

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20256766

· 论 著 ·

## 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 抑制剂 LW6 抑制心肌铁死亡改善大鼠脓毒症心肌损伤

王晓悦<sup>1,2</sup>, 曾佑成<sup>3</sup>, 张艺馨<sup>2</sup>, 曹国栋<sup>4</sup>, 黄 铭<sup>2</sup>, 林 靛<sup>5</sup>, 杨鹏强<sup>1,2</sup>, 程青虹<sup>1,2</sup>

(1. 石河子大学第一附属医院重症医学二科, 新疆 石河子 832000; 2. 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832000; 3. 中国人民解放军南部战区总医院重症医学科, 广东 广州 440104; 4. 伊犁哈萨克自治州友谊医院重症医学一科, 新疆 伊犁哈萨克自治州 835000; 5. 福建省老年医院重症医学科, 福建 福州 350003)

**[摘 要]** **目的** 探讨缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )抑制剂 LW6 对大鼠脓毒症心肌病中铁死亡的影响。**方法** 采用盲肠结扎穿孔(CLP)法制备大鼠脓毒症心肌病模型,将 6~8 周龄无特定病原体(SPF)级雄性 SD 大鼠 36 只随机分为假手术组、CLP 组、CLP+溶剂组、LW6 组、Fer-1 组、LW6+ Fer-1 组。各组通过心脏组织苏木精-伊红染色、乳酸脱氢酶和肌酸激酶含量检测评估心肌损伤程度;利用透射电镜观察心肌线粒体损伤;通过检测铁离子浓度、还原型谷胱甘肽、丙二醛及活性氧自由基水平确定铁死亡程度;采用 Western blotting 法测定心脏组织中 HIF-1 $\alpha$ 、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)蛋白的表达水平。**结果** 与 CLP 组及 CLP+溶剂组相比,LW6 组可改善心肌损伤,减轻线粒体损伤,抑制铁死亡相关指标(均  $P<0.05$ ),降低 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达水平( $P<0.05$ ),同时增加 SLC7A11、GPX4 蛋白表达水平(均  $P<0.05$ )。**结论** LW6 降低 HIF-1 $\alpha$  表达并通过 SLC7A11/GPX4 途径降低铁死亡水平,改善脓毒症心肌病。

**[关 键 词]** 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; LW6; 脓毒症; 心肌病; 铁死亡; SLC7A11/GPX4 途径

**[中图分类号]** R364.5 R631<sup>+</sup>.2

## Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ inhibitor LW6 inhibits myocardial ferroptosis and ameliorates myocardial injury of sepsis in rats

WANG Xiaoyue<sup>1,2</sup>, ZENG Youcheng<sup>3</sup>, ZHANG Yixin<sup>2</sup>, CAO Guodong<sup>4</sup>, HUANG Ming<sup>2</sup>, LIN Liang<sup>5</sup>, YANG Pengqiang<sup>1,2</sup>, CHENG Qinghong<sup>1,2</sup> (1. Department of Critical Care Medicine II, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, China; 2. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, China; 3. Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 440104, China; 4. Department of Critical Care Medicine I, The Friendship Hospital of Ili Kazakh Autonomous Prefecture, Ili Kazakh Autonomous Prefecture 835000, China; 5. Department of Critical Care Medicine, Fujian Provincial Geriatric Hospital, Fuzhou 350003, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) inhibitor LW6 on ferroptosis in septic cardiomyopathy rats. **Methods** Rat septic cardiomyopathy model was prepared using cecal ligation and puncture (CLP) method. Thirty-six specific pathogen-free (SPF) 6-8 weeks male SD rats were randomly divided into the sham-operated group, CLP group, CLP + solvent group, LW6 group, ferrostatin-1 (Fer-1) group, and LW6 + Fer-1 group. The degree of myocardial damage in each group was evaluated through hematoxylin-eosin staining and detection of lactate dehydrogenase and creatine kinase content in cardiac tissue. Myocardial mitochondrial damage was observed by transmission electron microscopy. Ferroptosis level was determined by detecting iron ion

**[收稿日期]** 2024-07-17

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81860336,82060021);伊犁州临床医学研究院天山雪松名医培育项目(yl2023py04)

**[作者简介]** 王晓悦(1999-),女(汉族),山东省烟台市人,硕士研究生在读,主要从事脏器复苏及功能辅助的基础与临床研究。

**[通信作者]** 程青虹 E-mail: Xunfeicheng2015@163.com

concentration, reduced glutathione, malondialdehyde, and reactive oxygen species. Protein expression levels of HIF-1 $\alpha$ , solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), and glutathione peroxidase 4 (GPX4) in cardiac tissue were detected by Western blotting. **Results** Compared with the CLP group and the CLP + solvent group, the LW6 group could ameliorate myocardial damage, alleviate mitochondrial damage, inhibit ferroptosis-related indicators (all  $P < 0.05$ ), reduce HIF-1 $\alpha$  protein expression levels ( $P < 0.05$ ), and enhance SLC7A11 and GPX4 protein expression levels (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** LW6 decreases HIF-1 $\alpha$  expression and ferroptosis levels through the SLC7A11/GPX4 pathway, and ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy.

