

铁死亡调控信号通路以及在相关疾病中的研究进展

张亮^{1,2}, 廖勇群³, 夏秦川³, 周诗侗⁴, 李小丽^{1,2}¹重庆医科大学药学院药理学系, 重庆 400016;²药物代谢研究重庆市重点实验室, 重庆 400016;³福安药业集团重庆博圣制药有限公司, 重庆 401221;⁴中国科学院大学重庆医院(重庆市人民医院)耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400014

摘要 铁死亡(ferroptosis)是具有铁依赖性的一种新的程序性细胞死亡方式。铁死亡的主要特征包括脂质活性氧积累、铁离子积累和脂质过氧化。铁死亡的主要机制和信号通路较为复杂,与胱氨酸/谷氨酸逆向转运体、谷胱甘肽过氧化物酶4、铁死亡抑制蛋白1、二氢乳清酸脱氢酶等密切相关。本文就现有铁死亡的调控机制进行整理,并对铁死亡与肿瘤、非酒精性脂肪肝、帕金森综合征和充血性心力衰竭等疾病的研究进展进行论述。

关键词 铁死亡;铁离子代谢;脂质过氧化;癌症;非酒精性脂肪肝

中图分类号: R967

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2022)02-0227-08

doi:10.12092/j.issn.1009-2501.2022.02.015

2021-09-01 收稿 2022-01-25 修回

重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyjmsxmX0223);重庆市人民医院医学科技创新基金面上项目(Y2020MSXM16)

张亮,男,硕士研究生,研究方向:抗炎药物药理学。

Tel: 023-68785161 E-mail: 1350204544@qq.com

李小丽,通信作者,女,副教授,硕士生导师,研究方向:抗炎与抗肿瘤药物药理学。

Tel: 023-68785161 E-mail: plum181181@126.com

周诗侗,共同通信作者,男,副主任医师,研究方向:铁死亡在疾病中的作用研究。

E-mail: 28114757@qq.com

细胞是生物体的基本结构和功能单位。细胞存活和细胞死亡对生命体的生长、发育、平衡和稳固至关重要。当前研究发现,细胞死亡有多种形式,包括坏死、自噬、凋亡、焦亡以及铁死亡(ferroptosis)等。铁死亡是一种新的细胞死亡形式,它不同于坏死、自噬、凋亡、焦亡,有其独特的形态学和生化特征(Tab.1)。铁死亡涉及多种代谢过程,如铁代谢、氨基酸代谢和脂质过氧化,该机制非常复杂。本文将从铁死亡的发现、调控通路及其在相关疾病发生发展中的作用进行综述,对其发展前景进行展望。

1 铁死亡的发现过程及特点

2008年,Stockwell团队^[1]通过高通量小分子筛选技术筛选抗癌药物时,发现了erastin和RSLs两种化合物诱导癌细胞死亡后并没有观察到凋亡小体的产生、自噬小体的形成以及Caspase家族的激活。同时,使用凋亡、坏死和自噬等抑制剂后不能逆转erastin和RSLs诱导的细胞死亡。2012年,Dixon等^[2]提出了一种在形态学、生物化学和遗传学上与细胞凋亡、坏死和自噬不同的细胞死亡方式,命名为铁死亡。在形态学上,铁死亡主要表现为线粒体萎缩,线粒体嵴减少或消失、线粒体膜密度增加、线粒体外膜破裂。在生化特征上,铁死亡主要表现为铁离子积累、ROS聚集以及脂质过氧化。

