DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0368　　**文章编号** 1671-8852(2025)12-1661-08

铁死亡在视网膜疾病中的研究进展

张丹蕾　任　和　陈　震
武汉大学人民医院眼科中心　湖北　武汉　430060

摘要　铁死亡(Ferroptosis)是近期新发现的一种细胞调节性死亡(RCD),其特征为铁依赖性脂质过氧化物致命性积累。它在形态学和生化水平上与其他RCD明显不同。近期的报道表明,铁死亡与多种疾病有关,包括癌症、神经退行性病变、急性肾损伤等。铁死亡也被发现与眼部细胞有关,这会导致多种眼科疾病。在该综述中,概述了铁死亡的发生机制及其调控机制,并描述了其在视网膜疾病中的研究成果,包括年龄相关性黄斑变性、视网膜色素上皮变性、糖尿病视网膜病变、视网膜缺血再灌注等。

关键词　视网膜疾病;铁死亡;脂质过氧化;细胞调节性死亡
中图分类号　R77
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID):**

Research progress on ferroptosis in retinal diseases

ZHANG Danlei, REN He, CHEN Zhen
Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Ferroptosis, a recently unveiled form of regulated cell death (RCD), is characterized by a lethal, iron-dependent buildup of lipid peroxides. Distinguished by its unique morphological and biochemical features, ferroptosis has emerged as a potential contributor to various diseases, including cancer, neurodegenerative conditions, and acute kidney injury. Ferroptosis in ocular cells has also been found to lead to a variety of ocular diseases. In this review, we outline the mechanisms of ferroptosis and its regulation, and describe findings on ferroptosis in retinal diseases, including age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and retinal ischemia-reperfusion injury.

Key Words　Retinal Disease; Ferroptosis; Lipid Peroxide; Regulated Cell Death

细胞死亡在生物的正常发育、机体稳态维持等不同方面起到至关重要的作用,并与多种生物过程紧密结合[1]。细胞调节性死亡(regulated cell death, RCD)是生物体内普遍存在的细胞有序性死亡,主要包括细胞凋亡、细胞坏死、细胞焦亡、铁死亡以及与自噬相关的细胞死亡过程[2]。铁死亡是近年新发现的一种铁依赖性细胞程序性死亡方式。2012年,DIXON等人[3]首次在NRAS突变的癌细胞中报道了这种非凋亡形式的细胞死亡。2018年细胞死亡命名委员会(the Nomenclature Committee on Cell Death,NCCD)将其正式定义为一种由细胞内微环境的氧化扰动引发的RCD形式,受谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的组成控制,可被铁螯合剂和亲脂性抗氧化剂抑制[4]。已有许多研究表明,铁死亡与多种疾病有关相关,如癌症[5]、神经退行性病变[6]、急性肾损伤[7]等。随着对铁死亡的研究逐渐深入,越来越多的证据表明铁死亡可能与视网膜疾病密切相关,包括年龄相关性黄

作者简介:张丹蕾,女,1999—,医学硕士生,主要从事玻璃体视网膜疾病研究, E-mail: danlei_zhang@163.com
通信作者:陈震,男,1976—,医学博士,主任医师,硕士生导师,主要从事玻璃体视网膜疾病研究,E-mail: hchenzhen@163.com

斑变性(age-related macular degeneration,AMD)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa,RP)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)、视网膜缺血再灌注(retinal ischemia reperfusion injury,RIRI)等。本文总结了目前研究发现的铁死亡作用机制及其在视网膜相关疾病中作用的研究成果。

1 铁死亡概述

铁死亡是一种铁依赖性非凋亡形式的细胞死亡形式[8],与凋亡、坏死性凋亡等多种细胞死亡形式类似,其发生过程涉及到氧化应激及活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生,能够导致视网膜细胞的丧失与功能障碍,对视网膜组织造成氧化损伤,与视网膜疾病的病理进展紧密相关[9]。然而,铁死亡在形态学和生化特征上与其他细胞死亡方式存在显著差异。在形态学上,铁死亡的主要表现为线粒体皱缩及线粒体嵴数量减少,而不同于凋亡过程中典型的线粒体膜电位丧失和细胞色素C释放[3,10]。此外,铁死亡不会引起细胞膜的崩解或细胞核的显著形态变化,这与坏死性凋亡表现出的细胞膜破裂等现象截然不同[10]。在生化机制上,铁死亡的发生不依赖半胱天冬酶caspase的激活,而是涉及细胞内铁代谢紊乱与脂质过氧化物累积及抗氧化系统失衡之间的相互作用[11]。当铁驱动的氧化应激反应超出细胞抗氧化系统的缓冲能力时,脂质过氧化物将在细胞膜上大量累积,造成膜破裂,最终诱发细胞死亡(图1)[12]。

