型MF的主要特征。

1.1 心力衰竭与心肌纤维化

心力衰竭（heart failure，HF）属于一种在临床上较为常见且表现复杂的综合征，其特征为心脏泵血功能的逐渐衰退，最终无法满足身体的代谢需求。MF作为HF的关键病理过程之一，它通过增加心肌的刚性和影响心脏的收缩与舒张功能，进而显著影响HF的进展和预后[4]。研究表明，在射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）患者中，MF的严重程度与不良预后密切相关[5]。近期的Ⅱ期临床试验（NCT02932566）表明，在HFpEF患者中与安慰剂组相比，使用吡非尼酮治疗的患者，心肌细胞外体积减小（组间差异，-1.21%；95%CI=-2.12~-0.31；P=0.009），MF有所改善[6]。尽管目前的HF治疗方法可以在一定程度上减缓MF的进展，但尚无特异性抗纤维化疗法被广泛应用于临床[7]。

1.2 心肌梗死与心肌纤维化

心肌梗死（myocardial infarction，MI）是心血管疾病中最常见的急性疾病之一，常导致MF的发生。在MI后，MF不仅发生在梗死区域，还可能扩展到心肌远端，导致心脏功能的进一步恶化[8]。MI后MF对于改善心脏功能和降低死亡率至关重要[9]。转化生长因子-β1（transforming growth factor-beta 1，TGF-β1）信号是MI后心脏修复和纤维化的关键调节因子，通过抑制TGF-β1受体，可以有效减轻MI后的MF程度[10]。此外，微小RNA如miR-21[11]和miR-125b[12]已被证实是CFs激活和纤维化的调控因子。miR-21通过靶向Notch信号通路（Notch是一种高度保守的细胞间信号通路，与多种疾病状态下的组织纤维化有关）中的关键成分Jagged1，促进心脏CFs向肌成纤维细胞的转化，从而加剧MF[13]。NLRP3炎症小体是控制炎症反应的关键，其激活也与MF密切相关，抑制NLRP3信号通路可以减少MF并改善心脏功能[14]。有研究利用单细胞RNA测序（single-cell RNA sequencing，scRNA-seq）技术分析了MI后心脏纤维母细胞的异质性，发现了LRRc17可以通过介导铁死亡和活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平来抑制CFs的活力和迁移，为MI后MF的治疗提供了新思路[15]。因此，进一步探索新型治疗策略，对改善MI后MF，提高患者生存质量具有重要临床价值。

1.3 高血压与心肌纤维化

高血压是心脑血管疾病明确的危险因素[16]。长期高血压会导致心脏负荷增加，心肌细胞肥大和心脏间质纤维化，并可进一步导致HF[17]。此外，高血压还可能通过影响心肌的血流灌注和能量代谢，进一步加剧MF的进展[18]。传统的抗高血压药物血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor，ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（angiotensin Ⅱ receptor blocker，ARB）已被证明可以在一定程度上减缓MF的进展[19]。然而，这些药物的疗效有限，且不能完全逆转纤维化。因此，寻找新的治疗靶点和策略成为研究的热点。氢化硫（H_2S）作为一种内源性气体信号分子，具有抑制氧化应激、炎症和细胞死亡的作用，可能成为治疗高血压MF的潜在选择[20]。还有研究表明，MF的发生与肠道微生物群的改变有关，通过调节肠道微生物群，可能有助于改善高血压相关的MF[21]。这些为高血压相关MF的治疗提供了新的视角。

1.4 糖尿病与心肌纤维化

糖尿病是一种常见的代谢疾病，据统计2021年全球约有5.37亿人患病（患病率约为10.5%），预计到2045年患病人数将上升至7.83亿（患病率约为12.2%）[22]。1项纳入32项研究的荟萃分析结果显示，糖尿病患者血糖控制不佳与MF程度呈正相关[23]，表明糖尿病与MF之间有着密切的关系。持续高血糖将导致CFs的高度活化，促使CFs分化为肌成纤维细胞，特别与α-平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin，α-SMA）和Col Ⅰ表达升高相关，导致ECM在心脏组织中积聚和MF[24]。此外，糖尿病还会导致心肌细胞的代谢紊乱，增加脂肪酸的氧化，减少葡萄糖的利用，从而加重心肌的损伤和纤维化[25]。恩格列净通过抑制TGF-β/Smad通路来抑制氧化应激和纤维化，对于改善糖尿病心肌病有一定潜力[26]。此外，利用化学小分子诱导人体细胞重编程为多能干细胞（human cell reprogramming-induced pluripotent stem cells，CiPS）的技术体系，给完全治愈糖尿病带来了巨大的希望。一项正在进行的Ⅰ期临床试验（ChiCTR2300072200）表明，患者接受自体人CiPS细胞分化胰岛移植治疗，在移植术后，患者的空腹血糖水平呈现逐步恢复至正常水平的趋势，外源性胰岛素的需求量呈持续性降低，移植术后第75天，患者已实现完全且稳定的脱离对外源性胰岛素注射的依赖，这一技术为细胞治疗重大疾病的广泛应用开辟了一条新的途径[27]。