Tab.1 Comparison of five types of cell death

Type of cell death	Morphological features	Biochemical features	Immune features
Necroptosis	Cell swelling; cell membrane rupture; organelle enlargement	ATP levels drop; DAMPs are released, causing secondary inflammatory responses; activation of RIPK1, RIPK3, and MLKL	Pro-inflammatory
Autophagy	Cell membrane integrity; formation of doublemembraned; organelle degradation	Autophagosome formation	Anti-inflammatory
Apoptosis	Nucleus pyknosis and fragmentation; cell membrane integrity; formation of apoptotic bodies	DNA is degraded into 180-200 bp fragments; mitochondrial membrane potential decreases	Anti-inflammatory
Pyroptosis	Increased cell size, rupture of cell membrane; formation of pyroptotic bodies	Activates caspase and gasdermin; releases proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18	Pro-inflammatory
Ferroptosis	Mitochondrial cristae decrease or disappear; mitochondrial membrane density increases	Iron accumulation; ROS accumulation; lipid peroxidation	Pro-inflammatory

2 调控铁死亡的主要信号通路

2.1 抑制胱氨酸/谷氨酸逆向转运体 (system XC⁻) 诱导铁死亡 system XC⁻位于细胞膜上,主要由溶质载体家族3成员2(SLC3A2)和溶质载体家族7成员11(SLC7A11)组成^[3]。system XC⁻按1:1的比例转运氨基酸,泵入胞外的胱氨酸同时泵出胞内的谷氨酸。而摄入的胱氨酸在胞内经过酶促反应形成半胱氨酸。半胱氨酸在依赖ATP的半胱氨酸-谷氨酸连接酶的作用下合成 γ -谷氨酰半胱氨酸, γ -谷氨酰半胱氨酸经谷胱甘肽合成酶合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)。GSH是一个调控铁死亡的关键因子,可以清除自由基,也是人体内一种重要的抗氧化剂。因此,当抑制system XC⁻摄取胱氨酸,可以抑制GSH的合成,导致体内过氧化物积累,诱发铁死亡。

2.1.1 p53 通过抑制 system XC⁻介导铁死亡 p53是一种肿瘤抑制因子,通过下调system XC⁻的关键成分SLC7A11的表达,抑制半胱氨酸的摄取,从而增加细胞对铁死亡的敏感性,诱发铁死亡。同

时,Huang等^[4]发现,铁死亡诱导剂erastin可上调p53的表达,通过下调SLC7A11的表达进而抑制system XC⁻导致铁死亡。Le等^[5]发现p53可下调SLC7A11,抑制system XC⁻对胱氨酸的摄入,干扰GSH的合成诱发铁死亡。因此,p53基因通过system XC⁻参与铁死亡的调控。

2.1.2 Nrf2-Keap1 通过 system XC⁻诱导铁死亡在正常情况下,核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)相结合。在氧化应激条件下,Nrf2与Keap1分离,易位到细胞核,启动抗氧化反应元件的转录并产生多个抗氧化基因,包括SLC7A11,促进system XC⁻发挥抗氧化作用^[6]。Fan等^[7]发现,抑制Nrf2表达的癌细胞容易受到铁死亡诱导剂的影响,而Nrf2表达增加的癌细胞则通过上调system XC⁻抵抗铁死亡的发生和执行。同时,Gai等^[8]发现erastin和对乙酰氨基酚可协同抑制非小细胞肺癌中Nrf2的表达进而抑制system XC⁻,诱发铁死亡。因此,Nrf2通过调节

system XC 参与铁死亡的调控。

2.2 抑制 GPX4 诱导铁死亡 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是一种特殊的酶, 可通过 GSH 清除脂质过氧化物。研究发现脂质过氧化物的发生依赖于 GPX4 活性的缺失, GPX4 能特异性地抵抗铁死亡对细胞膜脂的过氧化。Park 等^[9]发现心肌梗死期间抑制 GPX4 会导致脂质过氧化物的积累, 从而导致心肌细胞发生铁死亡。Mja 等^[10]发现茄碱抑制 GPX4 的活性增加肝癌细胞中的脂质 ROS 水平诱导铁死亡。Hu 等^[11]发现 GPX4 可保护造血干细胞, 抑制脂质过氧化, 抑制铁死亡发生。因此, 抑制 GPX4 可以促进脂质过氧化物的积累, 诱发铁死亡。

