DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0453　　**文章编号** 1671-8852(2025)09-1211-07

类风湿关节炎中滑膜成纤维细胞铁死亡的分子机制研究进展

刘光华[1]　史栋梁[1,2]　王子华[3]　傅　文[3]　崔家康[2]
[1]河南中医药大学骨伤学院　河南　郑州　450046；
[2]河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院骨伤病诊疗中心　河南　郑州　450002；
[3]河南中医药大学第一附属医院风湿免疫科　河南　郑州　450014

摘要　铁死亡是一种以铁离子依赖和脂质过氧化物积累为主要特征的新型调节性细胞死亡。在类风湿关节炎(RA)疾病进程中，滑膜成纤维细胞在具有铁死亡典型特征的铁过载和氧化应激的滑膜微环境中却能大量活化增殖，侵袭骨和软骨并造成关节畸形和功能丧失，从而加剧类风湿关节炎的病程。近年来相关研究表明类风湿关节炎的滑膜微环境中存在保护滑膜成纤维细胞免于铁死亡的独特机制，本文将综述类风湿关节炎中滑膜成纤维细胞铁死亡相关的分子作用机制，以期为类风湿关节炎的治疗提供新策略。

关键词　铁死亡；类风湿关节炎；滑膜成纤维细胞；滑膜微环境
中图分类号　R392.3
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Research advances on the mechanism of ferroptosis in synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis

LIU Guanghua[1], SHI Dongliang[1,2], WANG Zihua[3], FU Wen[3], CUI Jiakang[2]
[1]School of Orthopedics and Trauma, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China;
[2]Dept. of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/Henan Provincial Hospital of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan, China;
[3]Dept. of Rheumatism and Immunology, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450014, Henan, China

Abstract

Ferroptosis, a novel form of regulated cell death, is characterized by its dependence on iron ions and the accumulation of lipid peroxides. In rheumatoid arthritis (RA), synovial fibroblasts inhabit an environment marked by iron overload and oxidative stress - two primary hallmarks of ferroptosis. Paradoxically, these fibroblasts demonstrate increased activation and proliferation, facilitating their invasion into bone and cartilage, which culminates in joint deformities, functional impairment, and exacerbation of RA symptoms. Recent studies have identified a unique mechanism within the synovial microenvironment of RA that protects synovial fibroblasts from undergoing ferroptosis. This review

课题来源：河南省自然科学基金(编号：232300420270)；河南省卫健委国家中医临床研究基地科研专项(编号：2021JDZX2079，2022JDZX105)；河南省中医药科学研究专项课题(编号：2023ZY2065，2024ZY3045)
作者简介：刘光华，男，2000—，医学硕士生，主要从事风湿骨病的发病机制及中医药治疗研究，E-mail：l17839954211@163.com
通信作者：史栋梁，男，1974—，副教授，副主任医师，硕士生导师，主要从事风湿骨病的发病机制及中医药治疗的研究，E-mail：shidongliang2000@163.com

critically evaluates the mechanisms associated with ferroptosis in synovial fibroblasts within the context of rheumatoid arthritis, aiming to advance novel therapeutic approaches for RA management.

Key Words Ferroptosis; Rheumatoid Arthritis; Synovial Fibroblast; Synovial Microenvironment

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种以滑膜炎症、滑膜细胞增生、骨与软骨破坏、关节畸形为主要特征的慢性进行性自身免疫病[1-2]。RA在任何年龄阶段均可发病,在全球范围内发病率高,每1 000人中约有5人患有RA[1,3]。RA致残率高、病程反复漫长,给患者的生理和心理带来严重的损害,给社会造成大量劳动力损失和沉重的经济负担[4-5]。目前,RA的发病机制尚未完全阐明,寻找其具体的发病机制对临床治疗至关重要[1,6]。滑膜成纤维细胞是关节滑膜部位的重要细胞成分,在RA滑膜免疫微环境中,类风湿关节炎滑膜成纤维细胞(rheumatoid arthritis synovial fibroblast,RASF)呈"肿瘤样"异常增殖活化,导致滑膜衬里层增厚,继而向血管翳转化[7],同时大量促炎性细胞因子分泌,加剧RA关节滑膜炎、骨破坏的发生和发展[8]。

