

本文引用: 周雅婷, 向琼, 廖韦, 等. 铁死亡: 腹主动脉瘤防治新靶点? [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 527-532. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.06.010.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-06-0527-06

· 文献综述 ·

铁死亡: 腹主动脉瘤防治新靶点?

周雅婷, 向琼, 廖韦, 夏梦蝶, 刘录山, 唐志哈, 彭娟

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001)

[摘要] 铁死亡是一种铁依赖性的、非凋亡型的程序性细胞死亡方式,其主要特征是铁代谢紊乱导致细胞内铁超载,通过芬顿反应诱导脂质过氧化,激活铁死亡。铁死亡与诸多疾病相关,其中与腹主动脉瘤的关系近来受到关注。腹主动脉瘤是一种以腹主动脉壁结构破坏、不可逆性扩张为主要特征的退行性病变,其发病机制与氧化应激、炎症反应、血管平滑肌细胞丢失及血管钙化有关。铁死亡可能通过上述途径参与腹主动脉瘤的发生。因此,本文对铁死亡和腹主动脉瘤的致病机制进行综述,为腹主动脉瘤的治疗提供新思路和新靶点。

[关键词] 铁死亡; 腹主动脉瘤; 铁代谢; 血管平滑肌细胞; 氧化应激; 炎症; 血管钙化

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Ferroptosis: a new target for the prevention and treatment of abdominal aortic aneurysm?

ZHOU Yating, XIANG Qiong, LIAO Wei, XIA Mengdie, LIU Lushan, TANG Zhihan, PENG Juan

(Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang, Hunan 421001, China)

[ABSTRACT] Ferroptosis is an iron-dependent, non-apoptotic programmed cell death characterized by iron metabolism disorder that leads to intracellular iron overload, which induces lipid peroxidation through fenton reaction and activates ferroptosis. Ferroptosis is associated with many diseases, among which the relationship with abdominal aortic aneurysm has come into attention in the last few years. Abdominal aortic aneurysm is a degenerative disease characterized by structural destruction and irreversible dilation of the abdominal aortic wall. Its pathogenesis is related to oxidative stress, inflammation, loss of vascular smooth muscle cells and vascular calcification. Ferroptosis may play a role in the development of abdominal aortic aneurysm through the above pathways. Therefore, this paper reviews the pathogenesis of ferroptosis and abdominal aortic aneurysm, providing a new idea and target for the abdominal aortic aneurysm treatment.

[KEY WORDS] ferroptosis; abdominal aortic aneurysm; iron metabolism; vascular smooth muscle cells; oxidative stress; inflammation; vascular calcification

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种由于环境因素和遗传因素引起的进行性腹主动脉扩张。当腹主动脉的扩张程度超过正常管径的50%或腹主动脉直径 ≥ 3 cm即定义为AAA。AAA是动脉壁结构成分持续退化的结果,其发病机制复杂^[1-2]。一旦AAA发生破裂,其死亡率高达85%~90%^[3]。目前,对于AAA的治疗方式主要是

通过开放性手术治疗,尚未有有效的药物治疗^[1]。因此迫切需要阐明AAA的发病机制,寻找新的治疗靶点。铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性的非凋亡型细胞死亡形式,其实质表现为细胞内脂质过氧化和脂质活性氧的过度积蓄^[4]。铁死亡广泛参与心血管疾病的发生发展过程,包括心肌梗死、慢性心衰和抗肿瘤药物所致的心肌细胞损伤等^[5]。越

[收稿日期] 2023-02-21

[修回日期] 2023-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770454);湖南省自然科学基金项目(2022JJ30510);湖南省研究生科研创新项目资助(CX20221002)

[作者简介] 周雅婷,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail:yatingz@yeah.net。通信作者彭娟,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail:pengjuan98@sina.com。

来越多的研究证据表明,铁死亡在 AAA 中亦可能发挥重要作用^[6]。本文全面回顾了铁死亡在 AAA 发生发展中的作用并进行综述,以期对 AAA 的治疗提供新思路。