此外, 硒代半胱氨酸是 GPX4 活性中心的氨基酸之一, 通过转运体-硒代半胱氨酸 tRNA 将其嵌入 GPX4, 维持 GPX4 的活性, 发挥清除脂质 ROS 的作用, 进而抑制铁死亡^[12]。因此, 硒元素的缺失会抑制 GPX4 活性, 诱发铁死亡。

2.3 铁“超载”诱导铁死亡 铁积累是铁死亡的关键因素之一, 铁摄入增加、外流减少或储存减少可导致铁“超载”从而促进铁死亡。

2.3.1 通过转铁蛋白受体 1 (TFR1) 增加铁摄取 研究发现, 细胞外的 Fe^{3+} 通过 TFR1 进入细胞中的核内体, 随后 Fe^{3+} 被还原为 Fe^{2+} , 增加细胞内铁的水平, 诱发铁死亡。Tang 等^[13]发现在缺血再灌注处理后的大鼠心脏中, 泛素特异性蛋白酶 7 可通过激活 p53/TFR1 途径, 增加铁摄取, 进而促进铁死亡。同时, Jiang 等^[14]发现长期高胰岛素血症通过 PI3K/IRP2 途径增加肝脏 TFR1, 从而诱导肝脏铁过载, 这可能是发生代谢异常铁过载综合征的主要原因之一。因此, TFR1 的上调可增加铁摄入, 导致铁“超载”从而促进铁死亡。

2.3.2 铁蛋白通过自噬降解, 减少铁储存 研究发现, 自噬可促进铁死亡^[15]。铁蛋白 (ferritin) 是细胞内主要的铁存储蛋白复合物, 包括铁蛋白轻多肽 1 (FTL1) 和铁蛋白重多肽 1 (FTH1) 两个亚基^[16]。过量的 Fe^{2+} 储存在 ferritin 中形成不稳定铁池。FTH1/FTL1 可通过自噬被降解, 从而释放出大量游离 Fe^{2+} , 增加细胞内铁的水平。Yang 等^[17]发现自噬能选择性降解核心生物钟蛋白 ARNTL, ARNTL 可抑制 EglN2 的转录, 从而介导缺氧诱导因子 HIF1- α 的下调来促进铁死亡。Hou

等^[18]发现, 敲除自噬相关基因 5 (Atg5) 和自噬相关基因 7 (Atg7) 可通过降低细胞内亚铁水平和脂质过氧化来抑制 erastin 诱导的铁死亡。同时, 敲除核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 可抑制铁蛋白降解和抑制铁死亡, 而过表达 NCOA4 会增加铁蛋白降解, 促进铁死亡。因此, 自噬可降解铁蛋白, 减少铁储存, 促进铁死亡。

2.3.3 限制铁外流 进入细胞的 Fe^{2+} 可通过二价金属转运蛋白 1 (DMT1)、铁蛋白的多泡体和外泌体, 将铁转运出细胞, 抑制 DMT1 或阻断多泡体和外泌体可限制铁外流, 增加细胞内铁水平^[19]。Wang 等^[20]发现口服携带 DMT1 siRNA 的生姜纳米颗粒的衍生脂质载体可减轻遗传性血色病小鼠模型中的铁负荷。此外, Turcu 等^[21]发现 DMT1 的抑制剂通过阻断溶酶体铁转运而选择性靶向癌症干细胞, 导致溶酶体铁的积累, 活性氧的产生并诱导铁死亡。因此, 靶向抑制 DMT1 可限制铁外流, 增加细胞内铁水平, 诱发铁死亡。