[**Key words**] hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; LW6; sepsis; cardiomyopathy; ferroptosis; SLC7A11/GPX4 pathway

脓毒症是由宿主对感染反应失调引发的危及生命的器官功能障碍,依然是当前重要的健康问题<sup>[1]</sup>。脓毒症心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)是脓毒症病程中常见并发症,心脏功能障碍可导致约 80% 的病死率<sup>[2]</sup>。SIC 的机制涉及循环介质、细胞异常、线粒体功能障碍和分子改变等<sup>[1]</sup>。在 SIC 中,循环介质的过度释放、细胞结构异常、线粒体功能受损及分子通路改变,均能通过促进脂质过氧化和铁离子积累,最终导致心肌细胞的铁死亡。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化引发的细胞死亡,既往研究<sup>[3]</sup>表明,其在各种器官损伤过程中会被激活。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的主要功能单位——缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ),是内源性活性氧(reactive oxygen species, ROS)的关键细胞靶点之一。在 SIC 中,HIF-1 $\alpha$  与铁死亡密切关联<sup>[4]</sup>。脓毒症会导致全身缺氧和炎症反应,从而在多种细胞中激活 HIF-1 $\alpha$ <sup>[5]</sup>。随后,激活的 HIF-1 $\alpha$  通过调控铁代谢相关基因(如铁调素和铁转运蛋白),增加细胞内铁离子的积累,通过 Fenton 反应产生过量的 ROS,诱导脂质过氧化,最终引发铁死亡<sup>[6]</sup>。这在脓毒症中加剧了心肌细胞损伤,进一步恶化脓毒症心肌病。因此,抑制 HIF-1 $\alpha$  可能成为未来治疗 SIC 的潜在途径。LW6(一种 HIF-1 $\alpha$  抑制剂)能够特异性降低 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达,而不影响 HIF-1 $\beta$  的表达。目前,LW6 是否可通过调节 HIF-1 $\alpha$  表达水平对脂质过氧化产生影响,以及是否能影响铁死亡进而影响 SIC,尚不明确。本研究将探讨 LW6 是否可通过调节 HIF-1 $\alpha$  表达水平影响脂质过氧化,并研究其对大鼠 SIC 中铁死亡的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 试验动物 经石河子大学第一附属医院实

验动物伦理委员会批准(批号:A2023-222-01),从河南斯克贝斯生物科技股份有限公司[生产许可证编号:SCXK(豫)2020-0005]购买 36 只 6~8 周龄无特定病原体(SPF)级雄性 SD 大鼠,体重(200 $\pm$ 20)g。这些 SD 大鼠饲养于石河子大学实验动物中心,在 SPF 级环境下,提供充足的食物和水源,环境温度 20~25 $^{\circ}$ C,湿度为 50%~70%,并确保通风良好。

1.1.2 药物与试剂 LW6 购自 MedChemExpress (MCE)公司,批号为 151955,纯度 98.93%;铁死亡抑制剂(Ferostatins-1, Fer-1)购自上海罗恩试剂公司,批号为 RH529319,纯度 99%;试剂级玉米油购自上海麦克林生化科技有限公司,批号为: C14890015,20 $^{\circ}$ C 时密度为 0.900 g/mL;二甲基亚砜(DMSO)购自北京博奥拓达科技有限公司,货号为 D6370,纯度 $\geq$ 99%。

1.1.3 仪器 光学显微镜(日本 HIRAYAMA 公司),双稳定时电泳仪电源和四版转印/转膜电泳槽(北京六一科技有限公司),紫外分光光度计(美国 Thermo 公司),全自动化学发光成像仪 5200(中国上海天能公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 分组与模型处理 将适应性喂养 1 周的 SD 大鼠随机分为 6 组( $n = 6$ ):(1)假手术(Sham)组;(2)模型盲肠结扎穿孔术(CLP)组;(3)CLP + 溶剂组;(4)LW6 组;(5)Fer-1 组;(6)LW6 + Fer-1 组。采用 CLP 建立 SD 大鼠脓毒症模型。所有大鼠术前禁食 12 h,自由饮水。腹腔内注射戊巴比妥 40 mg/kg 麻醉 SD 大鼠,切开腹部正中 1.5 cm,识别盲肠后轻轻取出。使用细线结扎盲肠远端 1/2 处,并使用 18 号针在结扎中央处贯通穿刺,诱导脓毒症。随后将盲肠放回腹腔,缝合腹壁和皮肤。Sham 组不结扎、不穿刺,其余步骤相同。试验过程中未使用抗菌药物。CLP 建模后,脓毒症 SD 大鼠出现呼吸频率增加、心率加快、抑郁、竖毛、蜷缩、食欲减退和活动减少