1.5 心律失常与心肌纤维化

MF被认为是心律失常的重要基础。纤维化通过干扰离子通道、离子泵和缝隙连接蛋白，在心肌中建立折返环路，增强自律性，阻止心肌细胞中的动作电位传导，从而促进心律失常的发生[28]。同时，心律失常也会增加MF。有研究表明，通过对大鼠心肌细胞进行不规则起搏，增加了结缔组织生长因子和TGF-β的旁分泌信号通路，导致CFs激活，从而增加MF的程度，评估了不规则起搏心肌细胞对纤维化和氧化应激的影响[29]。心血管磁共振成像（cardiovascular magnetic resonance，CMR）被认为是非侵入性识别和量化MF的金标准，它不仅可以检测MF，还可提供关于预后评估以及患者管理的关键信息[30]。通过CMR检测MF的存在、百分比和定位，有助于预测心律失常的发生[31]。

尽管MF在不同病理状态下的具体机制和表现形式存在差异，但其共性在于成纤维细胞的活化、炎症因子的参与以及细胞外基质的异常沉积。这些病理过程不仅对心脏的结构和功能产生影响，而且与心血管疾病的预后紧密相关。因此，深入探讨MF的机制对于开发新的治疗策略具有重要的科学意义。

2 程序性细胞死亡在心肌纤维化中的作用

细胞死亡是所有生物体的基本生理过程，可分为非程序性细胞死亡和PCD。非程序性细胞死亡是由缺氧或炎症诱导等外部损伤造成的一种被动的不受控制的细胞死亡形式[32]。其特征是细胞肿胀、生物膜完整性丢失、细胞内容物溢出和离子梯度消散[33]。PCD是当细胞受到内部和外部环境的刺激时，依次启动由各种细胞信号分子调控的保护性自杀措施。目前已发现的PCD有以下模式：凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡、铜死亡等[34]，PCD的特点见表1。

心肌细胞是永久性细胞，一旦受损就失去再生能力。心肌受损后，多种促炎细胞因子及促纤维化因子在CFs中的表达水平显著上调，导致MF的形成[35]。因此，了解心肌细胞死亡的促纤维化作用和CFs的抗纤维化作用对于纤维化机制的深入研究和药物靶点的发现至关重要，如图1。

2.1 凋亡

细胞凋亡的概念由Kerr JF等[36]于1972年首次提出，它是一种程序性且不可逆的细胞死亡方式。该过程的特征在于通过半胱氨酸蛋白酶（Caspase）的激活触发的一系列级联反应，在多种疾病的启动和进展阶段中普遍存在这些反应。细胞凋亡可以通过2条途径启动：内在途径和外在途径。内在途径主要受B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）蛋白家族的调节。该家族蛋白能够对线粒体外膜的通透性加以管控，使得细胞色素c从线粒体逸出并进入细胞质。进入细胞质的细胞色素c会与凋亡蛋白酶激活因子-1（apoptotic protease activating factor-1，Apaf-1）以及Caspase-9相互作用，共同组建凋亡小体。凋亡小体形成后，可激活Caspase-9，而激活的Caspase-9又会进一步激活Caspase-3，最终引发细胞走向死亡[37-38]。外源途径由细胞表面的死亡受体与细胞外死亡配体结合启动，形成死亡诱导信号复合体（death-inducing signaling complex，DISC），激活Caspase-8。激活的Caspase-8可以直接切割并激活下游效应Caspase，如Caspase-3，或者切割BH3-only蛋白Bid，后者随后与内源途径相互作用，放大凋亡信号[39-40]。

研究表明，凋亡的心肌细胞会释放出多种信号分子，促进MF的发生[41]。Hao M和Jiao K[42]通过抑制p53/Bax/Bcl-2信号通路抑制细胞凋亡，并通过抑制TGF-β1/Smad2/3信号通路减弱心脏纤维化。此外，Song WF等[43]通过抑制JNK/p38 MAPK信号通路减轻细胞凋亡，抑制小鼠MI诱导的心肌细胞凋亡和MF。最近的研究发现，在心肌缺血再灌注（I/R）小鼠模型中，N6-甲基腺嘌呤（m6A）去甲基化酶——脱甲基酶α-酮戊二酸依赖性双加氧酶alkB同源物5（α-ketoglutarate dependent dioxygenase alkB homolog 5，ALKBH5）在心肌组织和细胞中的蛋白表达降低，过表达ALKBH5显著抑制心肌细胞凋亡，ALKBH5依赖性m6A修饰可能是治疗I/R相关缺血性心脏病的潜在靶点[44]。

2.2 自噬

de Duve C[45]于1963年首次定义自噬，其特点是将细胞质成分转运至溶酶体降解，以维持细胞内稳态。自噬的启动源于营养匮乏或者细胞内应激信号的刺激。当这些信号出现时，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapa-