铁死亡(ferroptosis)是2012年由DIXON等[9]提出的一种新型程序性细胞死亡方式,其主要特征为铁离子和活性氧(reactive oxygen species,ROS)依赖且伴有致死性高的脂质过氧化物积累。在RA进程中,RASF处于高ROS水平和铁过载的滑膜微环境之中[10],但RASF却能够抵抗氧化应激并异常地增殖活化[11]。越来越多的研究表明该现象可能和RASF中铁死亡途径被抑制有关。阐明RASF中铁死亡相关的保护机制十分必要,这有助于靶向调控RASF发生细胞死亡,进而缓解RA疾病的发生与发展进程。本文将综述RA疾病进程中RASF铁死亡的相关分子作用机制,以期对RA的临床诊治提供新的思路和方向。

1 铁死亡的概念和特征

铁死亡是一种在形态和机制上不同于坏死、凋亡、焦亡等细胞死亡方式的新型调节性细胞死亡,其主要特征为铁离子依赖以及脂质过氧化物积累[9,12]。形态上,发生铁死亡的细胞主要表现为线粒体体积减小、双层膜密度增加,线粒体嵴减少甚至消失。但其细胞膜保持完整,细胞核大小正常,染色质没有浓缩[9,13];生化水平上,细胞内谷胱甘肽(glutathione,GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)等抗氧化剂对脂质过氧化物的还原能力低于脂质ROS等氧化剂氧化生成脂质过氧化物的能力,进而产生过量的脂质过氧化物堆积,最终导致铁死亡发生[13-14];从遗传学角度看,铁死亡是多基因调控的生物学过程,其中铁稳态和脂质过氧化代谢相关基因的遗传变异与之密切相关[15]。研究[16]表明,铁死亡在不同的生理和病理过程中发挥积极或消极的作用,调控多种疾病发生、发展和表型转变。最近研究[17-19]发现,铁死亡在RA等自身免疫性疾病和炎症性疾病中起重要的调节作用,因此有望通过调控铁死亡来治疗RA。

2 铁死亡的发生机制

2.1 铁代谢异常 铁元素参与氧气运输、蛋白酶活性调节、能量代谢等多种生命活动,是机体必不可少的一种微量元素[20]。铁代谢异常引起的铁过载是铁死亡的主要特征之一。细胞通过铁离子输入、输出和储存来维持铁代谢平衡,但人体摄入的铁元素主要是Fe^{3+},Fe^{3+}不能直接被细胞吸收,要与血清中的转铁蛋白结合后才能被细胞膜上的转铁蛋白受体1(transferrin receptor,TFR1)识别并吸收到内体[21]。在内体,Fe^{3+}被金属还原酶(STEAP3)还原为Fe^{2+},然后Fe^{2+}通过溶质载体家族11成员2(solute carrier family 11 member 2,SLC11A2)从内体进入细胞质中的不稳定铁池(labile iron pool,LIP),过量的Fe^{2+}被多聚胞嘧啶结合蛋白1/2(PCBP1/2)转移并储存在铁蛋白中[22-23]。同时,核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4,NCOA4)可介导铁蛋白的自噬降解并将储存在铁蛋白中的结合铁释放到LIP中[24]。LIP中的Fe^{2+}发生芬顿反应产生大量的ROS和氧化磷脂等物质上的多不饱和脂肪酸(PUFA),最终导致铁死亡的发生[25]。同时,Fe^{2+}作为一种调节与脂质过氧化相关的酶活性的辅助因子,在氧化应激中发挥着复杂的作用[21]。铁的输出是通过铁输出蛋白来完成的,Fe^{2+}被血浆铜蓝蛋白等亚铁氧化酶氧化为Fe^{3+},细胞通过SLC40A1可以将Fe^{3+}转移到胞外维持铁稳态平衡。阻断细胞膜上的铁释放途径会增加细胞对铁死亡的敏感程度[26]。