等症状,符合脓毒症大鼠模型的表现,证明造模成功。

1.2.2 药物处理 LW6 组:CLP 术前 0.5 h 予以腹腔注射 LW6(20 mg/kg);Fer-1 组:CLP 术前 0.5 h 予以腹腔注射 Fer-1(5 mg/kg);LW6 + Fer-1 组:CLP 术前 0.5 h 予以腹腔注射 LW6(20 mg/kg)及 Fer-1(5 mg/kg),注射总体积不超过 2 mL;CLP + 溶剂组:术前 0.5 h 予以腹腔注射溶剂(DMSO:玉米油为 1:9,注射量 1.6 mL/只);Sham 组:术前 0.5 h 予以腹腔注射等同对照剂量的 0.9%氯化钠溶液(注射量 1.6 mL/只)。术后各组均立即皮下注射乳酸钠林格液 50 mL/kg,所有大鼠经静脉给予营养支持。

1.2.3 心脏组织苏木精-伊红(HE)染色 所有大鼠在脓毒症诱导后 12 h 处死,随即采集心脏组织标本。在生理盐水中漂洗各组大鼠心脏组织,去除残余血液。每个心脏组织标本固定在 4%多聚甲醛中,用于组织形态分析,其余组织保存在 -80℃ 以备其他试验使用。将固定过夜的心脏组织从 4%多聚甲醛中取出,石蜡包埋,苏木精染色 5 min,流水冲洗 30 s,5%伊红染色 3 min,再次冲洗 30 s,裱片,并在显微镜下观察及记录心肌损伤情况。

1.2.4 透射电镜观察 将 SD 大鼠心肌组织切成边长为 2 mm 的立方体,使用 2.5%戊二醛固定。乙醇梯度脱水并树脂渗透包埋后,切割超薄切片并用醋酸铀酰和柠檬酸铅染色。所有的超微结构均采用飞利浦 CM120 电子显微镜下的显微照片进行分析,盲法且无偏差。

1.2.5 生化指标检测 手术后 12 h,使用戊巴比妥麻醉 SD 大鼠,“V”字形切开大鼠腹部皮肤,暴露内脏。将肠和脂肪推向大鼠左侧腹部,暴露腹主动脉。使用真空采血管沿腹主动脉向心方向缓慢进针,每只大鼠采集血液 3 mL,采血完成后,将针头退出血管。分离大鼠腹主动脉血清,根据试剂盒说明书检测白细胞介素(IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)。取左心室心肌组织匀浆上清液,按照试剂盒说明书检测谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)的水平变化。

1.2.6 心脏组织铁离子浓度检测 使用亚铁啉比色法测定铁离子浓度。称取 0.1 g SD 大鼠心脏组织,按重量(g)与体积(mL)1:9 的比例,加入 0.9 mL 生理盐水,置于冰水浴中机械匀浆,2 500 r/min 离心 10 min,取上清液备用。分别向空白管、标准管和待测管中加入铁显色剂,混匀后,在沸水浴中加热

5 min,使用流水冷却,3 500 r/min 离心 10 min,取上清液,在波长 520 nm 处测定各管的吸光度 OD 值。

1.2.7 ROS 检测 取各组 SD 大鼠心脏组织冰冻切片,滴加二氢乙锭(DHE),置于湿盒中,在 37℃ 下避光孵育 30 min,采用荧光显微镜观察染成红色的心肌细胞。

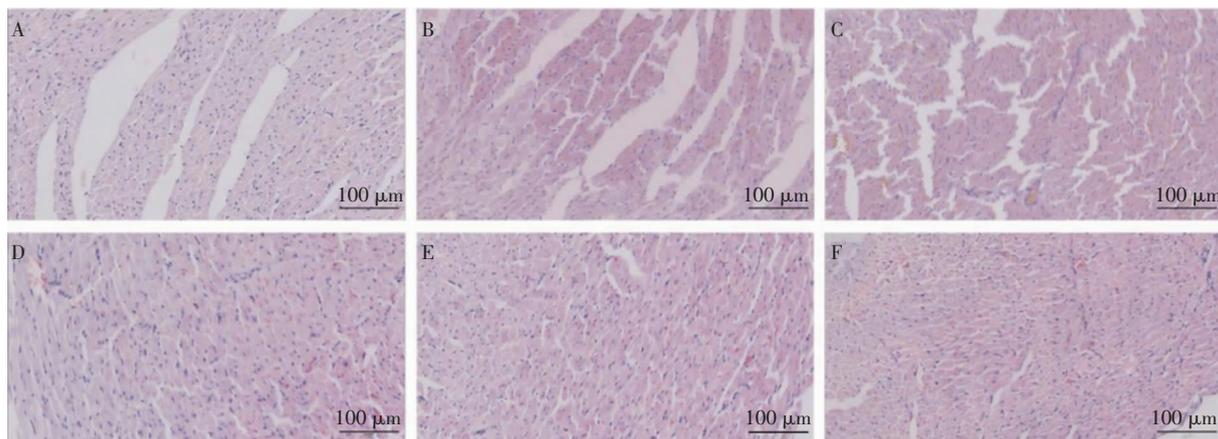
1.2.8 Western blotting 检测心肌蛋白表达 使用高效 RIPA 裂解液提取 SD 大鼠心脏组织蛋白,加入蛋白酶和磷酸化蛋白酶抑制剂。取上清液,采用分光光度计测定蛋白质浓度,加入 5×SDS 上样缓冲液煮沸后进行凝胶电泳。采用 10%~12%的 SDS-PAGE 凝胶,电泳后转至 PVDF 膜,在 5%脱脂牛奶中室温封闭 2 h。加入一抗于 4℃ 孵育过夜,使用 TBST 洗涤 3 次,每次 10 min。再加入二抗,室温孵育 1 h,使用 TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,最后滴加 ECL 发光液曝光显影。本研究使用的一抗包括抗 HIF-1 $\alpha$ (1:1 000)、抗 SLC7A11(1:1 000)和抗 GPX4(1:1 000)。应用 Image J 软件采集蛋白条带灰度值,用目的蛋白与内参蛋白条带灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法 应用 GraphPad Prism 10.0 进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),合并 Turkey 多重比较的方法, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HE 染色心脏病理组织结果 Sham 组 SD 大鼠未见明显异常,心肌细胞排列整齐。CLP 组及 CLP + 溶剂组 SD 大鼠可见明显的心肌细胞水肿、变性和炎细胞浸润。与 CLP 组及 CLP + 溶剂组相比,LW6 组 SD 大鼠心肌细胞水肿和变性有所减轻,炎性细胞浸润减少;Fer-1 组 SD 大鼠心肌病理损伤程度也有所缓解;LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠心肌细胞排列整齐,炎细胞浸润显著减少。见图 1。