1 铁死亡概述

铁死亡这一概念的提出与小分子化合物“erastin”的发现密切相关,erastin 可以靶向杀死鼠肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene, RAS)突变的肿瘤细胞,诱导细胞发生非凋亡型的程序性死亡^[7]。这种细胞死亡方式与细胞内铁水平关系密切,并且铁螯合剂可以抑制 erastin 诱导的细胞死亡^[8]。2012 年,Dixon 等将 erastin 诱导的铁依赖性的细胞死亡模式定义为铁死亡。铁死亡发生的主要机制是细胞内过度积蓄的二价铁离子(Fe^{2+})通过芬顿反应(fenton reaction)促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,从而导致脂质过氧化和随后的细胞死亡^[9]。

铁死亡是一个由多基因调控的复杂生物过程,其中铁代谢紊乱所致的细胞内铁沉积是铁死亡发

生的先决条件(图 1)。在正常情况下,细胞外三价铁离子(Fe^{3+})与转铁蛋白(transferrin, TF)结合,经由转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR)进入细胞内,在细胞内 Fe^{3+} 被还原为 Fe^{2+} ,并以 Fe^{2+} 的形式储存在不稳定铁池(labile iron pool, LIP)和铁蛋白(ferritin)中,而多余的 Fe^{2+} 被膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)氧化为 Fe^{3+} ^[10]。铁代谢紊乱时,转铁蛋白和转铁蛋白受体将细胞外铁过多地运输进细胞内,使细胞内铁积蓄,导致细胞内铁稳态失衡;另一方面,细胞内铁蛋白的选择性自噬,导致细胞内游离铁水平增加,促进铁死亡发生^[11]。

铁死亡发生与氨基酸代谢平衡和细胞内谷胱甘肽水平有关。谷胱甘肽(glutathione, GSH)是一种必需的细胞内抗氧化剂,其合成速率取决于细胞内半胱氨酸水平,而细胞内半胱氨酸水平依赖于胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(system Xc⁻)。因此,当细胞外谷氨酸浓度增加或其他因素导致 system Xc⁻ 被抑制,会影响细胞抗氧化体系,促进铁死亡^[9]。此外,铁死亡与脂质代谢也密切相关,研究表明细胞中多不饱和脂肪酸的丰度和定位决定了脂质氧化的程度,从而影响铁死亡的发生^[12]。