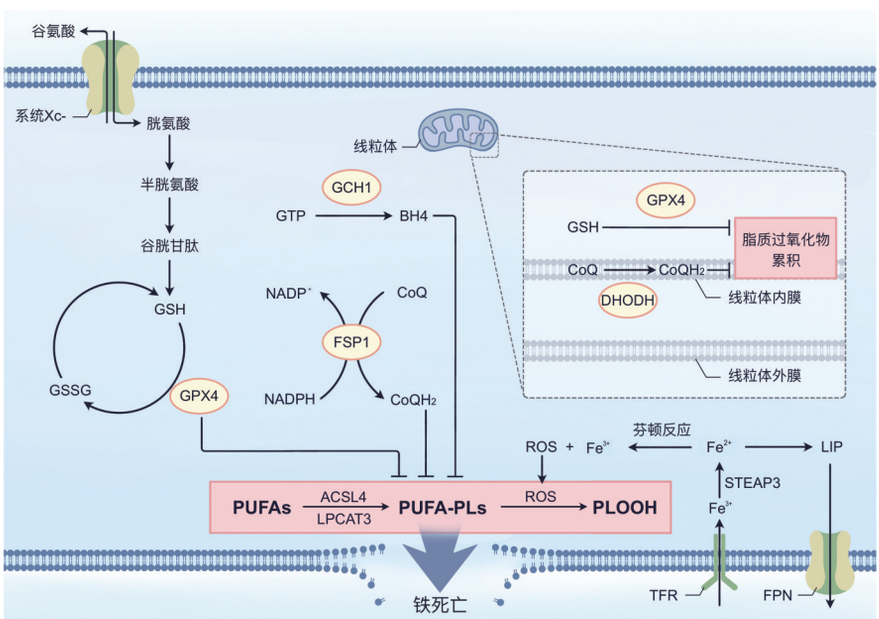


图1 铁死亡发生及调控机制

GSH:还原性谷胱甘肽;GSSG:氧化性谷胱甘肽;GPX4:谷胱甘肽过氧化物酶4;GCH1:GTP环化水解酶1;BH4:四氢生物蝶呤;NADPH:还原型辅酶Ⅱ;$NADP^+$:烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸,还原型辅酶Ⅱ的氧化形式;FSP1:铁死亡抑制蛋白1;CoQ:泛醌;CoQH2:二氢泛醌;DHODH:二氢乳清酸脱氢酶;PUFA:多不饱和脂肪酸;PUFA-PL:含多不饱和脂肪酸的磷脂;PLOOH:磷脂氢过氧化物;ACSL4:酰基辅酶A合成酶4;LPCAT3:溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3;ROS:活性氧;STEAP3:前列腺六次跨膜上皮抗原3;LIP:不稳定铁池;TFR:转铁蛋白受体;FPN:铁输出蛋白。

1.1 铁死亡的发生机制 铁死亡的特征为铁依赖性脂质过氧化物累积,其发生与脂质过氧化物累积、铁代谢失衡有关。脂质过氧化是铁死亡发生过程中的核心环节,其发生主要有酶促及非酶促两种方式[13]。酰基辅酶A(CoA)合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4,ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3,LPCAT3)是合成含有多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA)的磷脂(PUFA-containing phospholipid,PUFA-PL)的关键因子[14-15]。ACSL4催化细胞PUFAs与CoA结合生成PUFA-CoA,例如花生四烯酸-CoA或肾上腺酸-CoA等,然后LPCAT3将其酯化后与磷脂结合为PUFA-PL[14-16]。由于PUFA存在不稳定的双烯丙基,这些PUFA-PL极易被氧化[17]。非酶促反应生成脂质过氧化物主要与铁引

发的芬顿反应有关[13]。铁元素介导的非酶促芬顿反应是PUFA-PLs过氧化的主要途径，细胞内不稳定铁（Fe^{2+}）还原过氧化氢，生成Fe^{3+}、ROS，产物中的ROS进一步与胞膜中的PUFA反应，产生脂质过氧化物[17-18]。

铁代谢失衡是铁死亡发生过程中的另一重要部分。正常状态下，细胞外Fe^{3+}与转铁蛋白（transferrin，TRF）结合，然后被细胞膜上的转铁蛋白受体（transferrin receptor，TFR）识别并内吞到细胞中[19]。被TFR吸收后，STEAP3金属还原酶及溶质载体家族 11 成员 2（solute carrier family 11 member 2，SLC11A2）将Fe^{3+}还原为Fe^{2+}并释放到细胞质中，形成不稳定铁池（labile iron pool，LIP）。细胞内LIP可在细胞内被细胞活动利用、被铁储存蛋白结合，或被铁输出蛋白（ferroportin，FPN）转运至胞外[20]。