2.4 促进 ACSL4/LPCTA3/ALOX15 脂质代谢通路诱导铁死亡 铁死亡的主要特征是铁依赖的脂质过氧化物的积累。目前研究认为, 多聚不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 的积累是铁死亡的标志, 胞内 PUFA 的含量决定了铁死亡的发展程度^[22]。PUFA 的积累是一个复杂的过程, 抑制 GPX4 会导致 PUFA 和活性氧 (ROS) 的积累, 引起质膜完整性损伤和铁死亡。脂质过氧化的反应底物是脂肪酸, 脂肪酸包括多聚不饱和脂肪酸和单聚不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA), 而 PUFA 比 MUFA 更容易发生氧化^[23]。因此, 减少 MUFA 含量, 增加 PUFA 含量可促进脂质过氧化进程诱导铁死亡的进展。此外, 脂质过氧化的酶促反应中包含三个关键酶: 长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferases 3, LPCAT3)、花生四烯酸 15-脂氧合酶 (arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15)。其中, ACSL4 参与催化酯化游离的 PUFAs, 并在 LPCAT3 的帮助下被纳入膜磷脂。随后, ALOX15 参与膜磷脂的过氧化进程^[24]。因此, ACSL4/LPCTA3/ALOX15 通路可促进脂质过氧化诱导铁死亡。

2.5 抑制 NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路诱导铁死亡

NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路是平行与 GPX4 的另一条抗氧化通路。铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1), 之前被称为凋亡诱导因子线粒体 2, 是一个抵抗铁死亡的关键蛋白^[25]。在质膜中, FSP1 作为一种氧化还原酶, 可以将泛醌 (CoQ) 还原为二氢泛醌 (CoQH2), CoQH2 是一种捕获亲脂性自由基的抗氧化剂, 可以阻止脂质过氧化物的积累^[26]。因此, 抑制 NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路的表达可以诱导铁死亡。

2.6 阻断 GCH1/BH4/DHFR 通路诱导铁死亡

GCH1/BH4/DHFR 通路是另一条不依赖于 GPX4 的抗氧化通路^[27]。其中, 鸟苷三磷酸环水解酶 1 (GCH1) 是四氢生物喋呤 (BH4) 合成的限速酶, 而 BH4 是合成 CoQ 前体过程中的关键酶。此外, 二氢叶酸还原酶 (DHFR) 是 BH2 合成 BH4 途径中的关键酶。因此, GCH1/BH4/DHFR 通路的正常表达会促进 CoQ 的合成, 抑制脂质过氧化物的积累, 抵抗铁死亡。Soula 等^[28]发现, 阻断 DHFR 与抑制 GPX4 在基因或药理学上可协同诱发铁死亡。因此, GCH1/BH4/DHFR 通路是平行于 GPX4 的另一个抗氧化系统, 是抵抗铁死亡的关键通路。

2.7 抑制二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 通路诱导铁死亡 DHODH 是位于线粒体内膜中的黄素依赖酶, 可将二氢乳清酸氧化为乳清酸, 同时向 CoQ 提供电子, 使其被还原为 CoQH2, 抑制铁死亡的进展。Mao 等^[29]研究发现, 在 GPX4 低表达的细胞系中加入 DHODH 抑制剂布喹那 (BQR) 能够诱导铁死亡, 而在 GPX4 高表达的细胞系中加入 BQR 能够增加细胞对铁死亡诱导剂的敏感性。因此, DHODH 是独立于 GPX4 通路的一个铁死亡抑制因子, 抑制 DHODH 的表达可能是诱导铁死亡的新策略。

3 铁死亡在相关疾病中的研究进展

铁死亡是一把双刃剑, 既可以抑制也可促进疾病的进展。近年来, 在癌症治疗中, 传统疗法对治疗耐药性的肿瘤细胞效果不佳。研究发现多种肿瘤细胞对铁死亡诱导剂十分敏感, 铁死亡可以选择性地诱导肿瘤干细胞死亡, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 清除癌细胞。因此, 诱导铁死亡具有抗癌潜力。此外, 越来越多的证据

表明, 铁死亡与肝脏疾病、神经退行性疾病以及心血管疾病有关^[30-33]。铁死亡的发现有助于开发一种新的细胞保护策略, 即通过抑制铁死亡来保护肝脏疾病、神经退行性疾病和心脏疾病的细胞。因此, 合理诱导或抑制铁死亡可能对干预不同疾病的进展提供了新的治疗方向。