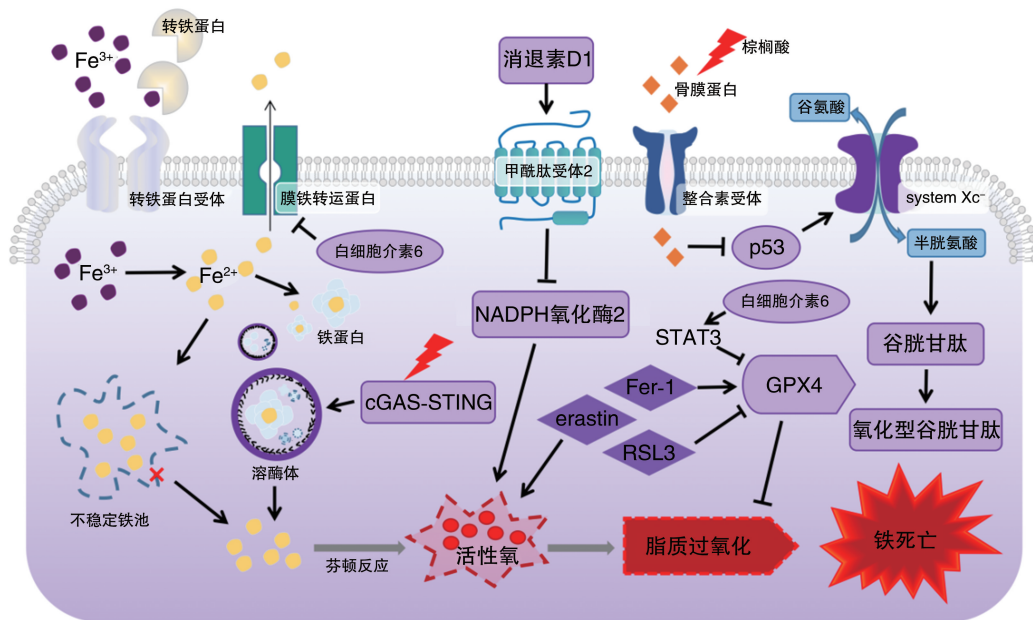


图 1. 铁死亡发生的分子机制

Figure 1. The molecular mechanism of ferroptosis

2 铁死亡与腹主动脉瘤

AAA 的致病机制复杂,主要与氧化应激、炎症反应、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,

VSMC)丢失、细胞外基质降解和血管钙化等有关^[13]。有研究表明,铁死亡是动脉粥样硬化的病理机制之一,也参与主动脉夹层的形成^[14-15],并且铁死亡发生的分子机制与 AAA 的致病机制十分类似。

有研究观察到,AAA 患者循环中的铁、转铁蛋白、血红蛋白浓度以及红细胞计数水平均下降,并且认为铁、转铁蛋白和血红蛋白水平与主动脉直径相关;在 AAA 动脉壁中同样观察到铁的沉积和转铁蛋白、转铁蛋白受体和铁蛋白的表达改变,这表明 AAA 患者体内铁代谢紊乱^[16]。Sawada 等^[17]发现,在限制饮食铁的情况下,血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ, AngⅡ)诱导的 AAA 模型小鼠动脉壁处的铁沉积减少,氧化应激和炎症程度也明显减轻,AAA 的发生率明显降低;同样有研究表明组织中高水平的铁含量可能是主动脉壁发生动脉瘤的因素之一^[18]。因此,AAA 动脉壁的铁代谢异常所致的铁死亡可能参与了 AAA 的发生发展。

Ren 等^[6]应用生物信息学分析表明,AAA 组织中铁死亡相关基因发生明显改变,其中谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 在 AAA 中的表达较正常主动脉壁下调;进一步的研究发现 GPX4 的表达水平与免疫细胞丰度高度相关,因此铁死亡可能通过影响免疫细胞浸润促进 AAA 形成。越来越多的证据表明,铁死亡与 AAA 的发生发展有关。

2.1 铁死亡与氧化应激

氧化应激是指 ROS 产生过多,导致细胞和组织发生损伤,细胞内 ROS 的水平与 ROS 的生成系统和抗氧化防御系统有关。NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX) 是细胞中 ROS 的主要来源。Chen 等^[19]的研究发现,NOX4 基因敲除可以减少细胞损失,改善心功能,进一步的研究发现 NOX4 敲除可显著抑制心肌细胞铁死亡。NOX4 与 AAA 的形成也密切相关,有研究发现 NOX4 在人和小鼠主动脉瘤组织中升高,且与 AAA 的扩张有关^[20-21]。研究表明,在敲除 NOX4 的动脉瘤模型中,血管壁弹性层完整且动脉瘤减小^[22]。因此,NOX4 可能通过诱导铁死亡参与 AAA 的发展,具体机制还有待进一步研究。

抗氧化系统中的 GPX4 是铁死亡发生机制中的一个关键分子,能有效减少生物膜中过氧化脂质酶,其活性与 GSH 的合成和 system Xc⁻有关^[23]。当 system Xc⁻被抑制时,GSH 水平下降,GPX4 活性减低,进而难以清除细胞内过量的脂质过氧化物,诱发细胞铁死亡^[24]。Ren 等^[6]发现,在 AAA 中 GPX4 的表达降低,并认为 GPX4 是 AAA 中铁死亡的关键基因。Wiernicki 等^[25]的研究也发现,在 AAA 发展的不同阶段,AAA 动脉壁中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶的