1.2　铁死亡的调节机制　目前研究[12]发现铁死亡调节系统主要有GPX4-GSH系统、GCH1-BH4系统、DHODH-CoQH2系统、FSP1-CoQH2系统，其中，GPX4-GSH系统被认为是铁死亡的主要调控机制。GPX4，是含硒GPX家族的第4位成员，具有不同亚细胞定位的亚型组成，即胞质GPX4、线粒体GPX4和核GPX4。GPX4分子质量约为19 kU，约由170个氨基酸组成，具有脂质过氧化物清除能力。还原性谷胱甘肽（glutathione，GSH）是GPX还原脂质过氧化物的辅助因子，半胱氨酸是其合成的限速前体[21]。胱氨酸通过细胞膜上的复合体系统Xc-胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白（包括转运亚基SLC7A11/xCT和调控亚基SLC3A2）转入细胞内后，在谷胱甘肽或硫氧还原酶Ⅱ的作用下还原为半胱氨酸，参与GSH合成[22]。GSH和胞质内GPX4协同，还原脂质过氧化物，从而抑制铁死亡发生[22]。

位于线粒体内的GPX4可以与线粒体内二氢乳清酸脱氢酶（dihydroorotate dehydrogenase，DHODH）协同抑制铁死亡，当GPX4急性失活时，由DHODH介导的线粒体定位防御系统可以补偿GPX4的损失，从而缓解线粒体脂质过氧化[23]。DHODH是位于线粒体内膜上的一种嘧啶合成酶，负责催化嘧啶核苷酸合成途径的第四步反应，即二氢乳清酸氧化为乳清酸[24]。同时DHODH使线粒体内膜中泛醌（coenzyme Q，CoQ）获得电子生成自由基捕获型抗氧化剂二氢泛醌（CoQH2），降低脂质过氧化[23]。

近期的研究表明，除了与GPX4相关的防御途径，细胞膜上的铁死亡抑制蛋白1（ferroptosis-suppressor-protein 1，FSP1）和GTP环化水解酶1（GTP cyclohydrolase 1，GCH1）也是铁死亡防御的关键因子。FSP1是NAD（P）H依赖的氧化还原酶，能够将CoQ还原为CoQH2，氧化阻剂CoQH2抑制脂质过氧化[25]。GCH1/BH4轴是GPX4抑制下的一种重要铁死亡防御途径[26]。GCH1激活能促进亲脂性抗氧化剂四氢生物蝶呤（tetrahydrobiopterin，BH4）表达，BH4是一氧化氮合酶3、烷基甘油单加氧酶、芳香族氨基酸羟化酶等多种生物合成酶的辅因子，能够特异性地减轻脂质过氧化[26-27]。

目前的研究发现在视网膜中，铁死亡及其调节途径主要影响了视网膜色素上皮（retinal pigment epithelium，RPE）细胞、神经节细胞（retinal ganglion cell，RGC）和感光细胞。RPE细胞在调节视网膜氧化应激中发挥着重要作用，能够吞噬富含PUFA的光感受器外节，因此RPE可能更容易受到氧化应激诱导的脂质过氧化的影响[28]。脂质代谢通路的异常和铁死亡调节通路GSH-GPx4轴、FSP1-CoQH2系统的失调加剧了RPE细胞的损伤[29-30]。此外，干扰铁稳态蛋白铁氧化酶铜蓝蛋白和亚铁氧化酶会破坏视网膜铁稳态，导致视网膜铁过载，从而引发RPE细胞铁死亡并促进视网膜退行性疾病的发展[31]。铁代谢紊乱在RGC和感光细胞的损伤中发挥了至关重要的作用。研究[32-34]表明，调节GSH的合成能够抑制RGC的铁死亡，而补充外源性GSH可以促进系统Xc-转运体亚基SLC7A11的表达，从而增强细胞的抗氧化能力，显著提高感光细胞的活力。这一效应可能通过激活GSH-GPx4轴通路来减少脂质过氧化物的累积，实现对细胞的保护。这些研究提示，铁死亡的调节机制，尤其是与RPE细胞、RGC和感光细胞相关的调控途径，可能成为干预视网膜细胞铁死亡的有效策略。