3.1 诱导铁死亡在疾病中的进展

3.1.1 肝癌 Wu 等^[34]发现铁死亡诱导剂索拉非尼通过抑制 system XC 的活性来诱发铁死亡, 阻断肿瘤新生血管的形成, 进而抑制肝癌细胞的增殖, 降低肝癌术后复发率。Sun 等^[35]发现静止素硫基氧化酶 1 通过抑制 Nrf2 的激活来增加肝癌细胞对索拉非尼诱导的铁死亡的敏感性。此外, 研究表明, 铁死亡诱导剂二氢青蒿素可降低肝癌细胞中 GSH 含量, 下调 GPX4 的蛋白水平, 增加 ROS 含量, 诱导铁死亡进而抑制肝癌细胞的增殖^[36]。因此, 药物诱导铁死亡干预肿瘤生长可能是治疗肝癌新的研究方向。

3.1.2 胰腺癌 Badgley 等^[37]研究发现胰腺癌细胞对半胱氨酸的浓度具有高度依赖性。胰腺癌细胞通过 system XC 泵入半胱氨酸, 合成 GSH 和辅酶 A, 抵抗铁死亡。同时, 在透射电镜下观察被剥夺半胱氨酸的癌细胞时发现线粒体变小, 双层膜密度增加以及线粒体嵴消失等铁死亡病理特征, 使用半胱氨酸酶耗竭半胱氨酸后可诱发铁死亡, 抑制胰腺癌细胞的增殖。同时, Du 等^[38]研究发现二氢青蒿素和顺铂通过积累细胞 ROS 水平, 诱发铁死亡, 协同抑制胰腺癌细胞的增殖。因此, 诱导铁死亡可能是胰腺癌的治疗策略之一。

3.1.3 肺癌 研究表明, 血清中较高的铁浓度和铁蛋白水平与肺癌发病率和死亡率成正相关^[39]。Guo 等^[40]发现, 铁死亡诱导剂 erastin 通过耗竭 GSH 和失活 GPX4, 诱发铁死亡, 与顺铂协同抑制肺癌细胞的增殖。同时, Wang 等^[41]发现干细胞因子 SOX2 可上调 SLC7A11 的表达, 进而增强肺癌细胞对铁死亡的抗性。相反, 敲低 SOX2 后, SLC7A11 下调, 细胞 GSH 水平显著降低, 铁死亡敏感度增加。Hu 等^[42]发现在 KARS 突变型肺腺癌患者中, SLC7A11 高度表达并与肿瘤的进展成正相关。敲除 SLC7A11 基因或抑制 SLC7A11 表达后, 可抑制胱氨酸的摄入和 GSH 的合成, 显著抑制 KARS 突变肿瘤细胞的增殖。因此, 铁死亡诱

导剂可用于肺癌的治疗,降低肺癌患者的复发率和病死率。

3.1.4 过敏性气道炎症 过敏性哮喘的主要特征是气道嗜酸性粒细胞浸润,气道炎症和黏液生成增加。Tang 等^[43]在卵清蛋白诱导的小鼠哮喘模型中观察到 SLC3A2 蛋白过表达,而针灸可显著下调 SLC3A2 蛋白表达。这表明针灸可能通过调节 SLC3A2 蛋白的表达进而干预铁死亡,抑制气道炎症,治疗哮喘。同时,Wu 等^[44]发现,铁死亡诱导剂 FINs 与地塞米松协同诱导嗜酸性粒细胞死亡,在体内缓解过敏性气道炎症,而抗氧化剂 GSH 和 N-乙酰半胱氨酸可以逆转这一过程。因此,诱导铁死亡可能是治疗过敏性气道炎症的有效策略。