表1 程序性细胞死亡类型的比较

项目	细胞凋亡	自噬	焦亡	坏死性凋亡	铁死亡	铜死亡
形态特征	细胞体积减小，核破裂，质膜起泡	自溶酶体形成	细胞塌陷破裂，细胞肿胀，核复缩，细胞膜出现孔洞	质膜破裂，细胞器肿胀，染色质凝结	线粒体变小，线粒体嵴减少或消失，以及线粒体外膜破裂	线粒体的收缩，细胞膜的破裂，染色质的破裂
生化特征	caspases寡核小体DNA片段的激活	溶酶体活性增加	依赖或非依赖于caspase-1活化，GSDMD切割和促炎细胞因子的释放	ATP水平下降，RIP1、RIP3和MLK的激活	抑制xCT，降低GSH，抑制GPX4，铁积累，脂质过氧化增加	DLAT聚集，Fe-S蛋白下调
调控因子	p53，Bax，Bak，Bcl-2，Bcl-XL	LC3，ATG5，ATG7，Beclin1	CASP1，CASP11，GSDMD	RIP1，RIP3，MLKL	GPX4，HSPB1，NOX4，NRF2，p53，RAS，SLC7A11	FDX1，LIPT1，LIAS，DLD
免疫特征	抗炎	抗炎	促炎	促炎	促炎	促炎
诱导剂	FASL，DCC，UNC5B	Rapamycin，lithium，sodium，valproat，carbamazepine，C2-ceramide	ZnO—NPs，Ivermectin	TNFα，Z-VAD-FMK，DAMPs	Erastin，DPI2，BSO，SAS	Elesclomol，Disulfiram
抑制剂	XIAP，c-IAP1，c-IAP2，ILP-2，ML-IAP/livin	3-MA，LY294002，wortmannin，PIK-Ⅲ，compound31	Necrosulfonami-de	Nec-1，NSA，Kongensin-A	Desferoxamine，U0126，ferrostatin-1，SRS，CA-1	TTM，TEPA，TPEN