铁死亡反映了铁死亡的发生机制和铁死亡调控系统之间的对抗。铁死亡的发生机制包括PUFA-PL的合成及过氧化和铁代谢。铁死亡调控系统主要包括GPX4-GSH系统、GCH1-BH4系统、DHODH-CoQH2系统、FSP1-CoQH2系统。当促进铁死亡的细胞活动显著超过铁死亡调控系统提供的抗氧化能力时，细胞膜上脂质过氧化物的致命积累导致随后的膜破裂和铁死亡细胞死亡。ACSL4和LPCAT3介导PUFA-PL的合成，PUFA-PL容易发生过氧化，细胞膜上脂质过氧化物的过度积累则会引发铁死亡。Fe^{2+}启动芬顿反应，产生ROS，促进脂质过氧化。针对上述过程，有四种主

要调控系统保护细胞免遭铁死亡:GPX4-GSH系统通过GPX4和GSH协同清除脂质过氧化物;FSP1-CoQH2系统通过FSP1将CoQ还原为CoQH2,防止脂质过氧化;DHODH-CoQH2系统依赖线粒体内膜上的DHODH将CoQ还原为CoQH2,保护线粒体脂质;GCH1-BH4系统通过GCH1增加BH4的生成,特异性抑制脂质过氧化。

2 铁死亡与视网膜疾病

2.1 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种由于RPE和光感受器进行性变性的视网膜黄斑区疾病[35]。研究[36]表明视网膜铁积聚在AMD发病和进展中起到了关键作用,视网膜铁超负荷会加剧AMD。有文章[37]报道,与年轻人相比,老年人视网膜中的铁含量显著增加。AMD患者的眼球组织病理学也显示,其视网膜光感受器、RPE和Bruch膜、玻璃膜疣(drusen)中的铁水平较正常对照组均上升[36,38]。另外两项研究[39-40]观察到AMD患者视网膜中转铁蛋白和铁蛋白水平升高,这说明AMD的视网膜铁积累与铁调节蛋白表达水平改变有关。这些研究提示铁代谢紊乱引发的铁死亡可能是AMD发病的细胞损伤途径之一。铁死亡关键调控因子GPX4也在AMD疾病进展中起到重要作用。一项关于ARPE-19细胞的研究[41]显示,通过降低培养基中的谷氨酸、抑制谷氨酸转运或GSH合成降低细胞内GSH水平,会使ROS水平上升、GPX4表达下降,导致细胞死亡增加;而使用铁死亡抑制剂可以逆转这种细胞死亡。UETA等[42]发现GPX4光感受器特异性条件敲除小鼠中感光细胞中脂质过氧化物水平明显高于野生型小鼠。另一项研究[43]在GPX4敲除的大鼠视网膜前体细胞系R28中发现,使用脂质过氧化的标志物4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal,4-HNE)对N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)处理的细胞进行免疫染色,特异性敲低GPX4的细胞内脂质过氧化物明显高于对照组,导致NMDA处理的视网膜严重损伤。这些研究证明GPX4是维持视网膜细胞氧化稳态所必需的抗氧化酶,GPX4的表达降低导致过氧化物脂质的积累、细胞死亡增加。

2.2 视网膜色素变性 视网膜色素变性(RP)是一种由进行性光感受器细胞和RPE损伤引发的遗传性视网膜神经退行性疾病[44]。既往的研究[45]发现过量铁对视网膜有损害。亚铁(Fe^{2+})可以催化过氧化氢转化为羟基自由基,即ROS,对DNA、蛋白质和脂质造成氧化损伤。在常染色体隐性遗传RP动物模型rd10小鼠中铁代谢相关蛋白表达及视网膜铁含量均明显高于野生型小鼠,脂质过氧化标志物HNE染色示小鼠视网膜脂质过氧化水平上升,说明RP模型中存在视网膜铁代谢功能障碍,使铁过量累积,导致视网膜细胞脂质过氧化[46]。LIU等人[47]报道,氧化剂碘酸钠(sodium iodate,SI)增加ARPE-19细胞内的不稳定铁含量和ROS水平,同时降低其内还原性谷胱甘肽和半胱氨酸水平,使ARPE-19内脂质过氧化物增加,最终诱导细胞死亡。向细胞培养基内加入柠檬酸铁铵(ammonium ferric citrate,FAC)或血红素以提供外源性铁可以增强SI诱导的细胞死亡,而使用铁螯合剂去铁胺或铁死亡抑制剂ferrostatin-1可以改善SI诱导的细胞死亡。ROGERS[48]报道,向野生型小鼠玻璃体内注射硫酸亚铁($FeSO_4$)后,小鼠眼球HNE免疫荧光染色观察到光感受器染色明显,氧化应激指标血红素加氧酶1的表达增加,检测视网膜形态发现外核层(outer nuclear layer,ONL)变薄,同时M-锥视蛋白和S-锥视蛋白的mRNA水平下降。另一项研究[49]报道了类似结果,在小鼠玻璃体腔内注入Fe^{2+}后,检测到视网膜神经感觉层中多种氧化应激标记物的mRNA水平增加,免疫组化显示注入Fe^{2+}的小鼠视网膜HNE水平高于Fe^{3+}及生理盐水对照组,OCT下可见视网膜ONL明显变薄。最近的一项研究[50]还证实了FSP1-CoQ-NADH和GSH-GPX4通路参与SI诱导的人原代RPE细胞、ARPE-19细胞系和小鼠视网膜变性中的视网膜铁死亡,铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可通过FSP1-CoQ-NADH和GSH-GPX4通路显著缓解SI诱导的RPE细胞丢失、光感受器死亡和视网膜功能障碍。以上研究提示RP中存在铁代谢紊乱及脂质过氧化物增加,亚铁与光感受器细胞死亡存在联系。

