

舒丽梅,王姝雯,白旭峰,等. 不同干预因素对动脉粥样硬化模型铁脂代谢的比较分析 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(6): 914-924.

SHU L M, WANG S W, BAI X F, et al. Comparative analysis of different interventional factors on iron and lipid metabolism in an atherosclerosis model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(6): 914-924.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.06.013

不同干预因素对动脉粥样硬化模型铁脂代谢 的比较分析

舒丽梅¹, 王姝雯¹, 白旭峰^{1,2}, 随伟红³, 陈兴光¹, 王城涵⁴, 胡慧明^{4,5*}

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 赣江中药创新中心, 南昌 330000; 3. 南昌大学, 南昌 330031;
4. 南昌医学院, 南昌 330052; 5. 江西省中医药管理局抗炎类中药药效与质量评价重点实验室, 南昌 330052)

【摘要】 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病,其发生和发展涉及脂质代谢紊乱和铁代谢紊乱。建立理想的动物模型是研究 AS 病因、发病机制、预防及治疗措施的重要手段。AS 动物模型铁脂代谢紊乱的主要研究对象是小鼠和小型猪,其中主要是雄性 ApoE^{-/-}小鼠。单因素高脂饲料诱导 AS 铁脂代谢紊乱是 AS 铁脂代谢紊乱动物模型常用的建立方法,表现为脂质和铁代谢紊乱,具体表现为血脂水平升高、主动脉可见大量斑块与铁沉积、血清铁与肝铁增加明显,能更好地模拟人类因高脂饮食引发的动脉粥样硬化和铁脂紊乱。本文通过比较分析不同干预因素对 AS 动物模型铁脂代谢的影响,分析总结饮食诱导、化学物质干预、基因修饰等方式构建 AS 动物模型的方法,以期 AS 与代谢性疾病的研究及新药开发提供参考与借鉴。

【关键词】 动脉粥样硬化;脂质代谢;铁代谢;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 06-0914-11

Comparative analysis of different interventional factors on iron and lipid metabolism in an atherosclerosis model

SHU Limei¹, WANG Shuwen¹, BAI Xufeng^{1,2}, SUI Weihong³, CHEN Xingguang¹,
WANG Chenghan⁴, HU Huiming^{4,5*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Ganjiang Chinese
Medicine Innovation Center, Nanchang 330000, China; 3. Nanchang University, Nanchang 330031, China;
4. Nanchang Medical College, Nanchang 330052, China; 5. Key Research Laboratory of Pharmacodynamics
and Quality Evaluation of Anti-inflammatory Chinese Medicines, Jiangxi Provincial Administration of
Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330052)

Corresponding author: HU Huiming. E-mail: huhm913@163.com

【Abstract】 Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease involving disorders of lipid and iron metabolism. The establishment of suitable animal models is required to further the study of the etiology, pathogenesis,

【基金项目】 国家自然科学基金(82260794),江西省自然科学基金(20212BAB206013),江西省教育厅科技项目(GJJ2203502)。
Funded by the National Natural Science Foundation of China (82260794), Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20212BAB206013), Science and Technology Project of Jiangxi Provincial Department of Education (GJJ2203502).

【作者简介】 舒丽梅,女,在读硕士研究生,研究方向:中药抗心血管与代谢性疾病。Email:shuguoguo241@163.com

【通信作者】 胡慧明,女,博士,副教授,研究方向:中药抗心血管与代谢性疾病。Email:huhm913@163.com

prevention, and therapeutic measures of AS. The main animal models of AS related to iron and lipid metabolism are mice and miniature piglets, especially male ApoE^{-/-} mice. Single-factor high-fat diet-induced iron and lipid metabolism disorders are a common type of AS model, manifesting as elevated blood lipid levels, large plaques and iron deposition in the aorta, and significant increases in serum and liver iron levels. This review compares the effects of different intervention factors on iron and lipid metabolism in AS animal models, and summarizes the method of establishing AS animal models using dietary induction, chemical intervention, and gene modification, to provide references and inspiration for future research into AS and metabolic diseases and the development of new drugs.

【Keywords】 atherosclerosis; lipid metabolism; iron metabolism; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以脂质代谢紊乱、血管炎症反应和内皮功能障碍为主要病理特征的心血管疾病,具有较高的致病率和致死率的特点^[1]。作为心血管疾病的重要病理基础,动脉粥样硬化性心血管疾病主要包括缺血性心脏病、缺血性中风和外周动脉疾病等临床表型^[2],可导致全球三分之二动脉硬化相关性死亡^[3]。据全球疾病负担研究数据统计,2019 年心血管疾病导致的死亡人数占全球死亡总数的三分之一,成为威胁人类健康的首要因素^[4]。

脂质代谢紊乱是 AS 发生和发展的独立危险因素。AS 的发病机制始于脂质代谢紊乱,引发血脂异常,如血浆高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平降低和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的水平升高^[5]。当 LDL 在受损血管内皮下附着,经活性氧(reactive oxygen species, ROS)修饰成氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)。巨噬细胞吞噬过量 ox-LDL 形成泡沫细胞,这些泡沫细胞不断积聚在血管中逐渐衍化成斑块;此外,ox-LDL 亦能诱发炎症和血管平滑肌细胞凋亡导致纤维帽变薄,引发斑块破裂,最终形成血栓^[6]。因此,从源头开始改善血脂代谢紊乱是目前治疗 AS 的常用手段^[7]。

研究表明,铁代谢紊乱及其介导的铁死亡与 AS 的发生与发展密切相关^[8]。铁死亡是由于铁代谢紊乱引起细胞内铁过载和铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡^[9],伴有谷胱甘肽耗竭和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低^[8]。研究发现采用高脂饮食诱导载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因敲除小鼠(ApoE^{-/-}小鼠)动脉粥样硬化模型后,

ApoE^{-/-}小鼠能引起显著主动脉脂质和铁代谢紊乱^[10-11]。当内皮发生损伤时,LDL 能渗透到内皮下空间,而血管细胞(如内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞)出现的铁过载可通过参与芬顿反应促进 ROS 的生成,ROS 加速了 LDL 的过氧化产生脂质过氧化物 ox-LDL 从而损伤细胞。巨噬细胞不仅能吞噬外来脂质过氧化物,还能通过铁死亡促进脂质过氧化物的生成,导致细胞内脂质过氧化物过载,加速其泡沫化和凋亡^[12]。因此,铁代谢紊乱可加剧血管细胞损伤和巨噬细胞泡沫化,表现出促进 AS 的发生与发展。目前,关于通过铁死亡治疗 AS 的中药有四君汤、清脂化痰颗粒、二陈汤和桃红四物汤等,然而这些研究尚未深入探讨分子机制和开展临床实验^[13]。