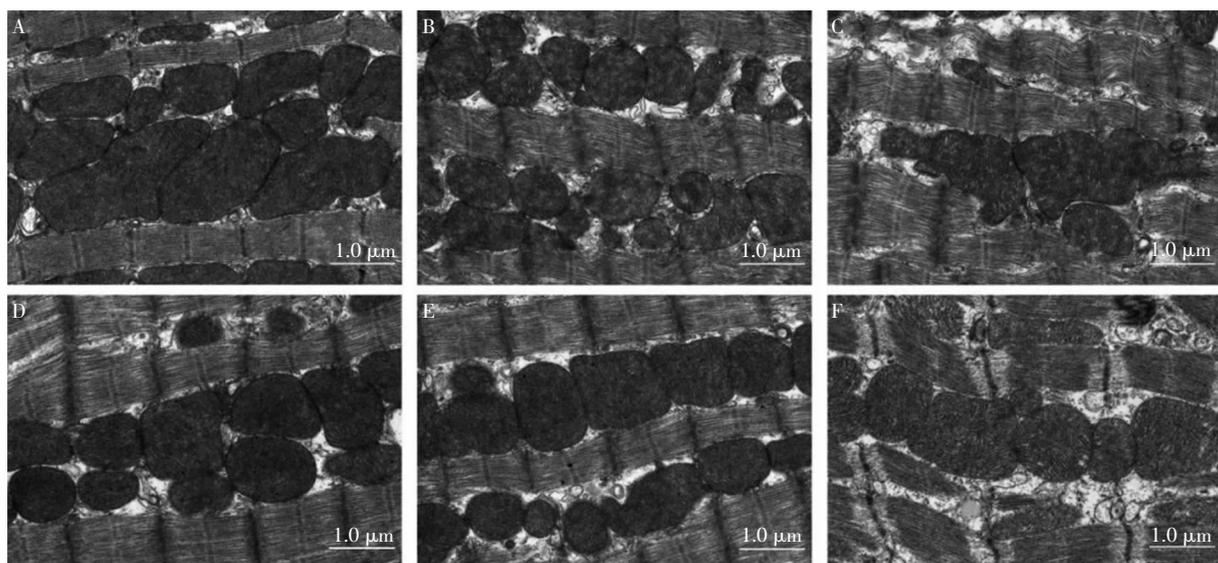
2.2 心脏组织线粒体形态观察 Sham 组 SD 大鼠心肌细胞线粒体膜清晰,线粒体嵴结构完整,排列整齐。与 Sham 组相比,CLP 组及 CLP + 溶剂组 SD 大鼠心肌细胞线粒体出现外膜破裂、空泡样改变、嵴溶解断裂和肌纤维排列紊乱。而 LW6 组、Fer-1 组、LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠心肌线粒体损伤较 CLP 组及 CLP + 溶剂组有显著缓解。见图 2。



注:A为Sham组;B为CLP组;C为CLP+溶剂组;D为LW6组;E为Fer-1组;F为LW6+Fer-1组。

图1 各组大鼠心脏组织 HE 染色结果( $\times 200$ )

Figure 1 HE staining results of heart tissues of rats in each group ( $\times 200$ )