2.2　抗氧化剂系统失活　胱氨酸/谷氨酸转运蛋白反向转运蛋白（cystine/glutamate antiporter，System Xc^-）由轻链亚基 SLC7A11 和重链亚基 SLC3A2 两个核心部分组成。System Xc^-可以将胞外的胱氨酸转运到胞内，同时将胞内的谷氨酸转移到胞外[27]。在细胞内，胱氨酸被迅速还原为半胱氨酸。半胱氨酸、谷氨酸、甘氨酸是合成 GSH 的前体。在抗氧化剂 GSH 的存在下，GPX4 可以抑制 ROS 形成和脂质过氧化，同时 GPX4 可以消除脂质中的氢过氧化物，使细胞免于铁死亡[28]。相反，小分子化合物（例如 Erastin）或药物（例如柳氮磺胺嘧啶、索拉菲尼）以及谷氨酸对 SLC7A11 活性的抑制将导致 GSH 耗竭，进而导致 GPX4 失活和铁死亡发生[29-30]。SLC7A11 的活性与多种因素相关，如 SLC7A11 蛋白和苄氯素 1（beclin 1，BECN1）蛋白间的相互作用；NFE2L2、TP53、BAP1 等基因的表达；以及 OTUB1 蛋白质稳定化[31]。此外，RSL3、ML162、ML210、FIN56、FINO2 等物质也可以直接或间接抑制 GPX4 的活性[21]。总之，对 System Xc^-抗氧化系统的抑制是诱导铁死亡最关键的上游机制之一。

此外，除 System Xc^-/GSH/GPX4 系统外，细胞内还有一些其他的方式抵抗铁死亡。铁死亡抑制蛋白 1（ferroptosis suppressor protein 1，FSP1）具有将辅酶 Q（coenzyme Q，CoQ）还原为泛醇（ubiquinol，$CoQH_2$）的能力，$CoQH_2$可以捕获细胞内的自由基并且作为抗氧化剂抑制铁死亡。此外，FSP1 还可以将维生素 K 还原为对苯二酚，从而捕获自由基，抑制铁死亡[32]；线粒体二氢乳清脱氢酶（dihydroorotate dehydrogenase，DHODH）也能够将线粒体内膜中的 CoQ 还原为 $CoQH_2$，从而抵抗铁死亡[33]；鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate，GTP）在 GTP 环水解酶（GTP cyclohydrolase 1，GCH1）介导的限速反应中合成四氢生物蝶呤（tetrahydrobiopterin，BH4），BH4 一方面作为抗氧化剂能捕获自由基，另一方面能将 CoQ 还原为 $CoQH_2$阻止铁死亡发生[34]。

综上，细胞中的抗氧化剂系统主要有 System Xc^-/GSH/GPX4、FSP1/$CoQH_2$、DHODH/$CoQH_2$和 GCH1/BH4 系统。抗氧化剂系统具有拮抗脂质过氧化、抑制铁死亡的作用，因此抗氧化剂系统失活是铁死亡发生的主要原因之一，而抗氧化剂系统的高度激活能够保护细胞免于铁死亡。目前，System Xc^-/GSH/GPX4 系统的作用机制已较为清晰，其余三条通路的具体机制还有待进一步研究。

2.3　脂质过氧化　脂质过氧化是铁死亡发生的直接因素，细胞中脂质的来源、类型和功能各不相同，对氧化应激敏感性也不相同，因此在铁死亡的过程中发挥不同的作用。其中 PUFA 是铁死亡发生的必需元素之一，单不饱和脂肪酸（MUFA）则可以通过置换 PUFA 抑制细胞铁死亡。PUFA 非常容易被 ROS 氧化，进而导致脂质双分子层的破坏和膜功能的异常[35]。细胞中游离的 PUFA 必须先酰化为膜磷脂，再氧化后才能传递铁死亡信号。游离的 PUFA 被酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）水解后产生 PUFAs-CoA，而后 PUFAs-CoA 被脂质重塑酶溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3，LPCAT3）催化生成多不饱和脂肪酸磷脂（PUFA-PLs）。最后，PUFA-PLs 在铁离子介导的芬顿反应和花生四烯酸脂氧合酶（ALOX）的酶促反应催化作用下过氧化并导致铁死亡[12,21,31]。铁死亡发生的生理学机制见图 1。