3.2 抑制铁死亡在疾病中的进展

3.2.1 非酒精性脂肪肝 非酒精性脂肪肝病是指以肝脏脂质变性为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其引起的肝硬化和肝癌^[45]。Tsurusaki 等^[46]发现在胆碱缺乏、乙硫氨酸补充饮食的小鼠模型中,脂肪性肝炎发病时铁死亡先于凋亡发生,并且使用铁死亡抑制剂后可抑制肝细胞铁死亡,免疫细胞浸润和炎症反应。Yu 等^[47]研究发现在肝细胞特异性 Trf 敲除小鼠(Trf-LKO)模型中,喂食高铁饮食会增加铁死亡诱导的肝纤维化的发生率。同时,使用铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 治疗 Trf-LKO 小鼠可有效逆转由高膳食铁或四氯化碳注射诱导的肝纤维化。因此,肝转铁蛋白在维持肝功能方面发挥保护作用,可预防铁死亡诱导的肝纤维化。这些发现表明,抑制铁死亡可能是预防和治疗非酒精性脂肪肝的有效策略。

3.2.2 帕金森综合征 帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病。主要病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡,由此引起纹状体多巴胺含量显著性减少。Van 等^[32]发现 erastin 可诱导人类神经元前体细胞发生铁死亡,而使用铁螯合剂、Fer-1 衍生物可抑制铁死亡导致的多巴胺能神经元损伤。因此,铁死亡可能是多巴胺能神经元的重要细胞死亡途径之一。Zeng 等^[48]发现给与柠檬酸铁铵后 PD 细胞中 GPX4 显著下降,ROS 显著上升,进而诱发铁死亡导致神经元死亡,而给与铁螯合剂可以抑制铁死亡保护神经元。此外,Masaldan 等^[49]

发现帕金森病中铁的异常积累可能与铁调节蛋白的改变密切相关。在 PD 患者和 PD 动物模型中已经观察到 DMT1 和 TFR1 水平升高,这可能导致细胞铁稳态失衡,诱发铁死亡。综上所述,铁死亡抑制剂可能对帕金森病有效。

3.2.3 充血性心力衰竭 充血性心力衰竭是一种严重的心脏疾病,是各种心脏病发展到严重阶段以后的临床综合征。最新研究发现,铁死亡在心肌病,心肌梗塞和心力衰竭中起重要作用,铁死亡可作为各种心血管疾病的新型治疗靶点^[50]。Chen 等^[51]发现在心力衰竭的大鼠心肌细胞中,通过敲除 TLR4 和 NADPH 氧化酶 4 可以显著抑制铁死亡,改善左心室重构和心力衰竭,减少心肌细胞死亡。Fang 等^[52]发现缺乏 ferritin 的小鼠心肌细胞通过下调 SCL7A11 的表达,诱发铁死亡,损伤心肌细胞,进而加剧心力衰竭的发展。此外,Liu 等^[53]发现在心衰大鼠心肌细胞中,葛根素可显著阻断铁和 ROS 的积累,抑制铁死亡发挥抗心力衰竭的作用。因此,抑制铁死亡,从而防止心肌细胞死亡可能成为治疗心力衰竭的有效策略。

4 总结与展望

铁死亡是一种新发现的细胞死亡形式,表现为铁超载、脂质过氧化积累和活性氧蓄积。目前研究初步表明,诱导铁死亡具有抗癌潜力。临床可通过以下方法诱导铁死亡,清除癌细胞:外源性补充脂质促进肿瘤细胞脂质过氧化反应;抑制肿瘤细胞 GPX4 和 GSH 的表达;构建纳米药物递送系统补充过氧化氢和铁离子促进肿瘤细胞芬顿反应。

铁死亡不同于其他的细胞死亡形式,但这些不同的细胞死亡形式并不是相互独立的。各种形式的细胞死亡很可能相互连接,形成一个网络共同参与调控细胞死亡。研究发现^[54-55],铁死亡与凋亡密切相关且铁死亡与自噬、凋亡可协同促进癌细胞死亡。因此,未来仍需要进一步研究铁死亡与其他已知细胞死亡途径之间的关系及机制,这有助于相关疾病的治疗。此外,铁死亡抑制剂包含部分传统的 ROS 清除剂,但铁死亡抑制剂与传统的 ROS 清除剂相比,前者可阻断铁催化 ROS 的生成,激活氧化应激反应,诱导细胞死亡,后者只能清除细胞内积累的 ROS 且抑制铁死亡