注:A为Sham组;B为CLP组;C为CLP+溶剂组;D为LW6组;E为Fer-1组;F为LW6+Fer-1组。

图2 各组大鼠心肌透射电镜结果

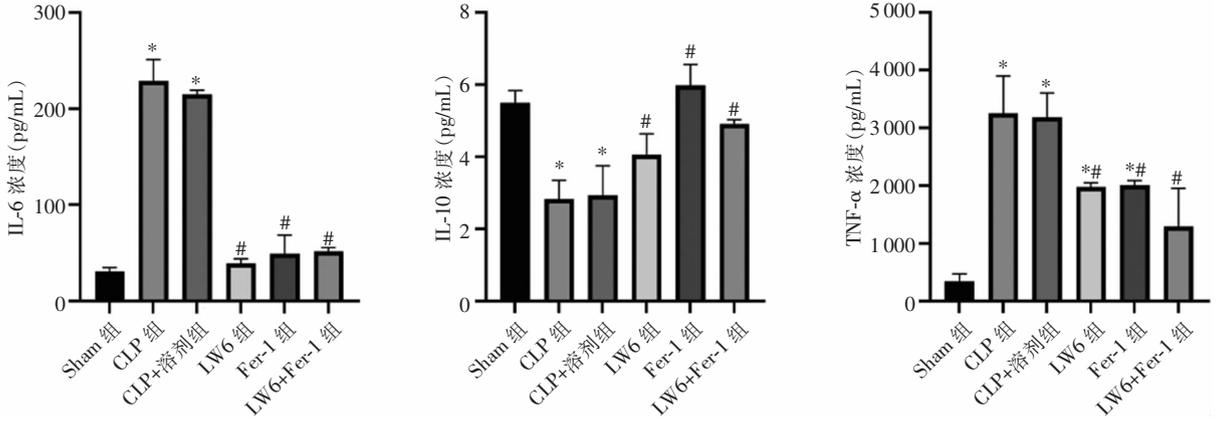
Figure 2 Transmission electron microscopy results of myocardium of rats in each group

2.3 血清炎症因子检测结果 在脓毒症过程中,炎症因子会发生变化。与 Sham 组相比,CLP 组和 CLP + 溶剂组 SD 大鼠 IL-6、TNF- $\alpha$  浓度均显著增加(均  $P < 0.05$ ),IL-10 浓度均显著降低(均  $P < 0.05$ )。而与 CLP 组和 CLP + 溶剂组相比,LW6 组、Fer-1 组以及 LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠 IL-6、TNF- $\alpha$  浓度均显著降低(均  $P < 0.05$ ),IL-10 浓度均显著增加(均  $P < 0.05$ )。见图 3。

2.4 血清 LDH、CK 检测结果 与 Sham 组相比,CLP 组及 CLP + 溶剂组 SD 大鼠 LDH、CK 水平明

均显增高(均  $P < 0.05$ )。而与 CLP 组及 CLP + 溶剂组相比,LW6 组、Fer-1 组、LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠 LDH、CK 水平均明显降低(均  $P < 0.05$ )。见图 4。

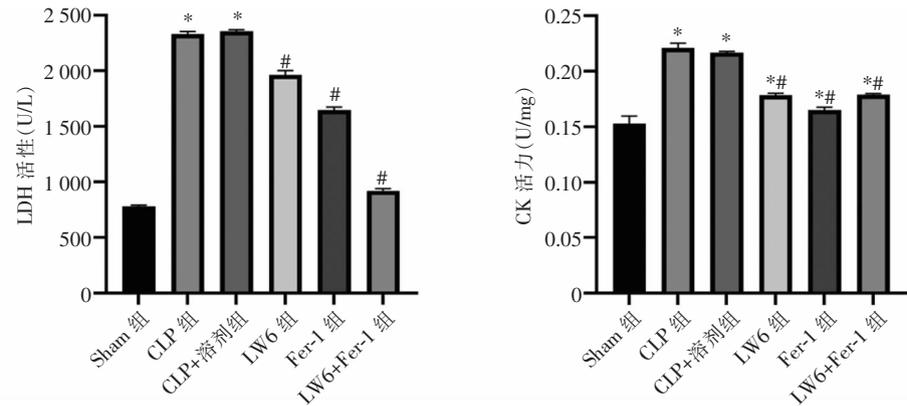
2.5 血清 GSH、MDA 检测结果 与 Sham 组相比,CLP 组及 CLP + 溶剂组 SD 大鼠 GSH 水平均明显降低(均  $P < 0.05$ ),MDA 水平均明显增高(均  $P < 0.05$ )。而与 CLP 组及 CLP + 溶剂组相比,LW6 组、Fer-1 组、LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠 GSH 水平均明显增高(均  $P < 0.05$ ),MDA 水平均明显降低(均  $P < 0.05$ )。见图 5。



注: \* 表示与 Sham 组比较,  $P < 0.05$ ; # 表示与 CLP 组和 CLP + 溶剂组比较,  $P < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠血清中 IL-6、IL-10、TNF-α 的浓度

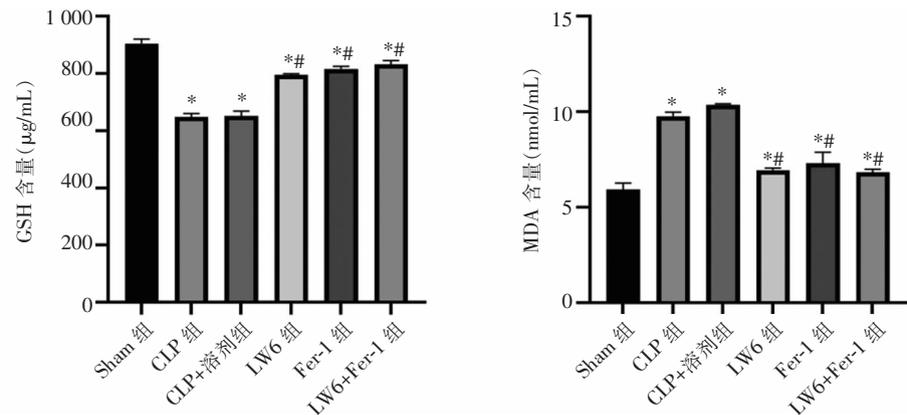
Figure 3 Concentrations of IL-6, IL-10, and TNF-α in the serum of rats in each group