AS 动物模型铁脂代谢紊乱的研究对揭示 AS 的发病机制具有重要意义。AS 动物模型铁脂代谢紊乱常用的研究对象主要是小鼠和小型猪^[14]。本文通过介绍 AS 动物模型铁脂代谢紊乱的制备方法,分析总结其特点,以期为 AS 与代谢性疾病的基础研究提供参考。

1 不同干预因素建立 AS 铁脂代谢紊乱动物模型

1.1 高脂饲料诱导 AS 铁脂代谢紊乱动物模型

ApoE 参与循环系统中脂蛋白的清除,ApoE 基因敲除的小鼠长期食用高脂饲料能导致机体胆固醇紊乱,自发形成 AS 病变,与临床 AS 的血管病变机制相似,具有造模简单和周期短的特点^[15-16]。采用单因素高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠是建立 AS 铁脂代谢紊乱的造模方法之一,具有操作简单、成本低的特点^[17]。

采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠 16 周后,刘

洋等^[18]研究发现相比于正常对照组,高脂饮食组 ApoE^{-/-}小鼠血清胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高,主动脉形成大量斑块、管腔变窄,主动脉组织中铁死亡相关基因和蛋白如 GPX4 和抗氧化基因谷胱氨酸/胱氨酸反转运体系系统中的轻链亚基(solute carrier family 7 member 11 gene, SLC7A11)表达降低,p53 基因(tumor protein p53 gene, p53)表达升高;何信用等^[19]发现高脂饮食组 ApoE^{-/-}小鼠有较大斑块形成,主动脉 SLC7A11、铁储存相关蛋白(ferritin heavy chain 1, FTH1)的表达被抑制,且主动脉铁死亡相关蛋白 p53 增加,引起主动脉铁过载,通过芬顿反应诱导铁死亡的发生;张杰^[20]采用投射电镜观察到高脂饮食组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块巨噬细胞线粒体出现铁死亡;此外,王莉莉^[21]研究发现高脂模型组 ApoE^{-/-}小鼠血脂和斑块增加,主动脉组织铁含量增加,采用增强型普鲁士蓝染色法观察到 ApoE^{-/-}小鼠主动脉出现大量铁沉积。以上研究结果说明采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠 16 周能建立 AS 铁脂代谢紊乱动物模型,引起 AS 模型动物主动脉斑块和铁沉积增加。

铁过载和脂质过氧化是促进铁死亡的关键因素^[22]。宋玮等^[15]采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠 24 周后发现,相比于正常对照组,高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠的主动脉斑块显著,血清铁水平升高,血清氧化应激相关蛋白 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)水平下降,丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量增加,铁死亡相关蛋白 p53、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、NADPH 氧化酶 1(NADPH oxidase 1 gene, NOX1)升高,SLC7A11、GPX4 及 FTH1 降低,表明高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠可能通过调节 p53/SALC7A11 信号通路介导主动脉氧化损伤及铁死亡,从而促进 ApoE^{-/-}小鼠 AS 的形成。秦合伟等^[22]采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠 12 周后发现,相比于正常对照组,高脂模型对照组 ApoE^{-/-}小鼠血清亚铁离子含量升高,投射电镜检测主动脉发现主动脉血管内皮细胞线粒体可见经典铁死亡,其中参与调控铁离子储存的 FTH1 和

(ferritin light chain gene, FTL)的表达抑制。因此,长期单因素高脂饮食能引起 ApoE^{-/-}小鼠血脂和血铁水平紊乱,导致铁死亡相关基因和蛋白表达出现异常,从而加重 AS 的铁过载和铁死亡。

CAI 等^[14]采用高脂肪、高胆固醇和高果糖饲料喂养小型猪 6 个月后,与正常对照组比较,模型对照组小猪血脂紊乱,主动脉斑块显著增加,腹主动脉组织铁沉积明显增加。此外,腹主动脉中参与铁摄取的转铁蛋白受体(transferrin receptor gene, TFRC or TFR1)、负责铁输出的铁转运蛋白(solute carrier family 40 member 1 gene, SLC40A1)及参与铁稳态的 FTL 及核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4 gene, NCOA4)表达均上调。

1.2 右旋糖酐铁诱导 AS 铁脂代谢紊乱动物模型

5 月龄雌性 ApoE^{-/-}小鼠在正常饮食情况下能自发形成 AS。MARQUES 等^[23]对 5 月龄野生型雌性小鼠采用腹腔注射右旋糖酐铁(每只 10 mg)4 周后发现,与野生型小鼠比较,模型组野生型小鼠血清 TC 和铁水平升高,血管未见明显斑块,主动脉可见明显铁沉积;而 5 月龄 ApoE^{-/-}雌性小鼠采用相同腹腔注射右旋糖酐铁 4 周后发现,与空白组比较,模型组血清铁和 TC 升高,主动脉可见明显斑块,主动脉管壁和主动脉斑块可见明显铁沉积,血管内皮表面存在严重的铁诱导损伤,且主动脉环氧合酶 2(cyclooxygenase, COX-2)和 ROS 表达增加,一氧化氮(nitric oxide, NO)表达减少。因此,右旋糖酐铁能引起氧化应激,加重 5 月龄雌性 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块形成和主动脉铁沉积,损伤血管内皮细胞,促进 ApoE^{-/-}小鼠 AS 铁脂代谢紊乱的形成。

1.3 含铁饲料对 AS 动物模型铁脂代谢的影响

HU 等^[24]采用高脂高铁(25 g/kg 羰基铁)饲料喂养 ApoE^{-/-}雄性小鼠 1 周后,与高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠相比,发现高脂高铁喂养的 ApoE^{-/-}小鼠可见巨噬细胞数量增加和炎症的发生,表现出加剧 AS 的发展。XIAO 等^[25]采用高脂高铁(2%羰基铁)喂养 ApoE^{-/-}小鼠 16 周后,与高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠相比,发现高脂高铁(2%羰基铁)喂养的 ApoE^{-/-}小鼠血脂水平和斑块减少,血清铁、铁调素、肝铁、FTH 及 FTL 表达