2.3 糖尿病视网膜病变 糖尿病性视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的微血管并发症,也是目前导致视力丧失的主要原因之一[51-52]。目前的研究已证实,高糖可诱导RPE细胞及视网膜毛细血管内皮细胞(retinal capillary endothelial cells,RCEC)铁死亡。LIU等人[53]在糖尿病早期玻璃体中发现上调的细胞外胶质细胞成熟因子-β(Glia maturation factor-β,GMFB)可以降低ATP6V1A基因的表达,并破坏RPE细胞中的溶酶体功能,从而导致过度积累的ACSL4蛋白生成脂质物质,进一步诱导RPE细胞

铁死亡，最终损害视网膜的功能。此外，体外高糖培养的RPE细胞中，铁死亡抑制剂ferrostatin-1和ROS清除剂NAC可以降低细胞内脂质过氧化物、线粒体超氧化物、总铁、Fe^{2+}水平，减弱ARPE-19细胞中高葡萄糖诱导的细胞铁死亡[54]。ZHANG等[55]在人视网膜毛细血管内皮细胞（human retinal capillary endothelial cells，HRCEC）中发现，高糖处理可诱导HRCEC中TRIM46表达增加，其通过介导GPX4泛素化促进HRCEC铁死亡，加入铁死亡抑制剂后可以逆转高糖诱导的铁死亡。以上研究表明，铁死亡在高糖状态下对RPE细胞和RCEC的损伤中起着至关重要的作用。

2.4　视网膜缺血再灌注　视网膜缺血再灌注损伤（RIRI）是指缺血状态下的视网膜重新恢复血液灌注后，视网膜原有功能未能恢复、结构破坏加重，甚至出现不可逆视网膜损伤。尽管目前关于RIRI中铁死亡的研究较少，但铁死亡已被证实与机体其他各器官的缺血再灌注损伤密切相关，如脑[56]、心肌[57]、肾[58]缺血再灌注损伤等。LI等人[59]采用单细胞RNA测序评估了小鼠视网膜缺血再灌注模型的变化，发现缺血再灌注损伤后视锥双极细胞、视杆双极细胞、无长突细胞、RGC、大胶质细胞和管内皮细胞明显减少，铁死亡基因在感光细胞、RGC和神经胶质细胞中的表达上调，且靶向抑制铁死亡可延缓RGC死亡和神经炎症。另一项基于小鼠RIRI模型高通量测序的研究[60]发现与对照组相比，缺血RGCs中调节铁代谢相关基因的表达显著升高，导致缺血RGC中游离Fe^{2+}累积，且使用铁螯合剂去铁酮（deferiprone，DFP）治疗RIRI小鼠后，小鼠视网膜中活RGC的数量增加。这两项研究为铁死亡参与RIRI发病机制提供了有效证据，提示铁死亡在RIRI中起着重要作用。

3　铁死亡与视网膜疾病的治疗

随着铁死亡研究的进展，已有多种铁死亡靶向抑制剂被发现，如ferrostatin-1、liproxstatin-1、去铁胺（deferoxamine，DFO）、DFP等[61]。这些铁死亡抑制剂在视网膜变性中起保护作用。金属复合物锌-去铁胺（Zn/DFO）可以通过螯合不稳定铁，减少铁死亡损伤，向rd10小鼠腹腔注射Zn/DFO后，小鼠视网膜铁蛋白水平降低，铁蛋白分子内铁含量降低，进而减少视网膜的损伤变性[53]。低分子量铁螯合剂DFP处理ARPE-19细胞后，过氧化氢对细胞的毒性明显降低，且小鼠口服DFP后，短期内视网膜不稳定铁减少，长期给药后视网膜铁储存减少，降低小鼠视网膜的氧化应激，对视网膜变性提供显著的保护[62]。铁螯合剂BSIH、α-辛硫酸也被发现通过类似作用减少视网膜变性[63-64]。例如，TRF是一种天然的铁螯合剂，在视网膜变性大鼠玻璃体中注射转铁蛋白，转铁蛋白短时间内即可到达视网膜，通过避免视网膜中铁积累和氧化应激，从而起到保护视网膜的作用[65]。