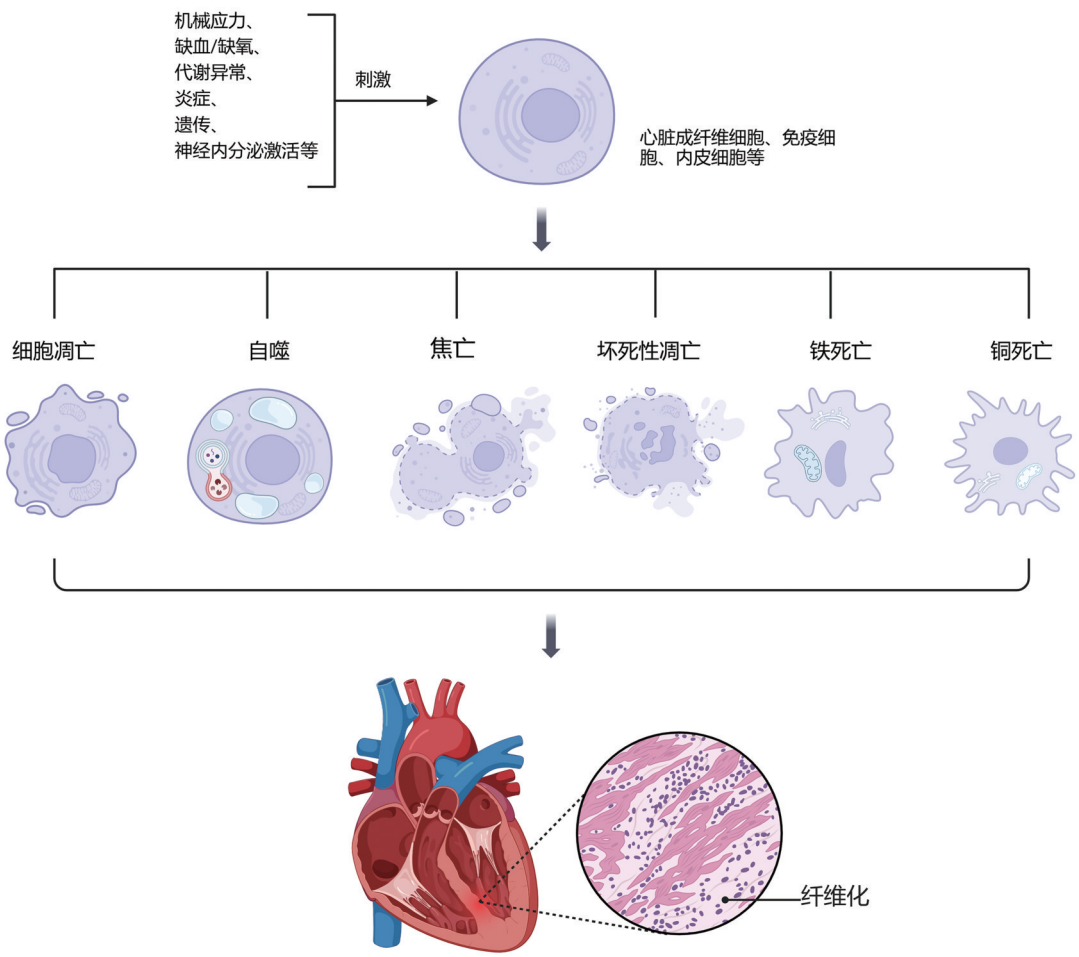


图1　程序性细胞死亡与心肌纤维化

mycin，mTOR）通路受到抑制，进而促使丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（ULK1/2）被激活，由此开启自噬进程。ULK1复合物会与其他自噬相关蛋白（autophagy related gene，Atg）产生相互作用，推动自噬体的构建[46]。ATG12-ATG5-ATG16L1复合物在自噬体膜的形成和微管相关蛋白1轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）的脂质化中起到重要作用，有助于自噬体的成熟[47]。自噬体形成后，与溶酶体融合，形成自溶酶体。最后，西罗莫司靶蛋白（mTOR）的活性增加，降解其细胞内内容物，并完成自噬过程。

自噬在MF中的作用具有双重性。一方面，有研究表明，在甲状腺功能减退的大鼠中，使用H_2S可以使Atg4、Atg5、Beclin1、LC3Ⅱ/Ⅰ表达上调，减轻甲状腺功能减退引起的大鼠MF[48]。HU及其团队研究表明，槲皮素通过调节miR-223-3p/FOXO3通路（FOXO3可以减少包括心脏、肝脏、肺和肾脏等器官的纤维化），使Atg7、LC3B-Ⅱ表达增加、p62/SQSTM1表达降低，促进自噬，从而预防异丙肾上腺素诱导的MF[49]。另一方面，自噬可能通过增强CFs转化为肌成纤维细胞，来加剧纤维化[50]。也有研究表明，通过抑制磷酸酶和张力蛋白诱导激酶1（PTEN-induced kinase 1，PINK1），一种线粒体靶向丝氨酸/苏氨酸激酶和帕金蛋白（Parkin），一种细胞质泛素E3连接酶，抑制线粒体自噬，减少心肌细胞铁死亡，改善MI大鼠MF，可能作为预防和治疗MI后MF的新型治疗靶点[51]。

2.3　焦亡

细胞焦亡是2001年被首次提出，具有炎症特征的细胞死亡形式[52]。焦亡是一种通过gasdermin D（GSDMD）介导的细胞裂解引起炎性细胞死亡形式，涉及炎性Caspase的参与[53]。焦亡有2种主要途径：典型和非典型焦亡。典型途径主要表现为炎症小体被激活，进而致使Caspase-1活化。活化后的Caspase-1会对GSDMD的N端片段进行切割，切割后在细胞膜上形成小孔，使细胞膜通透性显著上升，白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）以及白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）等炎症细胞因子得以分泌。同时，细胞膜出现破裂，细胞内容物释放，最终引发剧烈的炎症反应[54-55]。非典型途径主要在小鼠体内Caspase-11，或者在人类体内与之同源的Caspase-4和Caspase-5，能够被细胞内的脂多糖所识别并激活。激活后的这些半胱天冬酶会对GSDMD进行裂解，使其N端片段得以释放。释放出的N端片段在细胞膜上形成孔洞，最终导致细胞焦亡[56-58]。

焦亡通过影响心肌细胞的死亡和炎症反应，直接参与

MF的过程。Zhang L等[59]在阿霉素诱导的HF小鼠模型中发现，通过MCC950抑制NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3（NOD-like receptor pyrin Domain 3，NLRP3）炎性小体的激活来减少心肌细胞焦亡，从而减少MF，改善小鼠的心脏功能。Li Z等[60]通过抑制Caspase-1的激活和细胞内活性氧的产生，防止GSDMD裂解和孔形成，从而减少IL-1β等炎症因子的释放并减轻炎症反应，从而改善MF。有研究表明，生长分化因子11（growth differentiation factor 11，GDF11）可以通过抑制炎症小体的激活，减少心肌细胞的焦亡，从而改善糖尿病小鼠的MF和心功能，为心脏保护的新策略提供了思路[61]。此外，还发现褪黑素可以通过减少焦亡来防止腹膜纤维化。这些均为MF的治疗提供了潜在的药物靶点[62]。

2.4 坏死性凋亡

1988年由Laster SM等[63]率先发现了坏死性凋亡，细胞坏死性凋亡是一种机体主动调控、依赖于细胞内信号传导的过程。坏死性凋亡的关键调控因子包括受体相互作用蛋白激酶1（receptor-interacting protein kinase 1，RIPK1）、RIPK3和混合谱系激酶样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein，MLKL）[64]。坏死性凋亡通常由肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等细胞因子诱导，当细胞表面的TNF受体结合TNF后，形成TNF受体复合物[65]。RIPK1在TNF受体复合物中被激活，与RIPK3结合形成坏死体复合物[66]。RIPK3的激活导致MLKL的磷酸化，MLKL随后转位到细胞膜，导致膜的破裂和细胞内容物的释放，从而引发炎症反应[67]。