的作用较弱,不能完全阻断细胞发生铁死亡。目前已发现多种类型的铁死亡诱导剂和抑制剂,但铁死亡调节剂普遍存在生物利用度低以及发生不良反应等缺点。因此,筛选对正常组织不良影响小、靶点特异性高的新型化疗药物以及传统中药对于铁死亡的发展至关重要。

综上所述,随着铁死亡研究的逐渐深入,针对铁死亡的靶向药物和新的药物靶点的研究对未来疾病的预防和治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245.
- [2] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [3] Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. *Elife*, 2014, 3: e02523.
- [4] Huang C, Yang M, Deng J, et al. Upregulation and activation of p53 by erastin? induced reactive oxygen species contribute to cytotoxic and cytostatic effects in A549 lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2363-2370.
- [5] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [6] Dong H, Qiang Z, Chai D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 12943-12959.
- [7] Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(8): e371.
- [8] Gai C, Yu M, Li Z, et al. Acetaminophen sensitizing erastin-induced ferroptosis via modulation of Nrf2/heme oxygenase-1 signaling pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3329-3339.
- [9] Park TJ, Park JH, Lee GS, 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.
- [10] Jin M, Shi C, Li T, et al. Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110282.
- [11] Hu Q, Zhang Y, Lou H, et al. GPX4 and vitamin E cooperatively protect hematopoietic stem and progenitor cells from lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 706.
- [12] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422, e21.
- [13] Tang LJ, Zhou YJ, Xiong XM, et al. Ubiquitin-specific protease 7 promotes ferroptosis via activation of the p53/TfR1 pathway in the rat hearts after ischemia/reperfusion [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 339-352.
- [14] Jiang X, Wang H, Shi W, et al. Hyperinsulinemia induces hepatic iron overload by increasing liver TFR1 via the PI3K/IRP2 pathway [J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 53(3): 381-392.
- [15] Zhou B, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100.
- [16] Chen P, Li FM, Zhou YF, et al. Effects of alpha-lipoic acid on expression of iron transport and storage proteins in BV-2 microglia cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(1): 1-5.
- [17] Yang M, Chen P, Liu J, et al. Clioquinol is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw2238.
- [18] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [19] Brown CW, Amante JJ, Chhoy P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export [J]. *Dev Cell*, 2019, 51(5): 575-586.
- [20] Wang X, Zhang M, Flores SRL, et al. Oral Gavage of ginger nanoparticle-derived lipid vectors carrying Dmt1 siRNA blunts iron loading in murine hereditary hemochromatosis [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(3): 493-506.
- [21] Turcu A L, Versini A, Khene N, et al. DMT1 inhibitors kill cancer stem cells by blocking lysosomal iron translocation [J]. *Chemistry*, 2020, 26(33): 7369-7373.
- [22] Ye Z, Liu W, Zhuo Q, et al. Ferroptosis: final destina-