注: \* 表示与 Sham 组比较,  $P < 0.05$ ; # 表示与 CLP 组和 CLP + 溶剂组比较,  $P < 0.05$ 。

图 4 各组大鼠血清中 LDH、CK 的水平

Figure 4 Levels of LDH and CK in the serum of rats in each group



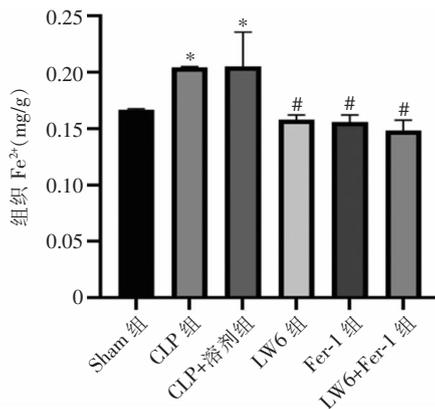
注: \* 表示与 Sham 组比较,  $P < 0.05$ ; # 表示与 CLP 组和 CLP + 溶剂组比较,  $P < 0.05$ 。

图 5 各组大鼠心肌组织中 GSH、MDA 的水平

Figure 5 Levels of GSH and MDA in the myocardial tissue of rats in each group

2.6 心脏组织铁离子浓度检测结果 与 Sham 组相比,CLP 组及 CLP+ 溶剂组 SD 大鼠铁离子浓度均明显增高(均  $P < 0.05$ ),而与 CLP 组及 CLP+ 溶剂组相比,LW6 组、Fer-1 组、LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠铁离子浓度均明显降低(均  $P < 0.05$ )。见图 6。

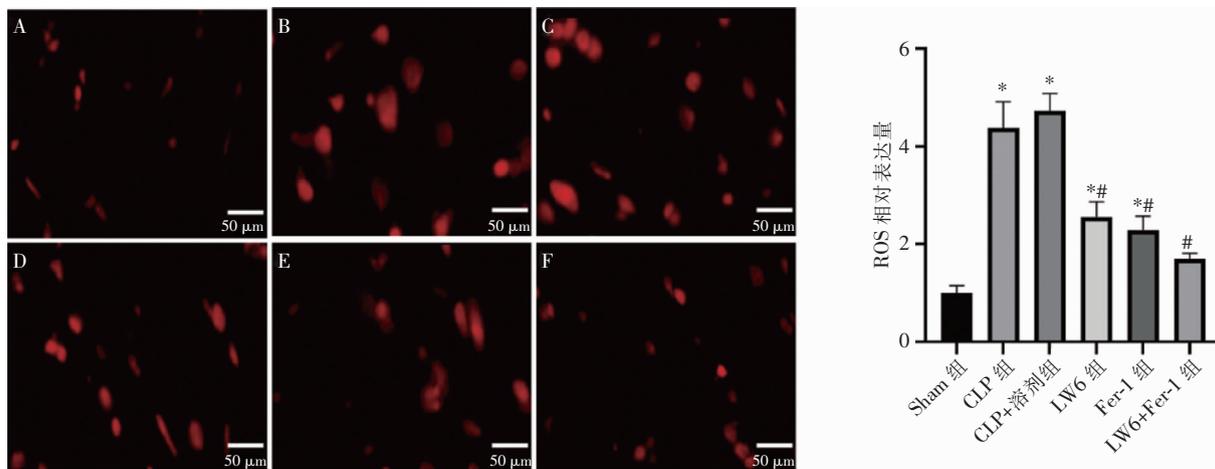
2.7 心脏组织 ROS 检测结果 与 Sham 组相比,CLP 组及 CLP+ 溶剂组 SD 大鼠 ROS 含量均明显增高(均  $P < 0.05$ ),而与 CLP 组及 CLP+ 溶剂组比较,LW6 组、Fer-1 组、LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠 ROS 含量均明显降低(均  $P < 0.05$ )。见图 7。