增加,主动脉铁沉积明显;通过 iTRAQ 蛋白质组学技术,发现 2% 羰基铁可能通过影响肝脂质代谢进而抑制高脂饮食诱导 AS 的形成。DEMETZ 等^[26]采用西方饮食饲料联合低铁(5 mg/kg 羰基铁)喂养 ApoE^{-/-}Hfe^{-/-}小鼠 20 周,可见斑块。与西方饮食饲料联合高铁(25 g/kg 羰基铁)小鼠相比,西方饮食饲料联合低铁(5 mg/kg 羰基铁)小鼠血脂水平升高,主动脉未见明显斑块;肝铁水平升高,肝铁储存蛋白 Ferritin 和铁输出蛋白 Ferroportin 表达增强。因此,在 ApoE 和 Hfe 双基因缺失的条件下,25 g/kg 羰基铁能抑制小鼠 AS 的发展。KIRK 等^[27]分别采用高铁饲料(2% 羰基铁)饲料与低铁(0.02% 羰基铁)饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠 22 周后发现,与低铁饲料喂养的小鼠比较,高铁饲料喂养的小鼠斑块形成较少,但是主动脉、肝、脾等组织铁沉积明显,提示高铁饲料比低铁饲料更能抑制 ApoE^{-/-}小鼠 AS 的发展。LUO 等^[28]分别采用高脂饲料(含 200 mg FeSO₄)和高脂低铁饲料(含 < 20 mg FeSO₄)喂养 ApoE^{-/-}小鼠 16 周后,发现单纯高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠主动脉出现显著斑块和铁沉积,与之相比,高脂低铁饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠血脂四项有所改善,主动脉斑块形成显著减少;血清铁、铁调素及肝铁减少,血清铁结合力增加,主动脉管壁和斑块中未见铁沉积,表明铁含量过低能抑制高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠 AS 的形成。

亦有研究发现,肾功能不全的 ApoE^{-/-}小鼠腹腔注射蔗糖铁(2 mg/25 g)12 周后,能促进 ApoE^{-/-}小鼠 AS 的发展,增加主动脉铁沉积和脂质过氧化物的生成,表明 2 mg/25 g 蔗糖铁能促进肾功能不全 ApoE^{-/-}小鼠 AS 铁脂代谢紊乱的形成^[29]。因此,外界铁的摄入量对 ApoE^{-/-}小鼠 AS 铁脂代谢的影响具有不同效果。

1.4 高脂饲料联合铁死亡相关化学物质对 AS 动物模型铁脂代谢的影响

YUAN 等^[30]采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠 10 周,再腹腔注射铁储存蛋白 FTH(50 mg/kg)10 周后发现,与单纯高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠相比,高脂饲料联合 FTH 干预的 ApoE^{-/-}小鼠血脂水平降低,动脉未见明显斑块,血清铁水平升高,铁代谢蛋白 FTH、FTL 及 TFR1 显著降低,铁死亡相关蛋白核因子-红细胞 2 相关因子 2(nuclear

factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)降低和 GPX4 升高,主动脉无铁沉积。

RSL3 是 GPX4 抑制剂,可引起 GPX4 的失活,促进 ROS 积累,诱导铁死亡^[26]。高脂饲料联合腹腔注射 RSL3 能促进 ApoE^{-/-}小鼠颈动脉脂质过氧化物的积累和斑块的形成,抑制巨噬细胞 GPX4 和 FTH1 的表达,引起巨噬细胞铁死亡^[31]。

BAI 等^[32]采用高脂饲料联合铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)给予 ApoE^{-/-}小鼠 8 周后,发现 Fer-1 能降低小鼠血脂,减少 AS 斑块形成,降低血清铁水平和主动脉组织铁含量,抑制脂质过氧化物(lipide peroxidation, LPO)和 MDA 的产生,同时还能增强主动脉铁死亡相关蛋白 SLC7A11 和 GPX4 的表达。秦合伟等^[22]发现 Fer-1 不仅能降低高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠血清铁和 MDA 水平,亦能抑制主动脉血管内皮细胞铁死亡,增加铁死亡相关蛋白 Nrf2、血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1 gene, HO-1 or HMOX1)及 GPX4 的表达,同时上调 FTH1 与 FTL 的表达。PUYLAERT 等^[33]采用西方饮食饲料喂养 20 周联合皮下渗透第三代铁死亡抑制剂 UAMC-3203(12.35 mg/kg)给予 ApoE^{-/-}Fbn1^{C1039G + / -}雌性小鼠后,研究发现 UAMC-3203 可降低小鼠颈动脉斑块 FTH 与 HMOX1 水平,抑制晚期颈动脉斑块形成,表明铁死亡抑制剂 UAMC-3203 通过抑制颈动脉斑块 FTH 与 HMOX1 的表达,从而抑制斑块巨噬细胞对红细胞的吞噬作用,减少亚铁的生成,最终影响晚期斑块内血管生成和出血。可见,FTH、RSL3 与铁死亡抑制剂均能参与影响 AS 的铁脂代谢。

综上所述,高脂饲料或西方饮食饲料或正常饲料联合不同含量的铁,高脂饲料联合腹腔注射 FTH、Fer-1 与 UAMC-3203 对 AS 模型小鼠铁脂代谢的影响不同。

1.5 基因工程对 AS 动物模型铁脂代谢的影响

转基因或基因敲除技术也是铁脂代谢相关的 AS 动物模型的制备方式之一。CAI 等^[34]采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}Fpn1^{LysM/LysM}小鼠 16 周后,结果发现小鼠主动脉斑块显著增多、斑块稳定性下降、斑块巨噬细胞数量增多;同时小鼠主动脉氧化应激和炎症反应明显加剧,但铁调素表达不显著。之后又采用高脂饲料联合铁螯合剂

(deferiprone, DFP) 给予 ApoE^{-/-}Fpn1^{LysM/LysM} 小鼠 16 周, 结果发现与高脂饲料联合盐水组比较, 给予 DFP 组的小鼠血脂无显著异常, 主动脉斑块形成减少, 血清铁水平和转铁蛋白饱和度下降。可见 ApoE^{-/-}小鼠 Fpn1 蛋白的缺失, 能促进 ApoE^{-/-}小鼠 AS 铁脂代谢紊乱, 给予 DFP 后能改善 Fpn1 缺失引起的铁脂紊乱。