活性不同。因此,在 AAA 中 GPX4/GSH 抗氧化系统作用减弱,促使 ROS 聚集,促进铁死亡发生。这些研究提示,在 AAA 与铁死亡中氧化系统与抗氧化系统均失衡,且相关基因的改变也一致,提示铁死亡通过氧化应激促进 AAA 发生。

2.2 铁死亡与炎症反应

铁死亡与炎症反应相关,发生铁死亡的细胞释放的一些细胞因子会促进炎症相关反应,在抑制铁死亡后可明显减轻非酒精性脂肪性肝炎、神经炎症和代谢性炎症等^[26-29]。白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 是一个炎性因子,在铁死亡的发生中也发挥重要作用。有研究发现,高血压小鼠心肌细胞铁死亡的发生与 IL-6/信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路的上调有关^[30]。IL-6 不仅可以促进铁的摄取,还可以通过上调铁调素 (hepcidin) 的水平,抑制铁转运蛋白的功能,阻止细胞内铁的输出,从而增加铁的积累,促进细胞铁死亡^[31]。炎症反应与 AAA 的形成密切相关,在动脉瘤壁处存在大量的炎症细胞浸润^[32]。在 AAA 中 IL-6 及其相关信号通路表达升高,促进 AAA 局部炎症反应,高水平的 IL-6 是 AAA 病变的特征之一^[33]。因此,以上的研究提示 IL-6 介导的铁死亡可能在 AAA 的发生发展中发挥作用。Filiberto 等^[34]的实验发现消退素 D1 (resolvin D1, RvD1) 减弱了弹性蛋白酶处理的 C57BL/6 小鼠 AAA 形成和主动脉炎症,进一步的研究证明了 RvD1 可介导调节巨噬细胞中甲酰肽受体 2 (formyl peptide receptor 2, FPR2) 信号,RvD1/FPR2 信号通路能有效抑制触发铁死亡的相关信号通路,并通过 NOX 促进抗氧化通路的激活,从而预防促炎介质的释放,缓解主动脉炎症和动脉壁组织重塑。以上研究提示,铁死亡可通过促进主动脉炎症影响 AAA 的发生。

2.3 铁死亡与 VSMC 功能障碍和丢失

在腹主动脉处,VSMC 主要分布于主动脉中膜层,VSMC 通过其收缩和扩张能力在维持血管张力、调节血压和血液流动方面发挥重要作用^[35]。VSMC 功能障碍被广泛认为是 AAA 的一个显著病理特征,与 AAA 的扩张和破裂有关。有研究发现,AAA 患者的平滑肌细胞收缩能力受损^[36],且 AAA 中 VSMC 分化标志物如平滑肌肌动蛋白和平滑肌肌球蛋白重链下调,提示其从分化收缩表型切换到去分化合成表型^[37],进而促进 AAA 的扩张。铁死亡与平滑肌细胞表型转化相关。Ji 等^[38]的研究表明铁死亡

可直接触发平滑肌细胞去分化,而抑制铁死亡纠正了去分化的平滑肌细胞中失衡的线粒体稳态,例如线粒体 ROS 过度生成和线粒体超极化,最终抑制了 VSMC 表型转换。Zhang 等^[39]发现铁死亡诱导剂 GSH 过氧化物酶 4 抑制剂 RSL3 (RAS-selective lethal 3) 加剧颈动脉结扎诱导的新生内膜形成并促进 VSMC 表型转化,而铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 (Fer-1) 可逆转这一过程。并且在体外实验中进一步证实 RSL3 促进了大鼠 VSMC 表型从收缩型向合成型转变,且其收缩标志物(平滑肌肌球蛋白重链和钙调节蛋白 1) 表达减少和合成标志物(骨桥蛋白)表达增加。