研究表明，MI后炎症细胞的浸润和炎症因子的释放会加剧MF，选择性抑制cGAS-STING-IRF3通路（cGAS-STING-IRF3通路是一种先天免疫通路，其异常激活可诱发多种疾病），减轻MF并改善心脏功能[68]。因此，抑制坏死性凋亡的发生可能成为减轻MF的一种有效策略。坏死素-1（necrostatin-1，Nec-1）作为一种RIP1的抑制剂，已被证明可以有效减少MI后的坏死性凋亡，从而减轻MF[69]。在高糖诱导的心肌细胞纤维化模型中，醛脱氢酶2（aldehyde dehydrogenase 2，ALDH2）的激活可以阻止纤维化、细胞凋亡和坏死性凋亡的发生，这一发现为MF的治疗提供了潜在的靶点[70]。

2.5 铁死亡

铁死亡这一概念由Stockwell研究团队[71]于2012年正式提出，其本质为一种依赖铁元素的细胞死亡形式，显著特征在于铁依赖性脂质过氧化现象的逐步累积。铁死亡与多种细胞代谢途径密切相关，包括氧化还原稳态、铁代谢、线粒体活动等[72]。首先，铁在过氧化氢下通过芬顿反应生成ROS，导致ROS的增加，从而引发脂质过氧化反应，导致细胞膜的损伤和细胞死亡[73]。其次，谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）是一种能够将脂质过氧化物还原的酶，其活性的降低会导致脂质过氧化物的累积，进而促进铁死亡的发生[74]。此外，系统Xc-（cystine/glutamate antiporter）是一个氨基酸转运系统，包括溶质载体家族3成员2（solute carrier family 3 member 2，SLC3A2）和溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）2个亚基，负责摄取胞外的半胱氨酸和输出胞内的谷氨酸[75]。当其功能受到抑制时，会导致细胞内谷胱甘肽（glutathione，GSH）水平降低，从而促进铁死亡的发生[76]。

近年来，铁死亡在多种纤维化疾病中作用受到关注。Liu D等[77]证实在快速起搏的H9c2心肌细胞中，CFs来源的外泌体通过分泌外泌体miR-23a-3p靶向SLC7A11蛋白促进心肌细胞的铁死亡。混合谱系激酶3通过调节NF-κB/NLRP3和JNK/p53信号通路诱导氧化应激，导致慢性HF晚期的细胞铁死亡和MF[78]。此外，恩格列净可以抑制阿霉素诱导的HF小鼠铁死亡和纤维化，改善心脏功能[79]。这些研究表明，靶向组织和细胞中的铁死亡，可能成为纤维化疾病的新治疗策略，为心血管疾病患者提供心脏保护，提高纤维化的治疗效果。

2.6 铜死亡

铜死亡是一种新型的铜依赖性细胞死亡方式，由Tsvetkov P等[80]2022年首次发现并命名。细胞外Cu^{2+}被膜结合的金属还原酶（如STEAP家族蛋白）还原为Cu^{+}，Cu^{+}由Cu转运蛋白（copper transporter 1，CTR1）转运到细胞中，再被递送到胞质Cu伴侣（如Cu chaperone for superoxide dismutase，CCS、superoxide dismutase 1，SOD1和cytochrome c oxidase，COX17），然后被递送到特定的亚细胞区室，如线粒体、高尔基体和细胞核[81]。未结合的游离铜离子在细胞中产生ROS或细胞毒性[82]。大量铜离子进入线粒体，在铁氧还蛋白1（ferredoxin 1，FDX1）介导下，驱动二氢硫辛酸转乙酰酶（dihydrolipoyl transacetylase，DLAT）等脂酰化蛋白聚集，进而导致铁硫簇蛋白（Fe-S）表达下调，蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡[80]。

铜离子过载能够诱导线粒体产生过量的ROS，进而促进纤维化相关基因的表达，并加速肌成纤维细胞的分化过程[83]。有研究表明，铜死亡通过线粒体损伤、CFs活化及炎症反应驱动MF，而SIRT7通过调控YAP/ATP7A信号通路（YAP是一种关键的转录共激活因子，参与调节细胞的增殖、存活和迁移，是纤维化进展和再生的关键介质），抑制铜超载和铜死亡，从而减轻纤维化[84]。关于铜死亡和MF的相关研究较少，但铜离子蓄积与脏器纤维化密切相关。Pan M等[85]研究表明，心肌细胞线粒体中铜的积累会触发线粒体受损、细胞色素c的释放以及细胞凋亡，这些过程加剧了心脏损伤，并促进了MF进程。并且在单侧输尿管结扎和缺血再灌注损伤引发的肾脏纤维化过程中，TGF-β/Smad2/3可直接与CTR1的启动子结合，增加细胞内铜的积累，同时赖氨酰氧化酶被高度激活，促进肾脏纤维化。然而，通过抑制细胞膜上的CTR1或应用铜螯合剂四硫代钼酸铵（tetrathiomolybdate，TTM），肾组织中的铜离子含量显著减少，有效改善了肾脏纤维化[86]。以上研究表明，铜死亡与多种疾病有关，深入研究铜死亡与MF的关系，有助于开发新的治疗策略，改善MF患者的预后。