注: \* 表示与 Sham 组比较,  $P < 0.05$ ; # 表示与 CLP 组和 CLP+ 溶剂组比较,  $P < 0.05$ 。

图 6 各组大鼠心肌组织铁离子的浓度

Figure 6 Concentrations of iron ions in myocardial tissue of rats in each group



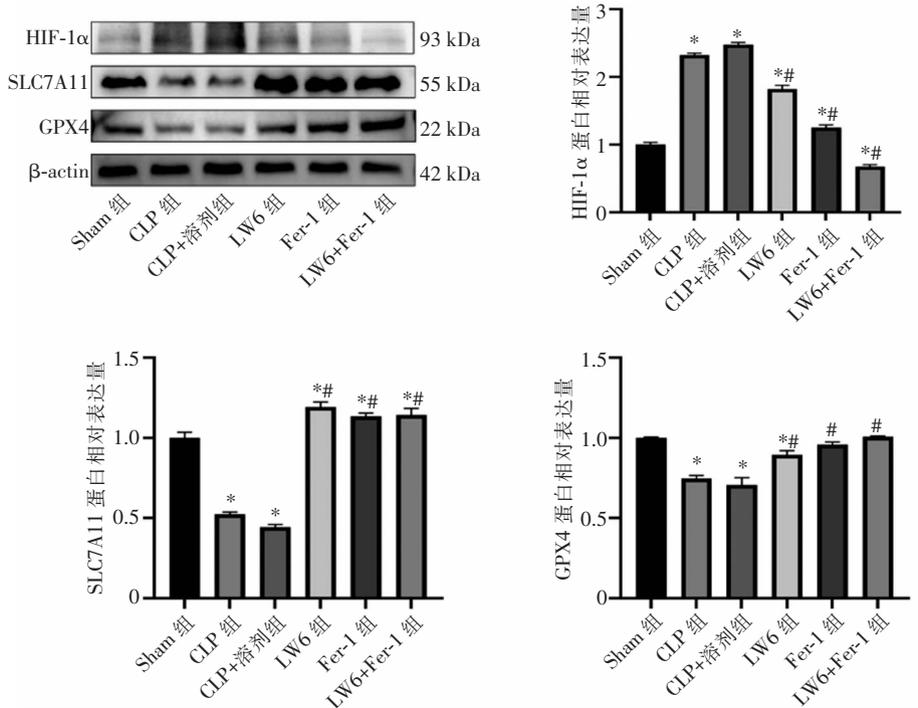
注:A 为 Sham 组;B 为 CLP 组;C 为 CLP+ 溶剂组;D 为 LW6 组;E 为 Fer-1 组;F 为 LW6 + Fer-1 组。\* 表示与 Sham 组比较,  $P < 0.05$ ; # 表示与 CLP 组和 CLP+ 溶剂组比较,  $P < 0.05$ 。

图 7 各组大鼠心肌 ROS 染色结果及 ROS 相对表达量

Figure 7 ROS staining results and ROS relative expression levels of myocardium of rats in each group

2.8 心脏组织蛋白 Western blotting 试验结果 进一步检测 HIF-1 $\alpha$  及胱氨酸/谷氨酸反向转运系统(system Xc<sup>-</sup>)相关蛋白表达水平,结果显示,CLP 组及 CLP+ 溶剂组 SD 大鼠 HIF-1 $\alpha$  表达均高于 Sham 组(均  $P < 0.05$ ),催化溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)亚基及谷胱甘肽过氧化物酶 4

(GPX4)水平均低于 Sham 组(均  $P < 0.05$ )。与 CLP 组及 CLP+ 溶剂组相比,LW6 组、Fer-1 组及 LW6 + Fer-1 组 SD 大鼠 HIF-1 $\alpha$  表达均降低(均  $P < 0.05$ ),同时 SLC7A11 及 GPX4 水平均上调(均  $P < 0.05$ )。见图 8。



注: \* 表示与 Sham 组比较,  $P < 0.05$ ; # 表示与 CLP 组和 CLP + 溶剂组比较,  $P < 0.05$ 。

图 8 各组大鼠心肌组织 HIF-1 $\alpha$ 、SLC7A11、GPX4 蛋白表达水平

Figure 8 Expression levels of HIF-1 $\alpha$ , SLC7A11, and GPX4 proteins in myocardial tissue of rats in each group

### 3 讨论

SIC 是脓毒症常见的并发症,主要表现为左心室(LV)收缩功能减弱,最终可能导致 LV 扩张,伴有或不伴有右心室衰竭,但其定义尚未达成共识<sup>[7]</sup>。因此,导致心肌功能障碍的分子机制仍备受关注。目前,脓毒症引起心肌损伤的机制已有多方面的研究,包括过度炎症反应、线粒体损伤、自噬、凋亡和铁死亡等<sup>[8]</sup>。铁死亡在多种机制中起到关键作用,并与其相互作用。通常,机体通过代谢产生脂质过氧化底物和氧化剂,同时也会生成相应的天然抗氧化抑制剂。当 ROS 的生成与降解失衡时,会导致 ROS 积累,进而引发铁死亡。研究<sup>[3]</sup>显示,铁死亡过程中涉及 system Xc<sup>-</sup>、GPX4、抑癌基因 p53 以及血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等调控途径,这些途径与代谢、ROS 及铁的调节密切相关。System Xc<sup>-</sup>是胱氨酸的转运体,负责体内胱氨酸的摄取,与下游 GPX4 共同组成抗铁死亡的经典途径<sup>[9-11]</sup>。

HIF-1 $\alpha$  是 HIF-1 的主要功能亚单位,作为内源性 ROS 的关键细胞靶点之一,能够进一步调节与炎症、代谢、氧运输和细胞存活相关的应激反应基因