3　RA 患者的滑膜微环境

滑膜微环境是由基质细胞、细胞外基质分子和其他组织常驻细胞共同组成的一种动态生长环境。RA 患者的滑膜微环境会随着疾病进展而改变，主要表现为滑膜增生和炎症细胞浸润[36]。在 RA 的滑膜中，RASF 暴露于信号传导可溶性因子中并异常增殖，通过过度产生基质金属蛋白酶破坏关节软骨和富含胶原蛋白的结构[8]。RASF 还能与巨噬细胞、血管内皮细胞等相互作用并分泌细胞因子、趋化因子和促血管生成因子以促进血管生成和免疫细胞的增殖和存活，进而促进滑膜炎症发展[37]。研究[38]表明，RA 患者滑膜微环境中存在铁大量蓄积和脂质过氧化的现象，并且铁蓄积与脂质过氧化程度和 RA 患者的疾病活动度呈正相关。铁蓄积和脂质过氧化是铁死亡的主要特征，RASF 在铁死亡的典型环境中反而大量增殖，这表明 RASF 中存在保护细胞免于铁死亡的机制。探寻并抑制 RASF 中铁死亡的保护机制能够促进 RASF 发生铁死亡，进而缓解 RA 患者的疾病进程。

4　RASF 中铁死亡的保护机制

4.1　TNF-α/NF-κB 通路的激活　在 RA 疾病进程中，肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）是主要的促炎因子，其主要来源于滑膜巨噬细胞，并

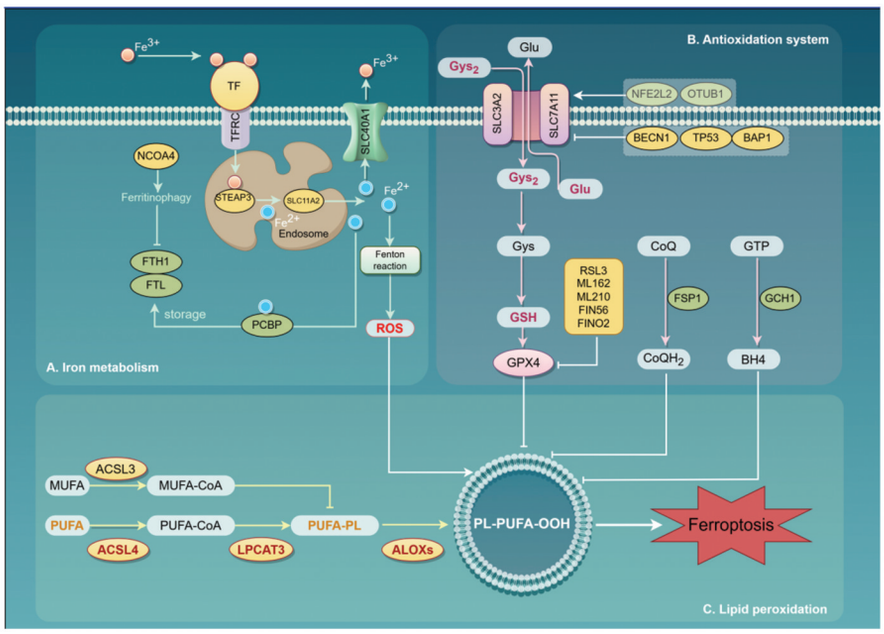


图1 铁死亡的生物学机制

能够增强RASF的活化[39]。最新研究[40]发现，TNF-α在一定程度上具有保护RASF抵抗低剂量铁死亡诱导剂IKE/RSL3诱导的铁死亡的能力，但高剂量IKE/RSL3仍能诱导RASF发生铁死亡；并且这种保护作用能够被TNF-α拮抗剂阿达木单抗逆转，这是由于TNF-α能够激活下游关键蛋白核因子κB(nuclear factor kappa-B，NF-κB)。TNF-α/NF-κB通路的激活能够增加蛋白SLC7A11的表达来增加RASF对胱氨酸的摄取和胞内GSH水平，进而发挥抵抗铁死亡的作用[38]；通过抑制NF-κB活化能够下调RASF胞内SLC7A11蛋白的表达以及GSH生成，从而抑制TNF-α调控的铁死亡抵抗以及脂质ROS的积聚。