- tion for cancer? [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12761.
- [23] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [24] 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.
- [25] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [26] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [27] Kraft VaN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP Cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [28] Soula M, Weber R A, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351-1360.
- [29] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [30] 陈翔, 温迪光, 游逾, 等. 铁死亡在索拉非尼治疗肝癌中的作用及机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35: 2316-2319.
- [31] 张飞宇, 阿迪拉·亚克普, 赵金明, 等. 铁死亡的发生机制及在肝脏疾病中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37: 1454-1458.
- [32] Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, et al. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 94: 169-178.
- [33] Wang Y, Kuang X, Yin Y, et al. Tongxinluo prevents chronic obstructive pulmonary disease complicated with atherosclerosis by inhibiting ferroptosis and protecting against pulmonary microvascular barrier dysfunction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112367.
- [34] Wu L, Zhou J, Zhou W, et al. Sorafenib blocks the activation of the HIF-2 α /VEGFA/EphA2 pathway, and inhibits the rapid growth of residual liver cancer following high-intensity focused ultrasound therapy in vivo [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 220: 153270.
- [35] Sun J, Zhou C, Zhao Y, et al. Quiescin sulfhydryl oxidase 1 promotes sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving EGFR endosomal trafficking and inhibiting NRF2 activation [J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101942.
- [36] 李艳纯, 周怡, 王鑫, 等. 二氢青蒿素通过诱导铁死亡抑制肝癌细胞生长 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, 35(12): 1361-1366.
- [37] Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85-89.
- [38] Du J, Wang X, Li Y, et al. DHA exhibits synergistic therapeutic efficacy with cisplatin to induce ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma via modulation of iron metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 705.
- [39] Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszynska M, et al. Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0208610.
- [40] Guo J, Xu B, Han Q, et al. Ferroptosis: A novel anti-tumor action for cisplatin [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 445-460.
- [41] Wang X, Chen Y, Wang X, et al. Stem cell factor SOX2 confers ferroptosis resistance in lung cancer via upregulation of SLC7A11 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5217-5229.
- [42] Hu K, Li K, Lv J, et al. Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1752-1766.
- [43] Tang W, Dong M, Teng F, et al. TMT-based quantitative proteomics reveals suppression of SLC3A2 and ATP1A3 expression contributes to the inhibitory role of acupuncture on airway inflammation in an OVA-induced mouse asthma model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111001.
- [44] Wu Y, Chen H, Xuan N, et al. Induction of ferroptosis-like cell death of eosinophils exerts synergistic effects with glucocorticoids in allergic airway inflammation [J]. *Thorax*, 2020, 75(11): 918-927.
- [45] Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl): S47-S64.
- [46] Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 449.
- [47] Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis [J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739.
- [48] Zeng X, An H, Yu F, et al. Benefits of iron chelators in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Neuro-*

- chem Res, 2021, 46(5): 1239-1251.
- [49] Masaldan S, Bush AI, Devos D, et al. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 221-233.
- [50] Wu X, Li Y, Zhang S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3052-3059.
- [51] Chen X, Xu S, Zhao C, et al. Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(1): 37-43.
- [52] 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.
- [53] Liu B, Zhao C, Li H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 233-240.
- [54] Chen S, Bu D, Zhu J, et al. Endogenous hydrogen sulfide regulates xCT stability through persulfidation of OTUB1 at cysteine 91 in colon cancer cells [J]. Neoplasia, 2021, 23(5): 461-472.
- [55] Huang A, Garraway LA, Ashworth A, et al. Synthetic lethality as an engine for cancer drug target discovery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 23-38.

Ferroptosis regulatory signaling pathway and its research progress in related diseases

ZHANG Liang^{1,2}, LIAO Yongqun³, XIA Qinchuan³, ZHOU Shitong⁴, LI Xiaoli^{1,2}

¹Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Chongqing Key Laboratory of Drug Metabolism, Chongqing 400016, China; ³Fuan Pharmaceutical Group Chongqing Bosen Pharmaceutical CO.LTD, Chongqing 401221, China; ⁴Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chongqing General Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400014, China

ABSTRACT Ferroptosis is an iron-dependent novel type of programmed cell death. The main features of ferroptosis include lipid reactive oxygen accumulation, iron accumulation and lipid peroxidation. The main mechanisms and signal pathways of ferroptosis are complex and closely related to cystine/glutamate antiporter system, glutathione peroxidase 4, ferroptosis suppressor protein 1, and dihydroorotate dehydrogenase. This review sum-

marizes the current regulatory mechanisms of ferroptosis and discusses the research progress of ferroptosis in tumors, non-alcoholic fatty liver disease, Parkinson's disease, and congestive heart failure.

KEYWORDS ferroptosis; iron metabolism; lipid peroxidation; cancer; non-alcoholic fatty liver disease