通过靶向调控铁死亡调节系统，如GPX4-GSH轴，也可以通过抑制铁死亡保护视网膜。在氧化损伤诱导的视网膜变性模型中，GPX4双转基因小鼠光感受器中的GPX4表达增加使蛋白质羰基含量降低、减少感光细胞死亡，对视网膜具有强烈的保护作用[66]。在激光诱导的小鼠脉络膜新生血管形成（choroidal neovascularization，CNV）模型中发现，SLC7A11表达增加，体外实验验证发现过表达SLC7A11减少铁死亡诱导剂erastin或RSL3引发的细胞死亡，而应用SLC7A11抑制剂和敲低SLC7A11增加了脂质过氧化水平并降低了ARPE-19的细胞活性，表明SLC7A11通过保护RPE细胞免受铁死亡，在激光诱导的CNV模型中起着关键作用[67]。

靶向部分内源性化合物被发现可以有效缓解铁死亡导致的视网膜损伤。血红素氧化酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）被认为是氧化应激的可测量指标，它将细胞血红素氧化为一氧化碳、胆绿素和游离亚铁[68]。最近的研究[69]发现，HO-1敲低的ARPE-19细胞及使用HO-1抑制剂ZnPP腹腔注射的小鼠中，HO-1下调可以通过破坏铁离子积累与HO-1上调之间的恶性循环来抑制RPE铁死亡，最终缓解光感受器和RPE变性，保护视觉功能。

除此之外，许多天然化合物也通过调节铁死亡表现出治疗作用。银杏叶提取物及葛根素通过激活核因子-E2相关因子2信号通路减弱氧化应激、降低铁死亡水平[70-71]。丹参酸A通过调节ACSL4、GPX4、SLC7A11和铁代谢相关蛋白来缓解脂质过氧化并减少铁积累[72]。

4　总结和展望

铁死亡的发现为我们提供了新的细胞死亡模式认知，并为疾病机制研究和治疗策略的发展开辟了新的方向。在眼科领域，铁死亡与多种视网膜疾

病的发生和进展密切相关,尽管已有初步研究揭示了其潜在的病理机制,但具体的作用机制仍需进一步深入探索。因此,未来的研究应聚焦于明确铁死亡在不同视网膜疾病中的具体调控机制,尤其是识别参与铁死亡过程的关键分子和信号通路。此外,针对铁死亡的干预手段,铁螯合剂和铁死亡抑制剂在部分动物和细胞模型中显示了保护作用,但这些疗法在人体中的疗效仍未得到充分验证。后续的研究应进一步评估这些药物在临床中的安全性和有效性,并探讨其在视网膜疾病治疗中的潜力。铁死亡在视网膜疾病中未来的研究方向,其重点将转向精准靶向治疗,尤其是在干预铁代谢失衡和增强抗氧化防御系统方面,这些策略有望为临床治疗提供全新的突破方向。

参考文献

[1] CUI J, ZHAO S, LI Y, et al. Regulated cell death: Discovery, features and implications for neurodegenerative diseases [J]. Cell Commun Signal, 2021, 19(1): 120.

[2] HAJIBABAIE F, ABEDPOOR N, MOHAMADY-NEJAD P. Types of cell death from a molecular perspective [J]. Biology (Basel), 2023, 12(11): 1426.

[3] 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.

[4] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541.

[5] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. Cancer Cell, 2019, 35(6): 830-849.

[6] REICHERT C O, DE FREITAS F A, SAMPAIO-SILVA J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8765.

[7] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(12): 1180-1191.

[8] MORTENSEN M S, RUIZ J, WATTS J L. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis [J]. Cells, 2023, 12(5): 804.

[9] PENG J J, SONG W T, YAO F, et al. Involvement of regulated necrosis in blinding diseases: Focus on necroptosis and ferroptosis [J]. Exp Eye Res, 2020, 191: 107922.

[10] KETELUT-CARNEIRO N, FITZGERALD K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-oh my! The many ways a cell can die [J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167378.

[11] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death [J]. Cell, 2024, 187(2): 235-256.

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

[13] LIANG D, MINIKES A M, JIANG X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. Mol Cell, 2022, 82(12): 2215-2227.