高血压是 AAA 发生的危险因素之一, Jin 等^[40]发现在高血压患者主动脉处的 GPX4 表达的下降与 VSMC 新型表型的升高具有相关性,这种新型表型是指 VSMC 分化为与炎症和内皮功能抑制相关的亚群。在 VSMC 体外实验中,与正常压力(100 mmHg) 相比,高静水压 (high hydrostatic pressure, HHP) 增加了铁积累、脂质过氧化和铁死亡相关基因的表达。研究发现, HHP 可通过降低 VSMC 中 GSH 含量和胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢的生成,促使 VSMC 铁死亡^[40]。 Sampilvanjil 等^[41]应用香烟烟雾提取物 (cigarette smoke extract, CSE) 来处理 VSMC, 发现香烟烟雾提取物促进了 VSMC 中 GSH 的耗竭和脂质过氧化,从而导致 VSMC 铁死亡。因此,在 AAA 中,铁死亡一方面可能通过影响 VSMC 表型转化促使 VSMC 收缩表型丧失,影响血管壁的结构稳定性;另一方面直接致 VSMC 死亡,使动脉壁中膜层薄弱,促进 AAA 的发展。

2.4 铁死亡与血管钙化

血管钙化往往伴随着铁稳态异常,因此铁死亡可能在血管钙化中扮演重要角色^[42]。棕榈酸 (palmitic acid, PA) 是一种与高脂血症有关的饱和游离脂肪酸,与细胞脂毒性和自噬密切相关。Ma 等^[43]发现,在体外使用 PA 处理 VSMC 会诱发铁死亡,同时增加 VSMC 中的钙沉积。该研究表明,PA 促进了骨膜蛋白 (periosteal protein, POSTN) 的表达及分泌, POSTN 的上调通过抑制 p53 进而抑制 system Xc⁻, 减少谷胱甘肽的合成,从而引发铁死亡,促进血管钙化。Chen 等^[44]发现,PA 可通过激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 以及干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 诱导铁蛋白自噬,促进 VSMC 发生铁死亡。

为了进一步探究铁死亡与血管钙化的关系, Ye 等^[45]使用铁死亡诱导剂 erastin 和铁死亡抑制剂 Fer-1 处理 VSMC, 发现 erastin 通过 GSH 耗竭促进 VSMC 钙化,而在同等条件下 Fer-1 呈剂量依赖性减少大鼠 VSMC 中的矿物沉积;同样,在体内实验中 Fer-1 可减弱维生素 D3 超载小鼠的主动脉钙化程度。在对临床 AAA 患者的研究中发现,与可接受择期手术的患者相比,腹主动脉破裂患者的腹主动脉钙化更为严重;通过对 AAA 动脉壁进行分析发现,不同部位钙化水平具有明显差异,表明血管钙化与 AAA 扩张有明确的联系^[46-47]。鉴于铁死亡与血管钙化的关系,提示铁死亡可能通过影响血管钙化对 AAA 的发生发展发挥作用,但需要更多的研究提供实验证据支持。

3 小结与展望

综上所述,铁死亡可能在 AAA 发病机制中发挥重要作用,本文从氧化应激、炎症反应、平滑肌细胞丢失和血管钙化方面深入探讨了铁死亡与 AAA 发病机制之间的潜在联系,为 AAA 中铁死亡的研究提供新的见解(图 2)。然而目前缺乏直接证据证明铁死亡与 AAA 之间的关系,即抑制铁死亡是否可以阻止 AAA 的发生,并且铁死亡在 AAA 的发生发展过程中扮演了一个怎样的角色,是直接参与还是间接影响? 未来,需要进一步探究铁死亡参与 AAA 发生的具体机制,为疾病的预防和治疗提供有利的依据,希望这种新的细胞死亡方式的研究能为动脉瘤疾病带来新的理解和新的治疗方向。