近年来，越来越多的研究表明，各种看似独立的PCD之间存在着广泛的相互作用。Caspase-8不仅是外源性凋亡的启动子，还在调节坏死性凋亡和焦亡中扮演重要角色[87]。在小鼠模型中，Caspase-8的缺失会导致胚胎期死亡，这种现象可以通过同时缺失RIPK3或MLKL来拯救，表明Caspase-8可以抑制RIP3和MLKL介导的坏死性凋亡[88]。研究表明，香烟烟雾提取物可以通过抑制MyD88依赖的炎症反应并激活TRIF/Caspase-8/Caspase-1通路，导致GSDMD的切割和细胞通透性的增加，Caspase-8的活化不仅引发了焦亡，还通过Caspase-3的活化引发了凋亡，进一步加剧了细胞死亡和炎症反应[89]。此外，铁死亡过程中产生的ROS可以导致线粒体损伤，从而激活凋亡途径中的关键蛋白Bax和Bcl-2[90]。自噬则通过降解铁蛋白，增加细胞内铁水平，促进铁死亡[91]。最新的研究表明，槲皮素通过阻断核受体共激活因子4介导的铁自噬从而抑制铁死亡[92]。各种PCD之间存在复杂的交互作用，这种交互作用可能在疾病的发生和发展中起到关键作用[93]。因此，了解它们的相互作用机制以及与疾病的关系对于探索新的治疗手段极为关键。

综上所述，PCD在MF中的作用逐渐趋于明朗，相关治疗靶点正在研究中。本文总结了上述潜在机制，重点介绍了一些最新的研究成果，旨在阐明PCD的作用，为MF的精准治疗提供新的方向和思路。

参 考 文 献

[1] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6): 1450-1488.

[2] Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure[J]. Circ Res, 2019, 125(1): 117-146.

[3] de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(3): 272-285.

[4] Liu T, Song D, Dong J, et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure[J]. Front Physiol, 2017, 8: 238.

[5] Garg P, Assadi H, Jones R, et al. Left ventricular fibrosis and hypertrophy are associated with mortality in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 617.

[6] Lewis GA, Dodd S, Clayton D, et al. Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized phase 2 trial[J]. Nat Med, 2021, 27(8): 1477-1482.

[7] Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? [J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(10): e10865.

[8] Nagaraju CK, Dries E, Popovic N, et al. Global fibroblast activation throughout the left ventricle but localized fibrosis after myocardial infarction[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10801.

[9] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. Circ Res, 2016, 119(1): 91-112.

[10] Zeng KF, Wang HJ, Deng B, et al. Ethyl ferulate suppresses post-myocardial infarction myocardial fibrosis by inhibiting transforming growth factor receptor 1[J]. Phytomedicine, 2023, 121: 155118.

[11] Cavarretta E, Condorelli G. miR-21 and cardiac fibrosis: another brick in the wall?[J]. Eur Heart J, 2015, 36(32): 2139-2141.

[12] Nagpal V, Rai R, Place AT, et al. MiR-125b is critical for fibroblast-to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis[J]. Circulation, 2016, 133(3): 291-301.

[13] Zhou XL, Xu H, Liu ZB, et al. miR-21 promotes cardiac fibroblast-to-myofibroblast transformation and myocardial fibrosis by targeting Jagged1[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(8): 3816-3824.

[14] Wei X, Lv Y, Yang C, et al. Bufalin reduces myocardial infarction-induced myocardial fibrosis and improves cardiac function by inhibiting the NLRP3/IL-1β signalling pathway[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2023, 50(8): 688-697.

[15] Hu Y, Peng XP. Single-cell sequencing reveals LRRc17-mediated modulation of cardiac fibroblast ferroptosis in regulating myocardial fibrosis after myocardial infarction[J]. Cell Signal, 2024, 121: 111293.

[16] Anonymous. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.

[17] González A, Schelbert EB, Díez J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure biological and translational perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(15): 1696-1706.

[18] Raman B, Ariga R, Spartera M, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 20(2): 157-167.

[19] Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets[J]. Transl Res, 2019, 209: 121-137.

[20] Kang SC, Sohn EH, Lee SR. Hydrogen sulfide as a potential alternative for the treatment of myocardial fibrosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4105382.