[14] DIXON S J, WINTER G E, MUSAVI L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death [J]. ACS Chem Biol, 2015, 10(7): 1604-1609.

[15] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91-98.

[16] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 81-90.

[17] CONRAD M, PRATT D A. The chemical basis of ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(12): 1137-1147.

[18] GASCHLER M M, STOCKWELL B R. Lipid peroxidation in cell death [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(3): 419-425.

[19] GALY B, CONRAD M, MUCKENTHALER M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(2): 133-155.

[20] GANZ T. Cellular iron: Ferroportin is the only way out [J]. Cell Metab, 2005, 1(3): 155-157.

[21] AQUILANO K, BALDELLI S, CIRIOLO M R. Glutathione: New roles in redox signaling for an old antioxidant [J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 196.

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

[23] 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.

[24] BOUKALOVA S, HUBACKOVA S, MILOSEVIC M, et al. Dihydroorotate dehydrogenase in oxidative phosphorylation and cancer [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(6): 165759.

[25] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. Nature, 2019, 575(7784): 688-692.

[26] 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.
[27] 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.
[28] NEITELER A, PALAKKAN A A, GALLAGHER K M, et al. Oxidative stress and docosahexaenoic acid injury lead to increased necroptosis and ferroptosis in retinal pigment epithelium [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 21143.
[29] ZHAO T, GUO X, SUN Y. Iron accumulation and lipid peroxidation in the aging retina: Implication of ferroptosis in age-related macular degeneration [J]. Aging Dis, 2021, 12(2): 529-551.
[30] YANG M, TSUI M G, TSANG J K W, et al. Involvement of FSP1-CoQ(10)-NADH and GSH-GPx-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 468.
[31] HAHN P, QIAN Y, DENTCHEV T, et al. Disruption of ceruloplasmin and hephaestin in mice causes retinal iron overload and retinal degeneration with features of age-related macular degeneration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(38): 13850-13855.
[32] XU G, WANG J, ZHANG Y, et al. GGT1 suppresses the development of ferroptosis and autophagy in mouse retinal ganglion cell through targeting GCLC [J]. Eye Brain, 2023, 15: 139-151.
[33] HUANG X, ZHANG Y, JIANG Y, et al. Contribution of ferroptosis and SLC7A11 to light-induced photoreceptor degeneration [J]. Neural Regen Res, 2024, 23: 1741.
[34] CHEN C, CHEN J, WANG Y, et al. Ferroptosis drives photoreceptor degeneration in mice with defects in all-trans-retinal clearance [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100187.
[35] FLECKENSTEIN M, KEENAN T D L, GUYMER R H, et al. Age-related macular degeneration [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 31.
[36] WONG R W, RICHA D C, HAHN P, et al. Iron toxicity as a potential factor in AMD [J]. Retina, 2007, 27(8): 997-1003.
[37] HAHN P, YING G S, BEARD J, et al. Iron levels in human retina: Sex difference and increase with age [J]. Neuroreport, 2006, 17(17): 1803-1806.
[38] BIESEMEIER A, YOERUEK E, EIBL O, et al. Iron accumulation in bruch′s membrane and melanosomes of donor eyes with age-related macular degeneration [J]. Exp Eye Res, 2015, 137: 39-49.
[39] CHOWERS I, WONG R, DENTCHEV T, et al. The iron carrier transferrin is upregulated in retinas from patients with age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(5): 2135-2140.
[40] DENTCHEV T, HAHN P, DUNAIEF J L. Strong labeling for iron and the iron-handling proteins ferritin and ferroportin in the photoreceptor layer in age-related macular degeneration [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(12): 1745-1746.
[41] SUN Y, ZHENG Y, WANG C, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(7): 753.
[42] UETA T, INOUE T, FURUKAWA T, et al. Glutathione peroxidase 4 is required for maturation of photoreceptor cells [J]. J Biol Chem, 2012, 287(10): 7675-7682.
[43] SAKAI O, UCHIDA T, ROGGIA M F, et al. Role of glutathione peroxidase 4 in glutamate-induced oxytosis in the retina [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130467.
[44] LIU W, LIU S, LI P, et al. Retinitis pigmentosa: Progress in molecular pathology and biotherapeutical strategies [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4883.
[45] HALLIWELL B, GUTTERIDGE J M. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease [J]. Biochem J, 1984, 219(1): 1-14.
[46] DELEON E, LEDERMAN M, BERENSTEIN E, et al. Alteration in iron metabolism during retinal degeneration in rd10 mouse [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(3): 1360-1365.
[47] LIU B, WANG W, SHAH A, et al. Sodium iodate induces ferroptosis in human retinal pigment epithelium arpe-19 cells [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(3): 230.
[48] ROGERS B S, SYMONS R C, KOMEIMA K, et al. Differential sensitivity of cones to iron-mediated oxidative damage [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(1): 438-445.
[49] SHU W, BAUMANN B H, SONG Y, et al. Ferrous but not ferric iron sulfate kills photoreceptors and induces photoreceptor-dependent RPE autofluorescence [J]. Redox Biol, 2020, 34: 101469.
[50] YANG M, TSUI M G, TSANG J K W, et al. Correction: Involvement of FSP1-CoQ$_{10}$-NADH and GSH-GPx-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(3): 197.
[51] STITT A W, CURTIS T M, CHEN M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 51: 156-186.
[52] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy [J]. Lancet, 2010, 376(9735): 124-136.
[53] LIU C, SUN W, ZHU T, et al. Glia maturation factor-beta induces ferroptosis by impairing chaperone-mediated autophagic degradation of ACSL4 in early dia-