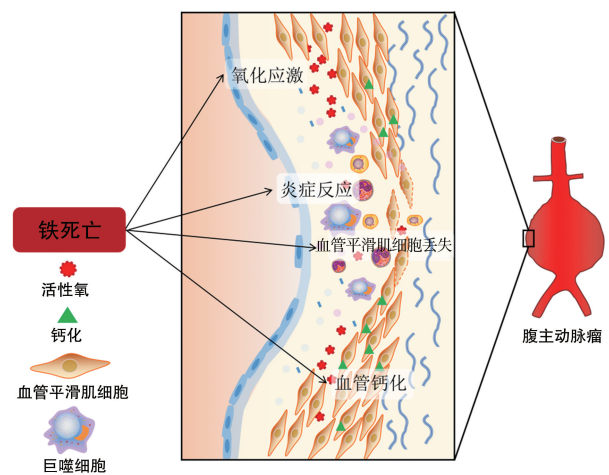


图 2. 铁死亡与腹主动脉瘤

Figure 2. Ferroptosis and abdominal aortic aneurysm

[参考文献]

- [1] WANG Y D, LIU Z J, REN J, et al. Pharmacological therapy of abdominal aortic aneurysm: an update[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(2): 114-124.
- [2] AGGARWAL S, QAMAR A, SHARMA V, et al. Abdominal aortic aneurysm: a comprehensive review[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2011, 16(1): 11-15.
- [3] KENT K C. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2101-2108.
- [4] 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.
- [5] LI N, JIANG W Y, WANG W, et al. Ferroptosis and its emerging roles in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105466.
- [6] REN J R, LV Y Z, WU A N, et al. Key ferroptosis-related genes in abdominal aortic aneurysm formation and rupture as determined by combining bioinformatics techniques[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 875434.
- [7] ZHOU B R, LIU J, KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100.
- [8] YANG W S, STOCKWELL B R. 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.
- [9] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [10] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [11] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [12] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [13] KUIVANIEMI H, RYER E J, ELMORE J R, et al. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(9): 975-987.
- [14] BAI T, LI M X, LIU Y F, 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.
- [15] CHEN Y, YI X, HUO B, et al. BRD4770 functions as a novel ferroptosis inhibitor to protect against aortic dissection [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106122.
- [16] MARTINEZ-PINNA R, LINDHOLT J S, MADRIGAL-MATUTE J, et al. From tissue iron retention to low systemic haemoglobin levels, new pathophysiological biomarkers of human abdominal aortic aneurysm[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(1): 87-95.
- [17] SAWADA H, HAO H, NAITO Y, et al. Aortic iron overload with oxidative stress and inflammation in human and murine abdominal aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1507-1514.
- [18] KOKSAL C, ERCAN M, BOZKURT A K, et al. Abdominal aortic aneurysm or aortic occlusive disease: role of trace element imbalance[J]. *Angiology*, 2007, 58(2): 191-195.
- [19] CHEN X Q, XU S D, ZHAO C X, 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.
- [20] JIMÉNEZ-ALTAYÓ F, MEIRELLES T, CROSAS-MOLIST E, et al. Redox stress in Marfan syndrome: dissecting the role of the NADPH oxidase NOX4 in aortic aneurysm[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 118: 44-58.
- [21] SIU K L, LI Q, ZHANG Y X, et al. NOX isoforms in the development of abdominal aortic aneurysm [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 118-125.
- [22] SALMON M. NADPH oxidases in aortic aneurysms[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9): 1830.
- [23] CHEN X, LI J B, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [24] 彭军. 铁坏死: 缺血/再灌注后心肌细胞死亡的一种新方式 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(8): 757-760.
- PENG J. Ferroptosis: a new way of myocardial cell death after ischemia/reperfusion [J]. *Chin J Arterioscler*, 2018, 26(8): 757-760.
- [25] WIERNICKI I, PARAFINIUK M, KOLASA-WOŁOSIUK A, et al. Relationship between aortic wall oxidative stress/proteolytic enzyme expression and intraluminal thrombus thickness indicates a novel pathomechanism in the progression of human abdominal aortic aneurysm[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 885-895.
- [26] SUN Y T, CHEN P, ZHAI B T, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110108.
- [27] 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.
- [28] ZHU K Y, ZHU X, LIU S Q, et al. Glycyrrhizin attenuates

- hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation in neonatal rats via the HMGB1/GPX4 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8438528.
- [29] SCHWÄRZLER J, MAYR L, RADLINGER B, et al. Adipocyte GPX4 protects against inflammation, hepatic insulin resistance and metabolic dysregulation[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46(5): 951-959.
- [30] ZHANG Z Z, TANG J Q, SONG J W, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 130-142.
- [31] STERLING J K, KAM T I, GUTTHA S, et al. Interleukin-6 triggers toxic neuronal iron sequestration in response to pathological α -synuclein [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(7): 110358.
- [32] CHENG J, ZHANG R J, LI C W, et al. A targeting nanotherapy for abdominal aortic aneurysms[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21): 2591-2605.
- [33] KOKJE V B C, GÄBEL G, KOOLE D, et al. IL-6: a Janus-like factor in abdominal aortic aneurysm disease[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 139-146.
- [34] FILIBERTO A C, LADD Z, LEROY V, et al. Resolution of inflammation via RvD1/FPR2 signaling mitigates NOX2 activation and ferroptosis of macrophages in experimental abdominal aortic aneurysms [J]. *FASEB J*, 2022, 36(11): e22579.
- [35] QIAN G Q, ADEYANJU O, OLAJUYIN A, et al. Abdominal aortic aneurysm formation with a focus on vascular smooth muscle cells [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 191.
- [36] BOGUNOVIC N, MEEKEL J P, MICHA D, et al. Impaired smooth muscle cell contractility as a novel concept of abdominal aortic aneurysm pathophysiology [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6837.
- [37] CLARK E R, HELLIWELL R J, BAILEY M A, et al. Preservation of smooth muscle cell integrity and function: a target for limiting abdominal aortic aneurysm expansion? [J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1043.
- [38] JI Q X, ZENG F Y, ZHOU J, et al. Ferroptotic stress facilitates smooth muscle cell dedifferentiation in arterial remodelling by disrupting mitochondrial homeostasis [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 457-474.
- [39] ZHANG S C, BEI Y R, HUANG Y L, et al. Induction of ferroptosis promotes vascular smooth muscle cell phenotypic switching and aggravates neointimal hyperplasia in mice [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 121.
- [40] JIN R X, YANG R X, CUI C T, et al. Ferroptosis due to cystathionine γ lyase/hydrogen sulfide downregulation under high hydrostatic pressure exacerbates VSMC dysfunction[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 829316.
- [41] SAMPILVANJIL A, KARASAWA T, YAMADA N Y, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3): H508-H518.
- [42] 陈正东, 刘乃丰. 铁稳态在血管钙化发病机制中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(7): 553-559. CHEN Z D, LIU N F. The role of iron homeostasis in the pathogenesis of vascular calcification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(7): 553-559.
- [43] MA W Q, SUN X J, ZHU Y, et al. Metformin attenuates hyperlipidaemia-associated vascular calcification through anti-ferroptotic effects[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 229-242.
- [44] CHEN Z D, SUN X J, LI X X, et al. Oleoylethanolamide alleviates hyperlipidaemia-mediated vascular calcification via attenuating mitochondrial DNA stress triggered autophagy-dependent ferroptosis by activating PPAR α [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208: 115379.
- [45] YE Y Z, CHEN A, LI L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6): 1259-1275.
- [46] LIU X, WINROW V R, HORROCKS M, et al. Differential expression of TRAIL and its receptors relative to calcification in AAA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(1): 18-23.
- [47] BUIJS R V C, WILLEMS T P, TIO R A, et al. Calcification as a risk factor for rupture of abdominal aortic aneurysm[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013, 46(5): 542-548.

(此文编辑 文玉珊)