表达。本研究发现,在 CLP 组及 CLP + 溶剂组中,心肌损伤明显,HIF-1 $\alpha$  蛋白表达上调,并伴有铁死亡现象。而 LW6 作为 HIF-1 $\alpha$  的特异性抑制剂,在脓毒症大鼠心肌病中可降低 HIF-1 $\alpha$  表达。此外,LW6 组与 Fer-1 组均表现出心肌保护作用,降低了心肌氧化应激水平,减少了 Fe<sup>2+</sup> 和 MDA 等铁死亡相关生化指标的表达,并在一定程度上提高了 GSH 含量。HIF-1 $\alpha$  的长期激活可能加剧脂质过氧化,进而引发铁死亡。因此,通过抑制 HIF-1 $\alpha$ ,可以减少氧化反应的过度激活,避免铁离子催化的脂质过氧化反应,从而减少铁死亡。已有研究<sup>[12]</sup>显示,沉默 HIF-1 $\alpha$  对靶器官有一定的保护作用。在脓毒症 SD 大鼠中使用 LW6 时,发现与 CLP 组相比,铁死亡相关保护蛋白 SLC7A11 和 GPX4 的表达水平有所升高,表明 HIF-1 $\alpha$  可通过 SLC7A11/GPX4 经典途径参与铁死亡的调控。

综上所述,本研究发现,HIF-1 $\alpha$  抑制剂 LW6 能降低脓毒症 SD 大鼠心肌病中的 HIF-1 $\alpha$  表达,通过铁死亡经典途径 SLC7A11/GPX4 减少心肌的氧化应激,减轻铁死亡,从而对脓毒症 SD 大鼠心肌起到保护作用。然而,HIF-1 $\alpha$  通过 SLC7A11/GPX4 调控铁死亡的具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(6): 424 - 434.
- [2] Khalid N, Patel PD, Alghareeb R, et al. The effect of sepsis on myocardial function: a review of pathophysiology, diagnostic criteria, and treatment[J]. Cureus, 2022, 14(6): e26178.
- [3] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. Cell, 2022, 185(14): 2401 - 2421.
- [4] Zou HX, Hu T, Zhao JY, et al. Exploring dysregulated ferroptosis-related genes in septic myocardial injury based on human heart transcriptomes: evidence and new insights[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 995 - 1015.
- [5] Ruan H, Zhang Q, Zhang YP, et al. Unraveling the role of HIF-1 $\alpha$  in sepsis: from pathophysiology to potential therapeutics - a narrative review[J]. Crit Care, 2024, 28(1): 100.
- [6] Lu CC, Zhang Z, Fan YH, et al. Shikonin induces ferroptosis in osteosarcomas through the mitochondrial ROS-regulated HIF-1 $\alpha$ /HO-1 axis[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156139.
- [7] Carbone F, Liberale L, Preda A, et al. Septic cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting[J]. Cells, 2022, 11(18): 2833.
- [8] 黄颖, 唐立丽, 关于琳, 等. 脓毒症心肌损伤发病机制及治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(14): 1848 - 1852.  
Huang Y, Tang LL, Guan YL, et al. Research progress on the pathogenesis and treatment of sepsis-induced myocardial injury[J]. The Journal of Practical Medicine, 2023, 39(14): 1848 - 1852.
- [9] 黄铭, 张艺馨, 曹国栋, 等. 穿心莲内酯调控铁死亡中 SLC7A11/GPX4 轴减轻脓毒症肠损伤[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(12): 2094 - 2100.  
Huang M, Zhang YX, Cao GD, et al. Andrographolide regu-

lates SLC7A11/GPX4 axis in ferroptosis to attenuate intestinal injury in sepsis[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2023, 58(12): 2094 - 2100.

- [10] 张艺馨, 黄铭, 曹国栋, 等. 穿心莲内酯减轻脂多糖诱导的肾小管上皮细胞铁死亡机制[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(5): 568 - 573.  
Zhang YX, Huang M, Cao GD, et al. Mechanism of andrographolide alleviates lipopolysaccharide-induced ferroptosis in renal tubular epithelial cells[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2024, 23(5): 568 - 573.
- [11] 曹国栋, 邓飞飞, 赵宇含, 等. H<sub>2</sub>S 通过调节铁死亡中 Xc<sup>-</sup>/GPX4 通路减轻脓毒症心肌损伤[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(12): 1959 - 1964.  
Cao GD, Deng FF, Zhao YH, et al. H<sub>2</sub>S attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by regulating the Xc<sup>-</sup>/GPX4 pathway in ferroptosis[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2022, 57(12): 1959 - 1964.
- [12] Shi J, Yu TX, Song K, et al. Dexmedetomidine ameliorates endotoxin-induced acute lung injury *in vivo* and *in vitro* by preserving mitochondrial dynamic equilibrium through the HIF-1 $\alpha$ /HO-1 signaling pathway [J]. Redox Biol, 2021, 41: 101954.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**王晓悦, 曾佑成, 张艺馨, 等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  抑制剂 LW6 抑制心肌铁死亡改善大鼠脓毒症心肌损伤[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(6): 762 - 769. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20256766.

**Cite this article as:** WANG Xiaoyue, ZENG Youcheng, ZHANG Yixin, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  inhibitor LW6 inhibits myocardial ferroptosis and ameliorates myocardial injury of sepsis in rats[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(6): 762 - 769. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256766.