核苷酸结合寡聚结构域 1 (nucleotide binding oligomerization domain containing 1, NOD1) 是巨噬细胞表达模式受体中的一种, 在髓外造血方面起了关键作用。FERNÁNDEZ-GARCÍA 等^[35] 采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}NOD1^{-/-}小鼠 4 周后, 与高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠比较, ApoE^{-/-}NOD1^{-/-}小鼠主动脉斑块形成增多, 脾、心脏及肝铁含量显著减少, 血清铁无显著性差异, 脾中参与铁代谢的 *Slc40a1*、*Spic*、*Slc7all* 及 I 型胶原 α 链 (collagen type I alpha 1 chain gene, *Col1a1*) 等相关基因表达增加, *Gpx4* 基因的表达减少, 促进脾铁死亡。然而, 在含 NOD1 的激动剂和富含铁培养基的 ApoE^{-/-}NOD1^{-/-}小鼠腹膜巨噬细胞与上述铁代谢相关基因的表达呈相反的趋势, 表明 NOD1 参与了巨噬细胞铁代谢, NOD1 的缺失可通过铁死亡诱导 AS。

信号转导和转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6 gene, STAT6) 是铁下垂的关键调节因子, SHI 等^[36] 采用高脂饲料联合前蛋白转化酶枯草溶菌素转化酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, AAV-PCSK9) 注射给予 STAT6^{-/-}小鼠成功建立 AS 铁脂代谢紊乱

模型, 与高脂饲料喂养的野生型小鼠比较, STAT6^{-/-}小鼠主动脉斑块面积形成显著, *Scl7a11*、*Fth1*、*Gpx4* 等铁代谢相关基因表达减少, 主动脉斑块铁沉积增加, 表明 STAT6 敲除能促进 AS 和铁死亡。

铁调素是通过调节铁转运蛋白的降解进而参与维持铁稳态的激素, 由 *Hamp* 基因进行编码。MALHOTRA 等^[37] 采用高脂饲料喂养 *Hamp*^{-/-}/*Ldlr*^{-/-}小鼠 21 周后, 结果发现与 *Hamp*^{+/+}*Ldlr*^{-/-}小鼠比较, *Hamp*^{-/-}*Ldlr*^{-/-}小鼠 LDL 水平降低, 主动脉斑块形成减少, 动脉巨噬细胞活性降低; 血清铁水平升高, 肝铁储存增加, 脾巨噬细胞中无铁沉积, 可见铁调素的缺乏能影响血清铁水平、肝铁储存和脾巨噬细胞铁的积累, 从而改善 AS。

综上所述, ApoE^{-/-}Fpn1^{LysM/LysM} 小鼠、ApoE^{-/-}NOD1^{-/-}小鼠、STAT6^{-/-}小鼠及 *Hamp*^{-/-}/*Ldlr*^{-/-}等基因工程小鼠有望用于 AS 疾病的研究。

2 铁脂代谢相关的 AS 动物模型的分析

2.1 铁脂代谢相关的 AS 模型的动物种类及频次比较分析

如表 1, 图 1, 本研究通过系统分析 36 篇文献 (包括 17 篇英文文献和 19 篇中文文献), 对 AS 铁脂代谢紊乱动物模型进行探讨, 发现造模动物种类包括单基因敲除小鼠、双基因敲除小鼠、小型猪 3 大类。根据造模动物使用频次进行排序, ApoE^{-/-}小鼠是使用次数最多 (29 次, 80.55%); 在

表 1 铁脂代谢相关的 AS 模型动物种类及频次
Table 1 Animal species and frequency of AS model animals related to iron and lipid metabolism

动物 Animal	类别 Classification	频数/次 Frequency/times	百分比/% Percentage/%	年龄/周 Age/week	体质量/g Body mass/g
单基因敲除小鼠 Single knockout mice	ApoE ^{-/-}	29	80.55	6 ~ 8、4、21	18 ~ 25
	STAT6 ^{-/-}	1	2.77	8	-
	ApoE ^{-/-} Fbn1 ^{C1039G +/-}	1	2.77	8	-
	ApoE ^{-/-} Fpn1 ^{LysM/LysM}	1	2.77	-	-
双基因敲除小鼠 Double knockout mice	ApoE ^{-/-} Nod1 ^{-/-}	1	2.77	-	-
	ApoE ^{-/-} Hfe ^{-/-}	1	2.77	-	-
	<i>Hamp</i> ^{-/-} <i>Ldlr</i> ^{-/-}	1	2.77	6	-
猪 Pig	小型猪 Miniature piglets	1	2.77	25 ~ 29	-

动物年龄上, ApoE^{-/-}小鼠主要选择 6 ~ 8 周龄; 在动物性别上, 绝大多数文献选择雄性动物 (25 次, 69.44%); 其次是雌性动物 (6 次, 16.66%); 雌雄不限 (1 次, 2.77%)。

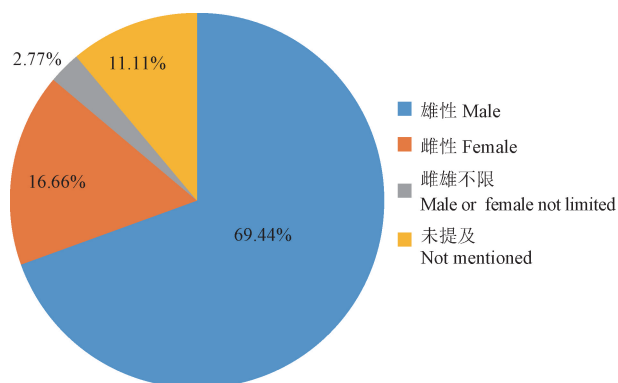


图 1 铁脂代谢相关的 AS 动物模型性别分布比例

Figure 1 Proportion of gender distribution in animal models of AS related to iron and lipid metabolism

2.1.1 ApoE^{-/-}小鼠

ApoE^{-/-}小鼠是 ApoE 基因敲除小鼠, 是 AS 铁脂代谢紊乱的常用研究对象。长期高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}雄性小鼠, 其血脂水平显著升高, 同时主动脉铁沉积增加, LDL 在主动脉损伤血管壁下积聚, 尤其在主动脉根部等区域自发形成斑块。其主动脉斑块胶原蛋白含量较少, 易于破裂, 因此该模型被广泛应用于血脂异常和动脉粥样硬化研究, 具有操作简便、成模时间短、病理及组织特征与人类高度相似的特点^[10]。在长期单纯高脂饮食的干预下, ApoE^{-/-}雄性小鼠常被用于研究主动脉脂质紊乱和铁沉积现象, 或通过调控外源性铁的摄入量来观察主动脉铁脂积累的变化。这一模型的优势在于能够全面评估高脂饮食和外源性铁对主动脉粥样硬化中铁脂代谢的综合影响, 但其局限性在于小鼠的脂蛋白谱特征与人类相比依旧存在差异^[38]。