综上所述，TNF-α/NF-κB通路通过增强抗氧化剂系统SLC7A11/GSH/GPX4的抗氧化能力保护RASF抵抗铁死亡，高剂量铁死亡诱导剂、TNF-α拮抗剂和NF-κB抑制剂能拮抗这种保护能力，诱导RASF发生铁死亡，从而改善RA疾病进程。

4.2 Semaphorin 5A水平上调 神经轴突导向分子Semaphorin 5A与细胞迁移、肿瘤生长和免疫应答等病理生理学现象密切相关。在RA患者滑膜中，滑膜巨噬细胞分泌的Semaphorin 5A显著升高，且Semaphorin 5A的水平与疾病活动度呈显著正相关[41]。研究[42]表明，滑膜巨噬细胞和RASF之间存在信号窜扰，Semaphorin 5A能与RASF上的受体神经丛蛋白结合并激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B，AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin，mTOR)信号通路。与肿瘤细胞类似[43]，RASF中mTOR信号通路的激活能够促进其下游分子真核翻译起始因子4E结合蛋白1(4E-binding protein 1，4E-BP1)磷酸化来增加抗氧化剂GPX4的蛋白质翻译。另外，mTOR还能够激活下游通路固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1，SREBP1)/硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1，SCD1)，SCD1的激活能促进细胞生成更多的MUFA从而抑制铁死亡的发生。Semaphorin 5A能够通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路保护RASF免于铁死亡并促进其增殖活化，因此抑制Semaphorin 5A的水平能为RA患者的治疗提供理论支持。

4.3 甘氨酸水平降低 甘氨酸是一种多功能氨基酸，具有抗炎和抗氧化等保护作用。甘氨酸参与一碳代谢过程，一碳代谢通过介导叶酸循环和甲硫氨酸循环以调节DNA甲基化[44]。最新研究[45-46]表明，RASF中存在着甘氨酸浓度降低、甲基供体S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine，SAM)减少和RASF中铁死亡相关基因*GPX4*启动子低甲基化的情况，研究人员发现用甘氨酸处理RASF后SAM的水平增加，用甘氨酸或SAM处理RASF后GPX4蛋白表达减少，在进一步进行甲基化特异性PCR测序后发现甘氨酸或SAM处理后RASF中*GPX4*启动子区域的较高甲基化，证明了RASF中甘氨酸水平的降低抑制了SAM的水平和*GPX4*启动子甲基

化[47]。此外，甘氨酸可以通过抑制铁蛋白重链 1（FTH1）的表达释放出大量的 Fe^{2+} 来增强铁死亡，而 RASF 中甘氨酸水平的降低则增强了蛋白 FTH1 的表达保护 RASF 免于铁死亡。综上所述，RASF 中甘氨酸水平降低抑制基因 *GPX4* 启动子甲基化并增强了蛋白 GPX4 及 FTH1 表达，使用甘氨酸干预 RASF 可以诱导其发生铁死亡，为甘氨酸治疗 RA 患者提供理论依据。

4.4　ENO1 蛋白的高表达　乌头酸酶 1（aconitase 1，ACO1）与细胞内的铁代谢密切相关，ACO1 通过增强编码 TFR1 的 mRNA 稳定性和抑制编码 FTH1 的 mRNA 翻译提高 LIP 中 Fe^{2+} 的水平促进铁死亡发生[48]。烯醇酶 1（enolase 1，ENO1）作为一种 RNA 结合蛋白，能够加速编码 ACO1 的 mRNA 衰变从而抑制细胞中 ACO1 的水平，ACO1 的减少又抑制了 TFR1 的水平并增加 FTH1 的水平，进而减少了 LIP 中 Fe^{2+} 的含量，保护细胞免于铁死亡[49]。ENO1 在 RASF 中具有高表达的特征，并通过激活 ENO1-ACO1 轴减少了 RASF 中的铁死亡。因此，通过靶向敲除 *ENO1* 基因或抑制 ENO1 蛋白的表达以诱导 RASF 发生铁死亡可能成为一种治疗 RA 的新型策略。