[21] Pitt B, Diez J. Possible role of gut microbiota alterations in myocardial fibrosis and burden of heart failure in hypertensive heart disease[J]. Hypertension, 2024, 81(7): 1467-1476.

[22] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

[23] Salvador DB, Gamba MR, Gonzalez-Jaramillo N, et al. Diabetes and myocardial fibrosis A systematic review and meta-analysis[J]. JACC Cardiovasc Imag, 2022, 15(5): 796-808.

[24] Fowlkes V, Clark J, Fix C, et al. Type II diabetes promotes a myofibroblast phenotype in cardiac fibroblasts[J]. Life Sci, 2013, 92(11): 669-676.

[25] Kota SK, Kota SK, Jammula S, et al. Effect of diabetes on alteration of metabolism in cardiac myocytes: therapeutic implications[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(11): 1155-1160.

[26] Li CG, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 15.

[27] Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient[J]. Cell, 2024, 187(22): 6152-6164.

[28] 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.

[29] Slawik J, Adrian L, Hohl M, et al. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(4): 482-491.

[30] Zhu L, Wang Y, Zhao S, et al. Detection of myocardial fibrosis: where we stand[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 926378.

[31] Schiau C, Leucuța DC, Dudea SM, et al. Myocardial fibrosis as a predictor of ventricular arrhythmias in patients with non-ischemic cardiomyopathy[J]. In Vivo, 2021, 35(3): 1677-1685.

[32] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516.

[33] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582-592.

[34] Lockshin RA. Programmed cell death 50 (and beyond) [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(1): 10-17.

[35] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Circulation, 2011, 123(6): 594-604.

[36] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239-257.

[37] Kalkavan H, Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 46-55.

[38] Xiong SB, Mu TY, Wang GW, et al. Mitochondria-mediated apoptosis in mammals[J]. Protein Cell, 2014, 5(10): 737-749.

[39] Ashkenazi A. Targeting the extrinsic apoptotic pathway in cancer: lessons learned and future directions[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2): 487-489.

[40] Verbrugge I, Johnstone RW, Smyth MJ. SnapShot: extrinsic apoptosis pathways[J]. Cell, 2010, 143(7): 1192-1192.

[41] Wang Y, Ouyang M, Wang Q, et al. MicroRNA-142-3p inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and fibrosis of cardiomyocytes by targeting high mobility group box 1[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(5): 1377-1386.

[42] Hao M, Jiao K. Jatrorrhizine reduces myocardial infarction-induced apoptosis and fibrosis through inhibiting p53 and TGF-β1/Smad2/3 pathways in mice[J]. Acta Cir Bras, 2022, 37(7): e370705.

[43] Song WF, Chen Z, Zhang M, et al. Bilobalide prevents apoptosis andImproves cardiac function in myocardial infarction[J]. Mol Biotechnol, 2024, 66(3): 442-453.

[44] Liu ZY, You QY, Liu ZY, et al. m6A control programmed cell death in cardiac fibrosis[J]. Life Sci, 2024, 353: 122922.

[45] de Duve C. The lysosome[J]. Sci Am, 1963, 208(5): 64-73.

[46] Ahn HH, Oh Y, Lee H, et al. Identification of glucose-6-phosphate transporter as a key regulator functioning at the autophagy initiation step[J]. FEBS Lett, 2015, 589(16): 2100-2109.

[47] Lystad AH, Carlsson SR, Simonsen A. Toward the function of mammalian ATG12-ATG5-ATG16L1 complex in autophagy and related processes[J]. Autophagy, 2019, 15(8): 1485-1486.

[48] Song X, Nie L, Long J, et al. Hydrogen sulfide alleviates hypothyroidism-induced myocardial fibrosis in rats through stimulating autophagy and inhibiting TGF-β1/Smad2 pathway[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2023, 27(1): 1-8.

[49] Hu J, Wang X, Cui X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy *via* regulating miR-223-3p/FOXO3[J]. Cell Cycle, 2021, 20(13): 1253-1269.

[50] Bernard M, Dieudé M, Yang B, et al. Autophagy fosters myofibroblast differentiation through MTORC2 activation and downstream upregulation of CTGF[J]. Autophagy, 2014, 10(12): 2193-2207.

[51] Yang T, Yang Q, Lai Q, et al. AP39 inhibits ferroptosis by inhibiting mitochondrial autophagy through the PINK1/parkin pathway to improve myocardial fibrosis with myocardial infarction[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115195.

[52] Boise LH, Collins CM. *Salmonella*-induced cell death: apoptosis, necrosis or programmed cell death?[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(2): 64-67.

[53] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2768-2782.

[54] de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 146-161.

[55] Rühl S, Shkarina K, Demarco B, et al. ESCRT-dependent membrane repair negatively regulates pyroptosis downstream of GSDMD activation[J]. Science, 2018, 362(6417): 956-960.