2.1.2 ApoE^{-/-}Fpn1^{LysM/LysM}小鼠

ApoE^{-/-}Fpn1^{LysM/LysM}小鼠是 ApoE 敲除和 Fpn1 缺陷小鼠, 作为一种巨噬细胞特异性铁转运蛋白 (Fpn1) 缺陷小鼠模型。与高脂饮食的 ApoE^{-/-}小鼠相比, ApoE^{-/-}Fpn1^{LysM/LysM}小鼠巨噬细胞 Fpn1 缺失虽未影响血脂水平, 但显著加剧了主动脉铁积累, 导致斑块进展至更晚期且稳定性降低, 同时氧化应激和炎症反应增强。该动物模

型的优点在于, 巨噬细胞 Fpn1 的特异性缺陷能够直接证明巨噬细胞铁积累对动脉粥样硬化的局部作用, 且不影响血浆铁调素的稳态; 其缺点是可能导致小鼠出现轻度贫血。

2.1.3 ApoE^{-/-}NOD1^{-/-}小鼠

ApoE^{-/-}NOD1^{-/-}小鼠是一种 ApoE 和 NOD1 双敲除模型, 与 ApoE^{-/-}小鼠相比, 脾 NOD1 缺失虽未显著影响血清铁水平, 但减少了心脏和脾的铁沉积, 同时增加了血液中巨噬细胞的数量, 并促进了斑块形成。该动物模型的优点在于可用于研究脾铁代谢的调控机制及其在动脉粥样硬化治疗中的潜在应用价值。

2.1.4 STAT6^{-/-}小鼠

STAT6^{-/-}小鼠是 STAT6 基因敲除小鼠, 在高脂饮食和 AAV-PCSK9 的联合作用下, 易于形成 AS 斑块, 伴有主动脉铁沉积。该模型适用于研究药物对铁凋亡和 AS 治疗的潜在靶点, 但其缺点是可能导致肝脂滴蓄积^[39]。

2.1.5 Hamp^{-/-}Ldlr^{-/-}小鼠

Hamp^{-/-}Ldlr^{-/-}小鼠是 Hamp 和 Ldlr 双敲除小鼠, 在高脂饮食干预后, 表现为体质量下降、血清铁水平升高以及空腹 LDL 水平降低, 同时主动脉巨噬细胞数量减少、促炎表型减弱以及巨噬细胞铁沉积显著减少。该动物模型适用于研究靶向铁调素和铁转运蛋白对 AS 铁脂代谢的影响。

2.1.6 ApoE^{-/-}Fbn1^{C1039 G +/-}小鼠

ApoE^{-/-}Fbn1^{C1039 G +/-}小鼠是 ApoE 基因敲除和 Fbn1 基因突变小鼠, 常用于模拟晚期动脉粥样硬化斑块内血管生成和出血的模型, 其造模周期需长达 20 周才能在颈动脉中观察到晚期斑块内的血管生成和出血现象, 而在胸主动脉和腹主动脉中未见类似变化。该动物模型适用于研究晚期动脉粥样硬化中与血管生成和出血相关的斑块铁死亡机制。

2.1.7 小型猪

小型猪因其心血管解剖结构、脂蛋白组成以及主动脉斑块脂质变化与人类高度相似, 相较于小鼠, 更适合用于 AS 铁脂代谢紊乱的研究。在高脂肪、高胆固醇、高果糖饮食喂养 6 个月后, 小型猪的 TG 水平未显著升高, 但斑块中可见巨噬细胞浸润和大面积坏死核心, 同时主动脉出现铁过载现象。然而, 该模型存在饲养成本高、实验

周期长、猪特异性抗体和试剂缺乏等局限性,限制了其在 AS 研究中的广泛应用。

总之,不同动物模型在铁脂代谢相关的动脉粥样硬化研究中各有优劣,因此需要根据研究目的和不同动物模型特点选择合适的动物模型。

2.2 铁脂代谢相关的 AS 动物模型造模方法

如表 2,表 3 为提高成模率和满足研究需要,

常在饲料中掺入铁(如碳基铁、FeSO₄),或者在饲料喂养的基础上联合应用右旋糖酐铁和蔗糖铁等其他因素。西方饮食饲料中主要含有脂肪、胆固醇等原料,小鼠长期食用西方饮食饲料能促进 AS 的发展,36 例动物模型案例中有 5 例提及西方饮食饲料。36 例动物模型实验研究中共包括了 5 种造模方法,干预因素主要是采用单因素高

表 2 铁脂代谢相关的 AS 动物模型西方饮食饲料配比

Table 2 Western feed ratios for AS animal models related to iron and lipid metabolism

西方饮食饲料配比 Western feed ratio	频次/次 Frequency/times	百分比/% Percentage/%	参考文献 References
40%脂肪、0.21%胆固醇、20%酪蛋白 40% fat, 0.21% cholesterol, 20% casein	1	20.00	[37]
21%脂肪、0.15%胆固醇 21% fat, 0.15% cholesterol	1	20.00	[40]
每千克 C1000 饮食补充 20%乳脂和 0.15%胆固醇和 50 mg 维生素 E C1000 diet supplemented with 20% milk fat, 0.15% cholesterol, and 50 mg of vitamin E per kilogram of diet	1	20.00	[41]
TD.88137 补充 21%脂肪和 0.2%胆固醇 TD.88137 supplements 21% fat and 0.2% cholesterol	1	20.00	[33]
未提及 Not mentioned	1	20.00	[26,42]

表 3 铁脂代谢相关的 AS 动物模型造模方法概括

Table 3 Summary of modeling methods in animal models of AS related to iron and lipid metabolism