4.5　SLC2A3 表达水平显著上升　葡萄糖是细胞生命活动所必需的营养物质，也是细胞增殖的主要能量来源。SLC2A3 对葡萄糖具有高亲和力，能够介导跨质膜的葡萄糖转运，是一种细胞中的葡萄糖转运蛋白。近年来研究[50]表明，糖酵解等细胞能量代谢活动参与了关键性铁死亡标志物的调节，从而发挥抑制铁死亡的作用。mTOR 诱导的糖酵解由缺氧诱导因子 1α（hypoxia-inducible factor 1-alpha，HIF-1α）激活并由糖酵解酶介导。在 RASF 中，SLC2A3 表达水平增高，过表达的 SLC2A3 能够激活 PI3K/AKT/mTOR/HIF-1α 信号通路从而激活 RASF 中的糖酵解过程，该过程消耗大量葡萄糖，以满足其对能量和生物合成原料的需求，RASF 在此过程中得以大量生长增殖[51]。此外，PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活能够通过抑制其下游分子 4E-BP1 来促进 GPX4 的蛋白翻译过程[43]，保护 RASF 在缺氧和氧化应激的滑膜微环境中免于铁死亡。铁死亡诱导剂 RSL3 一方面可以抑制 GPX4 的活化，另一方面能够抑制 SLC2A3 表达从而抑制 RASF 的糖酵解过程以诱导 RASF 发生铁死亡，为 RA 的治疗提供新策略。RASF 中铁死亡的保护机制见图 2。

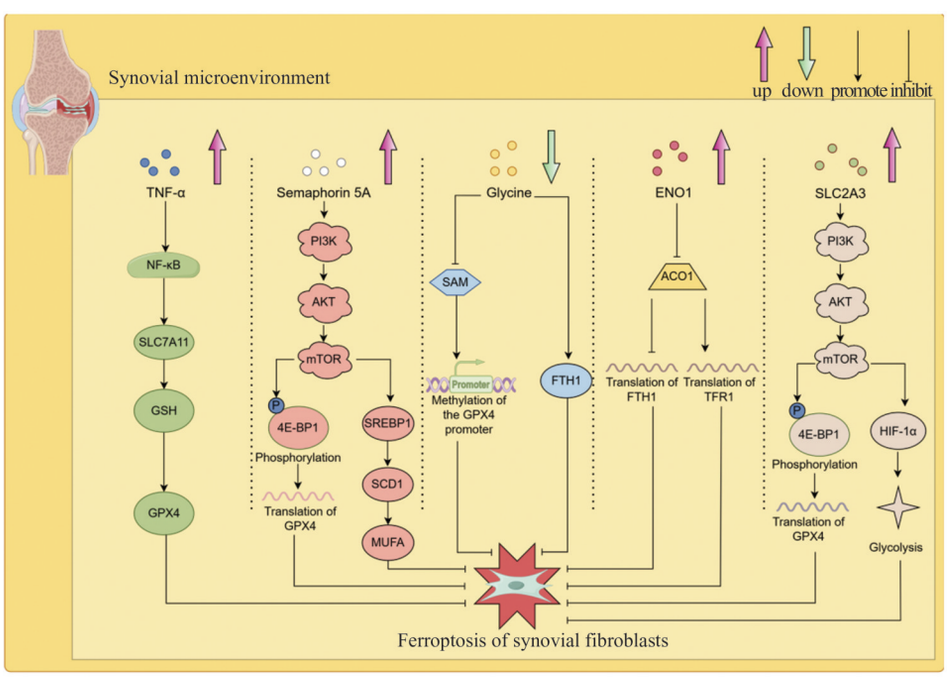


图 2　RASF 中铁死亡的保护机制

5　小结与展望

综上所述，RASF 中存在一些抵抗铁死亡的保护机制，使得 RASF 虽处于具有铁死亡典型特征的铁过载和氧化应激的滑膜微环境中，却如肿瘤细胞样异常增殖活化，侵袭骨和软骨，进而导致关节畸形和功能丧失，促进 RA 疾病的进程。探寻并阻断 RASF 中的铁死亡保护机制以诱导 RASF 发生铁死