betic retinopathy [J]. Redox Biol, 2022, 52: 102292.
[54] ZHOU J, SUN C, DONG X, et al. A novel miR-338-3p/SLC1A5 axis reprograms retinal pigment epithelium to increases its resistance to high glucose-induced cell ferroptosis [J]. J Mol Histol, 2022, 53(3): 561-571.
[55] ZHANG J, QIU Q, WANG H, et al. TRIM46 contributes to high glucose-induced ferroptosis and cell growth inhibition in human retinal capillary endothelial cells by facilitating GPX4 ubiquitination [J]. Exp Cell Res, 2021, 407(2): 112800.
[56] ZHANG Q, JIA M, WANG Y, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3525-3542.
[57] XIANG Q, YI X, ZHU X H, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(3): 219-234.
[58] PEFANIS A, IERINO F L, MURPHY J M, et al. Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury [J]. Kidney Int, 2019, 96(2): 291-301.
[59] LI Y, WEN Y, LIU X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a landscape and targeted treatment of ferroptosis in retinal ischemia/reperfusion injury [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 261.
[60] DVORIANTCHIKOVA G, ADIS E, LYPKA K, et al. Various forms of programmed cell death are concurrently activated in the population of retinal ganglion cells after ischemia and reperfusion [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 9892.
[61] COSTA I, BARBOSA D J, BENFEITO S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases [J]. Pharmacol Ther, 2023, 244: 108373.
[62] HADZIAHMETOVIC M, SONG Y, WOLKOW N, et al. The oral iron chelator deferiprone protects against iron overload-induced retinal degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(2): 959-968.
[63] CHARKOUDIAN L K, DENTCHEV T, LUKINOVA N, et al. Iron prochelator bsih protects retinal pigment epithelial cells against cell death induced by hydrogen peroxide [J]. J Inorg Biochem, 2008, 102(12): 2130-2135.
[64] ZHAO L, WANG C, SONG D, et al. Systemic administration of the antioxidant/iron chelator alpha-lipoic acid protects against light-induced photoreceptor degeneration in the mouse retina [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(9): 5979-5988.
[65] PICARD E, LE ROUZIC Q, OUDAR A, et al. Targeting iron-mediated retinal degeneration by local delivery of transferrin [J]. Free Radic Biol Med, 2015, 89: 1105-1121.
[66] LU L, OVESON B C, JO Y J, et al. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(4): 715-724.
[67] ZHAO X, GAO M, LIANG J, et al. SLC7A11 reduces laser-induced choroidal neovascularization by inhibiting RPE ferroptosis and VEGF production [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 639851.
[68] RYTER S W. Heme oxgenase-1, a cardinal modulator of regulated cell death and inflammation [J]. Cells, 2021, 10(3): 515.
[69] TANG Z, JU Y, DAI X, et al. Ho-1-mediated ferroptosis as a target for protection against retinal pigment epithelium degeneration [J]. Redox Biol, 2021, 43: 101971.
[70] LI Y, ZHU X, WANG K, et al. Ginkgo biloba extracts (GBE) protect human RPE cells from t-BHP-induced oxidative stress and necrosis by activating the Nrf2-mediated antioxidant defence [J]. J Pharm Pharmacol, 2023, 75(1): 105-116.
[71] SONG Q, JIAN W, ZHANG Y, et al. Puerarin attenuates iron overload-induced ferroptosis in retina through a Nrf2-mediated mechanism [J]. Mol Nutr Food Res, 2024, 68(4): e2300123.
[72] ZHAO Y, LI Q, JIAN W, et al. Protective benefits of salvianic acid a against retinal iron overload by inhibition of ferroptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115140.

(2024-05-14收稿)
编辑 孙孝云