[56] Qian J, Hu Y, Zhang X, et al. *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS19 induces pyroptosis through a non-classical caspase-11/GSDMD pathway in macrophages[J]. Microorganisms, 2022, 10(12): 2473.

[57] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11[J]. Nature, 2011, 479(7371): 117-121.

[58] Gong WH, Shi Y, Ren JJ. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases[J]. Immunobiology, 2020, 225(2): 151884.

[59] Zhang L, Jiang YH, Fan CD, et al. MCC950 attenuates doxorubicin-induced myocardial injury *in vivo* and *in vitro* by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112133.

[60] Li Z, Chen K, Zhu YZ. Leonurine inhibits cardiomyocyte pyroptosis to attenuate cardiac fibrosis *via* the TGF-β/Smad2 signalling pathway[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0275258.

[61] Zhang J, Wang G, Shi Y, et al. Growth differentiation factor 11 regulates high glucose-induced cardiomyocyte pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammasome activation[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 160.

[62] Ruan H, Li X, Zhou L, et al. Melatonin decreases GSDME mediated mesothelial cell pyroptosis and prevents peritoneal fibrosis and ul-

trafiltration failure[J]. Sci China Life Sci, 2024, 67(2): 360-378.

[63] Laster SM, Wood JG, Gooding LR. Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis[J]. J Immunol, 1988, 141(8): 2629-2634.

[64] Sun L, Wang X. A new kind of cell suicide: mechanisms and functions of programmed necrosis[J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39(12): 587-593.

[65] Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, et al. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis[J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(1): 55-65.

[66] McComb S, Cessford E, Alturki NA, et al. Type-I interferon signaling through ISGF3 complex is required for sustained Rip3 activation and necroptosis in macrophages[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(31): E3206-E3213.

[67] Petrie EJ, Czabotar PE, Murphy JM. The structural basis of necroptotic cell death signaling[J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(1): 53-63.

[68] Hu S, Gao Y, Gao R, et al. The selective STING inhibitor H-151 preserves myocardial function and ameliorates cardiac fibrosis in murine myocardial infarction[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108658.

[69] Oerlemans MIFJ, Liu J, Arslan F, et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia - reperfusion *in vivo*[J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(4): 270.

[70] Kang P, Wang J, Fang D, et al. Activation of ALDH2 attenuates high glucose induced rat cardiomyocyte fibrosis and necroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 146: 198-210.

[71] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[72] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[73] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. Nature, 2019, 575(7784): 693-698.

[74] Wu JR, Tuo QZ, Lei P. Ferroptosis, a recent defined form of critical cell death in neurological disorders[J]. J Mol Neurosci, 2018, 66(2): 197-206.

[75] Parker JL, Deme JC, Kolokouris D, et al. Molecular basis for redox control by the human cystine/glutamate antiporter system xc[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 7147.

[76] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424-442.

[77] 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.

[78] Wang J, Deng B, Liu Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 574.

[79] Quagliariello V, De Laurentiis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 150.

[80] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-1261.

[81] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 378.

[82] Xue Q, Kang R, Klionsky DJ, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. Autophagy, 2023, 19(8): 2175-2195.

[83] Wang S, Zheng C, Huang YM, et al. Betel quid may stimulate oral submucous fibrosis by inducing increased mitochondrial reactive oxygen species generation *via* copper overload[J]. Med Hypotheses, 2023, 174: 111067.

[84] Chen YF, Qi RQ, Song JW, et al. Sirtuin 7 ameliorates cuproptosis, myocardial remodeling and heart dysfunction in hypertension through the modulation of YAP/ATP7A signaling[J]. Apoptosis, 2024, 29(11): 2161-2182.

[85] Pan M, Cheng ZW, Huang CG, et al. Long-term exposure to copper induces mitochondria-mediated apoptosis in mouse hearts[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 234: 113329.

[86] Niu YY, Zhang YY, Zhu Z, et al. Elevated intracellular copper contributes a unique role to kidney fibrosis by lysyl oxidase mediated matrix crosslinking[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(3): 211.

[87] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 683-687.

[88] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 683-687.

[89] Cristaldi M, Buscetta M, Cimino M, et al. Caspase-8 activation by cigarette smoke induces pro-inflammatory cell death of human macrophages exposed to lipopolysaccharide[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11): 773.

[90] Neitemeier S, Jelinek A, Laino V, et al. BID links ferroptosis to mitochondrial cell death pathways[J]. Redox Biol, 2017, 12: 558-570.

[91] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1021-1032.

[92] Xiong M, Wang MS, Liu XF, et al. Quercetin inhibits oligodendrocytes ferroptosis by blocking NCOA4-mediated ferritinophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 150: 114152.

[93] Qian S, Long Y, Tan G, et al. Programmed cell death: molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets[J]. MedComm (2020), 2024, 5(12): e70024.

（收稿：2025-03-09；修回：2025-05-11；录用：2025-06-04）

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

齐婷婷，张　昕，白　力，等. 程序性细胞死亡在心肌纤维化中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1601-1608.