亡是一种RA新型治疗手段。近些年研究发现滑膜微环境中存在TNF-α水平的上升、Semaphorin 5A水平显著升高、甘氨酸水平降低、ENO1蛋白高表达、SLC2A3表达水平上升等现象,这些因素通过激活不同的信号通路使RASF在滑膜微环境中具有抵抗铁死亡的独特能力。特异性拮抗这些RASF中的保护因素或阻断其相应的信号通路能够诱导RASF发生铁死亡,进而改善RA疾病进程。然而,目前国内外学者对于RASF铁死亡相关保护机制研究尚处于起步阶段,且大部分研究均为动物实验和体外实验,与临床实际诊疗可能仍有一定差异。因此需继续进行更深入的研究,为RA的临床治疗提供更科学的理论依据。

参考文献

[1] SMITH M H, BERMAN J R. What is rheumatoid arthritis?[J]. JAMA, 2022, 327(12): 1194.

[2] MAEDA K, YOSHIDA K, NISHIZAWA T, et al. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis: Molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2871.

[3] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.

[4] HONG J E, LEE C G, HWANG S, et al. Pulsed electromagnetic field (PEMF) treatment ameliorates murine model of collagen-induced arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1137.

[5] BROCK J, BASU N, SCHLACHETZKI J C M, et al. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023, 19(12): 790-804.

[6] GU J J, SU C Y, HUANG F, et al. Past, present and future: The relationship between circular RNA and immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 894707.

[7] LIN L, ZHU S L, HUANG H Y, et al. Chemically modified small interfering RNA targeting Hedgehog signaling pathway for rheumatoid arthritis therapy[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 31: 88-104.

[8] NYGAARD G, FIRESTEIN G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(6): 316-333.

[9] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[10] PHULL A R, NASIR B, HAQ I U, et al. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 281: 121-136.

[11] BUSTAMANTE M F, GARCIA-CARBONELL R, WHISENANT K D, et al. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 110.

[12] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: Process and function[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(3): 369-379.

[13] LEI G, ZHUANG L, GAN B Y. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(7): 381-396.

[14] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[15] MISHCHENKO T, BALALAEVA I, GOROKHOVA A, et al. Which cell death modality wins the contest for photodynamic therapy of cancer?[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 455.

[16] GE C, ZHANG S, MU H, et al. Emerging mechanisms and disease implications of ferroptosis: Potential applications of natural products[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:774957.

[17] SHEN L, WANG X H, ZHAI C L, et al. Ferroptosis: A potential therapeutic target in autoimmune disease (Review)[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(2): 368.

[18] ZHAO T, YANG Q, XI Y, et al. Ferroptosis in rheumatoid arthritis: A potential therapeutic strategy[J]. Front Immunol, 2022, 13:779585.

[19] CHANG S, TANG M, ZHANG B, et al. Ferroptosis in inflammatory arthritis: A promising future[J]. Front Immunol, 2022, 13:955069.

[20] VAN SWELM R P L, WETZELS J F M, SWINKELS D W. The multifaceted role of iron in renal health and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(2): 77-98.

[21] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.

[22] BEHL T, MADAAN P, SEHGAL A, et al. Mechanistic insights expatiating the redox-active-metal-mediated neuronal degeneration in Parkinson′s disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 678.

[23] GUO S S, CHEN Y X, XUE X F, et al. TRIB2 desensitizes ferroptosis via βTrCP-mediated TFRC ubiquitiantion in liver cancer cells[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 196.

[24] WARD R J, DEXTER D T, CRICHTON R R. Iron, neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7267.