造模分类 Molding Classification	造模原理 Molding principle	造模方式 Molding method	频次/次 Frequency/ times	百分比/% Percentage/%	造模周期/周 Molding cycle/week
单一造模 Single molding	高脂/西方饮食饲料 High fat/western feed	喂养高脂、西方饮食 Feeding a high fat, western diet	23	63.88	8、12、16
	高脂饲料/西方饮食 饲料联合铁 High fat feed/western feed combined iron	喂养高脂/西方联合碳基铁、 FeSO ₄ 饮食 Feeding a high fat, western combined carbonyl iron/FeSO ₄ diet	5	13.88	16、20
	正常饲料联合右葡聚糖铁 High-fat feed combined with iron dextrose	喂养正常饮食联合腹腔内注射 葡聚糖铁 10 mg 每小鼠 Feeding normal diet combined with intraperitoneal injection of iron dextran 10 mg for each mouse	1	2.77	20、21
复合造模 Composite molding	高脂饲料/西方饮食饲料联 合调节铁代谢的物质 Combined high-fat feeds/ western feeds regulating iron metabolism	喂养高脂饮食、西方饮食联合 注射 Fer-1/FTH/UAMC-3203/RSL3/DFC Feeding high-fat diet, western diet combined with Fer-1/FTH/UAMC-3203/ RSL3/DFC	5	13.88	12、16、20
	高脂饲料联合其他 High-fat feeds in combination with others	喂养高脂饮食联合 SESN1 质粒、 单次注射 AAV-PCSK9 Feeding a high-fat diet combined with EV/SESN1 plasmid, single injection of AAV-PCSK9	2	5.55	6、8、12

脂饲料/西方饮食饲料造模方法(23次, 63.88%),其次是采用高脂/西方饮食联合含铁饲料造模方法(5次,13.88%),及采用高脂饲料联合腹腔注射调节铁代谢的物质的造模方法(4次, 11.11%)。研究铁脂代谢相关的 AS 模型以采用单因素高脂饮食/西方饮食造模为主,造模周期分别有3种,其中研究频次最多的是16周和8周(共21次,58.33%),其次是12周(5次,13.88%)。

2.3 不同铁含量对 AS 模型动物铁脂代谢的比较分析

如表4大量研究表明,单一高脂饮食能促进 ApoE^{-/-}小鼠 AS 的发展和铁脂代谢紊乱。HU 等^[24]与 DEMETZ 等^[26]采用 25 g/kg 羰基铁高脂饲料分别喂养 ApoE^{-/-}小鼠和 ApoE^{-/-}Hfe^{-/-}小鼠,但对 AS 的形成起相反的作用,推测其可能与造模周期或动物品种相关。2%羰基铁能改善高脂

表 4 摄入不同含量铁对 AS 模型小鼠的铁脂代谢比较分析

Table 4 Comparative analysis of iron lipid metabolism in AS model mouse with different levels of iron intake

给铁造模原理 Feed iron molding principle	类别 Classification	造模周期/周 Molding cycle/ week	结果 Result
25 g/kg 羰基铁高脂饲料 25 g/kg carbonyl iron high fat feed	ApoE ^{-/-}	1	相比于正常对照组,25 g/kg 羰基铁高脂饮食小鼠动脉粥样硬化斑块形成增多,促进 AS 发展 Increased atherosclerotic plaque formation and promotion of AS development in mice on a 25 g/kg carbonyl iron high-fat diet compared with normal controls
25 g/kg 羰基铁西方 饮食饲料 25 g/kg carbonyl iron western diet	ApoE ^{-/-} Hfe ^{-/-}	20	与西方饮食饲料联合低铁(5 mg/kg 羰基铁)小鼠相比,西方饮食饲料联合高铁(25 g/kg 羰基铁)小鼠血脂降低,肝铁水平升高,肝铁储存蛋白 ferritin 和铁输出蛋白 ferroportin 表达增加,抑制 AS 发展 Compared with mice fed with western diet and low iron (5 mg/kg carbonyl iron), mice fed with western diet and high iron (25 g/kg carbonyl iron) had lower blood lipids, higher liver iron levels, increased expression of liver iron storage protein ferritin and iron export protein ferroportin, and inhibited the development of atherosclerosis
2%羰基铁高脂饲料 2% carbonyl iron high fat feed	ApoE ^{-/-}	16	与正常对照组相比,小鼠血清血脂降低,主动脉粥样硬化斑块减少,血清铁与铁调素、肝铁、FTH 及 FTL 表达增加,主动脉铁沉积明显,抑制 AS 的发展 Compared with the normal control group, mice showed decreased serum lipids, reduced aortic atherosclerotic plaques, increased expression of serum iron and ferredoxin, hepatic iron, FTH and FTL, and significant aortic iron deposition, which inhibited the development of AS
2%羰基铁高脂饲料 2% carbonyl iron high fat feed	ApoE ^{-/-}	22	相比于(0.02%羰基铁)低铁饮食小鼠,(2%羰基铁)高铁饮食小鼠,组织如主动脉、肝、脾铁沉积明显,抑制 AS 发展 Compared to (0.02% carbonyl iron) mice on a low iron diet, (2% carbonyl iron) mice on a high iron diet had significant iron deposition in tissues such as the aorta, liver, and spleen, which inhibited the development of AS
< 20 mg FeSO ₄ 铁 高脂饲料 < 20 mg FeSO ₄ iron high fat feed	ApoE ^{-/-}	16	与高脂饮食小鼠相比,高脂低铁饮食小鼠血脂四项有所改善,主动脉斑块形成减少,血清铁、肝铁、血清铁调素减少,血清铁结合力增加,主动脉管壁和斑块中未见铁沉积主动脉斑块形成,抑制 AS 的发展 Compared with mice on a high-fat diet, mice on a high-fat, low-iron diet had improved lipid profiles, decreased aortic plaque formation, decreased serum iron, hepatic iron, and serum iron modulators, increased serum iron binding, and no iron deposition in the aortic wall or plaque aortic plaque formation, and inhibited the development of AS
正常饲料联合腹腔注射 10 mg 右旋糖酐铁 Normal feed combined with intraperitoneal injection of 10 mg iron dextrose	ApoE ^{-/-}	4	相比于未腹腔注射右旋糖酐铁的 ApoE ^{-/-} 小鼠,采用正常饲料联合腹腔注射(每只 10 mg)右旋糖酐铁给予 5 月龄 ApoE ^{-/-} 雌性小鼠 4 周后,其血清铁和 TC 升高,主动脉可见明显斑块,皮肤和内脏器官出现色素沉着,主动脉管壁和主动脉斑块可见明显铁沉积,促进 AS 的发展 Compared with ApoE ^{-/-} mice without intraperitoneal injection of iron dextrose, ApoE ^{-/-} female mice of 5 months of age given 4 weeks of normal chow in combination with intraperitoneal injection (10 mg/each) of iron dextrose showed elevated serum iron and TC, visible visible plaques in the aorta, hyperpigmentation of the skin and internal organs, and visible iron deposition on the wall of the aorta tubes and in the aortic plaques, which promotes the development of AS

饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠脂代谢紊乱,但能加重主动脉铁沉积;而低于 20 mg FeSO₄ 不仅能改善高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠脂代谢紊乱,还能减少主动脉铁沉积,整体表现出抗 AS 铁脂代谢紊乱的作用。给予 ApoE^{-/-}小鼠腹腔注射 10 mg 右旋糖酐铁,亦能促进 ApoE^{-/-}小鼠 AS 铁脂代谢紊乱的形成。由此可见,外源性膳食摄入或者腹腔注射不同含量的铁对 AS 铁脂代谢的影响有差异,有待进一步深入研究。

3 总结与展望

AS 是一种严重威胁人类健康的心血管疾病,其发病机制复杂,与铁脂代谢紊乱密切相关。文献研究表明,单因素高脂饮食能诱导 ApoE^{-/-}小鼠和小型猪血脂异常,促进斑块形成和铁沉积增加,引起铁代谢相关指标(如 GPX4、SLC7A11、p53、PTGS2、FTH1、FTL、NOX1 等)发生改变;高脂饲料联合腹腔注射铁死亡相关化学物质(如 FTH、RSL3、Fer-1 和 UAMC-3203)能影响 AS 动物铁脂代谢紊乱,可为通过调节铁脂代谢改善动脉粥样硬化研究提供新的靶点和策略,而高脂饲料联合不同含量的铁对小鼠 AS 形成及铁脂代谢的影响则不同,揭示了铁代谢对动脉粥样硬化和脂代谢的重要影响。动脉粥样硬化铁脂代谢相关动物模型通常选择小鼠,尤其是 ApoE^{-/-}小鼠,随着转基因和基因敲除技术的发展, ApoE^{-/-} Fpn1^{LysM/LysM}、ApoE^{-/-} NOD1^{-/-} 等基因工程小鼠也有望成为 AS 铁脂代谢紊乱的动物研究模型。小鼠虽广泛用于 AS 研究,但其脂质代谢与人类存在差异。另外,小型猪虽在心血管解剖结构与人类相似,但存在饲养成本高、难以大规模饲养等问题。目前,亦有关于高脂联合高铁饲料喂养大鼠的 AS 脂质代谢紊乱的研究,然而针对大鼠 AS 铁代谢紊乱研究仍显不足,因此,未来有待进一步拓展 AS 铁脂代谢紊乱动物模型的研究对象。

参 考 文 献(References)

- [1] MA Y, HAN J, WANG K, et al. Research progress of Ganoderma lucidum polysaccharide in prevention and treatment of Atherosclerosis [J]. Heliyon, 2024, 10(12): e33307.
- [2] GAO T, GAO S, WANG H, et al. Garlic ameliorates atherosclerosis by regulating ferroptosis pathway: an integrated strategy of network pharmacology, bioinformatic and experimental verification [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1388540.
- [3] FEI S F, HOU C, JIA F. Effects of salidroside on atherosclerosis: potential contribution of gut microbiota [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1400981.
- [4] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982–3021.
- [5] CHEN L, CHEN H, GUO S, et al. Psoriasis comorbid with atherosclerosis meets in lipid metabolism [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1308965.
- [6] DUAN H, SONG P, LI R, et al. Attenuating lipid metabolism in atherosclerosis: the potential role of anti-oxidative effects on low-density lipoprotein of herbal medicines [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1161657.
- [7] JIANG H, LIAO Y, ZHU M, et al. Innovative atherosclerosis models: advancing pathophysiology and translational research [J]. Research (Wash D C), 2025, 8: 0617.
- [8] CHEN Y, LI X, WANG S, et al. Targeting iron metabolism and ferroptosis as novel therapeutic approaches in cardiovascular diseases [J]. Nutrients, 2023, 15(3): 591.
- [9] XU Y, CAI F, ZHOU Y, et al. Magnetically attracting hydrogel reshapes iron metabolism for tissue repair [J]. Sci Adv, 2024, 10(33): eado7249.
- [10] 高迪, 田腾辉, 于克英, 等. 豁痰解毒通络饮调控 Nrf2/GPX4 通路抑制铁死亡改善 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化病变 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(7): 1908–1919.
- [11] GAO D, TIAN T H, YU K Y, et al. Huotan Jiedu Tongluo Decoction inhibits ferroptosis by regulating Nrf2/GPX4 pathway to ameliorate atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice [J]. Chin J Chin Mater Med, 2025, 50(7): 1908–1919.
- [12] ZHANG J, WANG X, GUAN B, et al. Qing-Xin-Jie-Yu Granule inhibits ferroptosis and stabilizes atherosclerotic plaques by regulating the GPX4/xCT signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301: 115852.
- [13] ZHANG M, LI J, HU W. The complex interplay between ferroptosis and atherosclerosis [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117183.
- [14] 孟徐兵, 麻京豫, 赵凤婷, 等. 铁死亡与动脉粥样硬化关系及中药治疗的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025, 23(2): 228–232.
- [15] MENG X B, MA J Y, ZHAO F T, et al. Research progress of the relationship between ferroptosis and atherosclerosis and treatment by traditional Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2025, 23(2): 228–232.
- [16] CAI Z, DENG L, FAN Y, et al. Dysregulation of ceramide