[25] KHORSANDI K, ESFAHANI H, GHAMSARI S K, et al. Targeting ferroptosis in melanoma: Cancer thera-

peutics[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 337.
[26] MA S, HENSON E S, CHEN Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(7): e2307.
[27] LEISCHNER C, MARONGIU L, PIOTROWSKY A, et al. Relevant membrane transport proteins as possible gatekeepers for effective pharmacological ascorbate treatment in cancer[J]. Antioxidants, 2023, 12(4): 916.
[28] LI J Y, LIU S Q, YAO R Q, et al. A novel insight into the fate of cardiomyocytes in ischemia-reperfusion injury: From iron metabolism to ferroptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 799499.
[29] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. Cell, 2014, 156(1-2):317-331.
[30] WU Y, LI Y, LV G, et al. Redox dyshomeostasis strategy for tumor therapy based on nanomaterials chemistry[J]. Chem Sci, 2022, 13(8):2202-2217.
[31] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. J Exp Med, 2021, 218(6): e20210518.
[32] XING N, DU Q Y, GUO S, et al. Ferroptosis in lung cancer: A novel pathway regulating cell death and a promising target for drug therapy[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 110.
[33] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. Nature, 2021, 593(7860): 586-590.
[34] KRAFT V A N, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling[J]. ACS Cent Sci, 2020, 6(1): 41-53.
[35] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(3): 165-176.
[36] CHENG C F, LIAO H J, WU C S. Tissue microenvironment dictates inflammation and disease activity in rheumatoid arthritis[J]. J Formos Med Assoc, 2022, 121(6): 1027-1033.
[37] CROFT A P, CAMPOS J, JANSEN K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis[J]. Nature, 2019, 570(7760): 246-251.
[38] WU J, FENG Z, CHEN L, et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 676.
[39] ANSARI M A, NADEEM A, ATTIA S M, et al. Rituximab exerts its anti-arthritic effects via inhibiting NF-κB/GM-CSF/iNOS signaling in B cells in a mouse model of collagen‐induced arthritis[J]. Heliyon, 2023, 9(6): e16673.
[40] TAK P P, FIRESTEIN G S. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases[J]. J Clin Invest, 2001, 107(1): 7-11.
[41] XIAO C P, LV C, SUN S Y, et al. TSP1 is the essential domain of SEMA5A involved in pannus formation in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2021, 60(12): 5833-5842.
[42] PAN G Q, ZHU Z, HUANG J, et al. Semaphorin 5A promotes gastric cancer invasion/metastasis via urokinase-type plasminogen activator/phosphoinositide 3‐kinase/protein kinase B[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(8): 2197-2204.
[43] CHENG Q, CHEN M, LIU M, et al. Semaphorin 5A suppresses ferroptosis through activation of PI3K-AKT-mTOR signaling in rheumatoid arthritis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7):608.
[44] DUCKER G S, RABINOWITZ J D. One‐carbon metabolism in health and disease[J]. Cell Metab, 2017, 25(1): 27-42.
[45] YANG X Y, ZHENG K D, LIN K, et al. Energy metabolism disorder as a contributing factor of rheumatoid arthritis: A comparative proteomic and metabolomic study [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132695.
[46] NÉMETH T, NAGY G, PAP T. Synovial fibroblasts as potential drug targets in rheumatoid arthritis, where do we stand and where shall we go?[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(8): 1055-1064.
[47] LING H Z, LI M, YANG C L, et al. Glycine increased ferroptosis via SAM-mediated GPX4 promoter methylation in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2022, 61(11): 4521-4534.
[48] TERZI E M, SVIDERSKIY V O, ALVAREZ S W, et al. Iron-sulfur cluster deficiency can be sensed by IRP2 and regulates iron homeostasis and sensitivity to ferroptosis independent of IRP1 and FBXL5[J]. Sci Adv, 2021, 7(22): eabg4302.
[49] HE X, ZHANG J Q, GONG M L, et al. Identification of potential ferroptosis-associated biomarkers in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1197275.
[50] YAO X M, LI W, FANG D, et al. Emerging roles of energy metabolism in ferroptosis regulation of tumor cells [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22):e2100997.
[51] XIANG J, CHEN H, LIN Z, et al. Identification and experimental validation of ferroptosis‐related gene SLC2A3 is involved in rheumatoid arthritis[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 943:175568.

（2024-06-15 收稿）
编辑　袁　靓