- metabolism is linked to iron deposition and activation of related pathways in the aorta of atherosclerotic miniature pigs [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 13(1): 4.
- [15] 宋玮, 张钟艺, 张小波, 等. 茺蔚丸调控 p53/SLC7A11 信号通路介导氧化损伤及铁死亡减轻动脉粥样硬化 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(15): 4118–4127.
- SONG W, ZHANG Z Y, ZHANG X B, et al. Zhuyi Pills regulate p53/SLC7A11 signaling pathway-mediated oxidative damage and ferroptosis to treat atherosclerosis [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2024, 49(15): 4118–4127.
- [16] MEYRELLES S S, PEOTTA V A, PEREIRA T M C, et al. Endothelial dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse: insights into the influence of diet, gender and aging [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 211.
- [17] 王淑琪, 李慧, 杨晓强, 等. 建立大鼠动脉粥样硬化模型的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(12): 45–48, 68.
- WANG S Q, LI H, YANG X Q, et al. Progress in the establishment of atherosclerosis models in rats [J]. *China Med Her*, 2020, 17(12): 45–48, 68.
- [18] 刘洋, 孙岳, 杨安宁, 等. 铁死亡参与高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化及 ox-LDL 诱导的泡沫细胞形成过程 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(5): 585–590.
- LIU Y, SUN Y, YANG A N, et al. Involvement of ferroptosis in atherosclerosis induced by high-fat diet in ApoE^{-/-} mouse and formation of ox-LDL-induced foam cell [J]. *J Pract Med*, 2021, 37(5): 585–590.
- [19] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2344–2348.
- HE X Y, WANG J Y, SONG N, et al. Effects and mechanism of Erchen decoction and Taohong Siwu decoction on the regulation of p53/SLC7A11 mediated oxidative damage and ferroptosis on atherosclerosis [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(5): 2344–2348.
- [20] 张杰. 清心解瘀方调控巨噬细胞铁死亡稳定动脉粥样硬化斑块的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2023.
- ZHANG J. Study on the mechanism of regulating macrophage ferroptosis and stabilizing atherosclerotic plaque [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2023.
- [21] 王莉莉. 动脉粥样硬化斑块泡沫细胞铁死亡对胞葬的影响及槲皮素的改善机制 [D]. 武汉: 华中科技大学; 2022.
- WANG L L. Effect of atherosclerotic plaque foam cell ferroptosis on cell burial and the improvement mechanism of quercetin [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology; 2022.
- [22] 秦合伟, 孙孟艳, 王梦楠, 等. 黄芩甲苷控 Nrf2/HO-1/GPX4 通路抑制铁死亡改善 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(13): 3619–3626.
- QIN H W, SUN M Y, WANG M N, et al. Mechanism of astragaloside IV modulation of Nrf2/HO-1/GPX4 pathway to inhibit ferroptosis and ameliorate atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2024, 49(13): 3619–3626.
- [23] MARQUES V B, LEAL M A S, MAGESKI J C A, et al. Chronic iron overload intensifies atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice: Role of oxidative stress and endothelial dysfunction [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116702.
- [24] HU X, CAI X, MA R, et al. Iron-load exacerbates the severity of atherosclerosis via inducing inflammation and enhancing the glycolysis in macrophages [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18792–18800.
- [25] XIAO L, LUO G, LI H, et al. Dietary iron overload mitigates atherosclerosis in high-fat diet-fed apolipoprotein E knockout mice: role of dysregulated hepatic fatty acid metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(10): 159004.
- [26] DEMETZ E, TYMOSZUK P, HILBE R, et al. The haemochromatosis gene Hfe and Kupffer cells control LDL cholesterol homeostasis and impact on atherosclerosis development [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40): 3949–3959.
- [27] KIRK E A, HEINECKE J W, LEBOEUF R C. Iron overload diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(12): 1545–1553.
- [28] LUO G, XIANG L, XIAO L. Iron restriction alleviates atherosclerosis in ApoE KO mice: an iTRAQ proteomic analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15915.
- [29] KUO K L, HUNG S C, LEE T S, et al. Iron sucrose accelerates early atherogenesis by increasing superoxide production and upregulating adhesion molecules in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(11): 2596–2606.
- [30] YUAN W, ZHANG J, HUO R, et al. Intraperitoneal injection of human ferritin heavy chain attenuates the atherosclerotic process in APOE-knockout mice [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(7): 309.
- [31] 李昱. RSL3 干预 GPX4 促进巨噬细胞铁死亡对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学; 2023.
- LI Y. Effect of RSL3 on the stability of carotid atherosclerosis plaque by GPX4 promoting macrophage iron death [D]. Shanghai: Naval Medical University; 2023.
- [32] BAI T, LI M, LIU Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid

- peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 92–102.
- [33] PUYLAERT P, ROTH L, VAN PRAET M, et al. Effect of erythrophagocytosis-induced ferroptosis during angiogenesis in atherosclerotic plaques [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(4): 505–522.
- [34] CAI J, ZHANG M, LIU Y, et al. Iron accumulation in macrophages promotes the formation of foam cells and development of atherosclerosis [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 137.
- [35] FERNÁNDEZ-GARCÍA V, GONZÁLEZ-RAMOS S, AVENDAÑO-ORTIZ J, et al. NOD1 splenic activation confers ferroptosis protection and reduces macrophage recruitment under pro-atherogenic conditions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112769.
- [36] SHI J, YANG M M, YANG S, et al. MaiJiTong granule attenuates atherosclerosis by reducing ferroptosis via activating STAT6-mediated inhibition of DMT1 and SOCS1/p53 pathways in LDLR^{-/-} mice [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155489.
- [37] MALHOTRA R, WUNDERER F, BARNES H J, et al. Hepcidin deficiency protects against atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 178–187.
- [38] 王丽, 高金宁, 陈湘云, 等. STZ 诱导联合高脂喂养 LDLR^{-/-}小鼠糖尿病动脉粥样硬化模型的构建及评价 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(11): 985–993.
- WANG L, GAO J N, CHEN X Y, et al. Construction and evaluation of diabetic atherosclerosis model in LDLR^{-/-} mice induced by STZ and fed with high-fat diet [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(11): 985–993.
- [39] IFF J, WANG W, SAJIC T, et al. Differential proteomic analysis of STAT6 knockout mice reveals new regulatory function in liver lipid homeostasis [J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(10): 4511–4524.
- [40] 马贵萍, 陈冉, 肖稳康, 等. 基于 DJ-1/GPX4 通路探讨加味二至丸对动脉粥样硬化巨噬细胞铁死亡的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(4): 627–636.
- MA G P, CHEN R, XIAO W K, et al. Modified Erzhi pill inhibits ferroptosis of macrophages in atherosclerosis via DJ-1/GPX4 pathway [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2024, 40(4): 627–636.
- [41] COORNAERT I, BREYNAERT A, HERMANS N, et al. GPX4 overexpression does not alter atherosclerotic plaque development in ApoE knock-out mice [J]. *Vasc Biol*, 2024, 6(1): e230020.
- [42] CHEN S, GAO J J, LIU Y J, et al. The oxidized phospholipid PGPC impairs endothelial function by promoting endothelial cell ferroptosis via FABP3 [J]. *J Lipid Res*, 2024, 65(2): 100499.

[收稿日期] 2024-10-10