

本文引用: 王丽雯, 刘惠美, 李兰芳, 等. 铁死亡与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(2): 155-163. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.02.009.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-02-0155-09

· 文献综述 ·

## 铁死亡与动脉粥样硬化

王丽雯<sup>1</sup>, 刘惠美<sup>2</sup>, 李兰芳<sup>1</sup>, 胡小波<sup>2</sup>

1. 南华大学药学院药物药理研究所, 2. 南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001

[摘要] 铁死亡被定义为一种由脂质过氧化驱动的铁依赖性细胞死亡的调节形式, 并与神经退行性疾病、肿瘤、心血管等疾病密切相关。近年来发现铁死亡在动脉粥样硬化疾病过程中发挥重要作用, 本文综述了铁死亡与动脉粥样硬化中血管内皮功能障碍、巨噬细胞极化、泡沫细胞形成及血管平滑肌细胞增殖迁移等多个病理过程之间的作用及分子机制, 并总结了可能对动脉粥样硬化有治疗作用的铁死亡抑制剂及相关靶点, 旨在从铁死亡角度为动脉粥样硬化的防治提供新的研究策略。

[关键词] 铁死亡; 动脉粥样硬化; 脂质过氧化

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

### Ferroptosis and atherosclerosis

WANG Liwen<sup>1</sup>, LIU Huimei<sup>2</sup>, LI Lanfang<sup>1</sup>, HU Xiaobo<sup>2</sup>

1. Institute of Pharmaceutical Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, 2. Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] Ferroptosis is defined as an iron-dependent regulated form of cell death driven by lipid peroxidation, which is not only regulated by a variety of cellular metabolic pathways, but it is also related to neurodegenerative diseases, tumors, cardiovascular diseases and so on. Recent studies have found that ferroptosis plays a crucial part in the process of atherosclerosis. This article reviews the role and molecular mechanism of ferroptosis in the pathological processes of atherosclerosis, such as vascular endothelial cell dysfunction, macrophage polarization, foam cell formation, vascular smooth muscle cell proliferation and migration, and summarizes the ferroptosis inhibitors and related targets that may have therapeutic effects on atherosclerosis. The aim is to provide a new therapeutic direction for atherosclerosis from the perspective of ferroptosis.

[KEY WORDS] ferroptosis; atherosclerosis; lipid peroxidation

铁死亡是一种依赖于铁离子与活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的脂质过氧化物积累, 进而引发的一种特殊的细胞死亡机制<sup>[1]</sup>。铁死亡过程中细胞会发生形态的改变, 主要表现为线粒体外膜被破坏、体积缩小、膜密度增加以及嵴含量减少或消失<sup>[2]</sup>。铁死亡涉及细胞内的众多信号通路, 包括抗氧化系统调节通路、铁代谢通路以及脂质代谢相关通路等。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是动脉壁的一种慢性炎症疾病, 它的发生与脂质代谢紊乱相关, 并

伴随着氧化应激和炎症等过程, 是当今最常见的血管疾病之一<sup>[3]</sup>。近年来, 研究发现铁死亡在 As 病变过程中发挥了重要作用。该文综述了脂质过氧化、铁代谢和细胞内抗氧化系统谷胱甘肽(glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)/溶质载体家族 7 成员 11 (recombinant solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 系统对铁死亡的调控机制, 并重点阐述铁死亡参与 As 发生发展的最新研究进展, 为防治 As 提供新的思路和研究策略。

[收稿日期] 2023-05-29

[修回日期] 2023-07-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970431); 湖南省自然科学基金项目(2023JJ50136)

[作者简介] 王丽雯, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理和分子药理, E-mail: 1879588186@qq.com。通信作者胡小波, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病及其并发症的分子机制, E-mail: huxiaobo@foxmail.com。

## 1 铁死亡及相关调控机制

2012年 Dixon等<sup>[4]</sup>首次提出铁死亡是一种依赖于铁离子并区别于细胞自噬、凋亡和坏死的细胞程序性死亡模式。当细胞内二价铁浓度或脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)水平升高时,能诱导细胞膜上的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,最终促进细胞铁死亡。当铁死亡发生时,GSH/GPX4/SLC7A11的活性显著降低<sup>[5]</sup>。

### 1.1 脂质过氧化对铁死亡的调控

脂质过氧化是指生物膜的磷脂、膜受体和酶相关的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的侧链及核酸等大分子物质与ROS发生脂质过氧化反应<sup>[6]</sup>。PUFA的C-H键更容易受到大量的氧自由基侵蚀,导致其表面出现大量的羟基,进而形成过氧化状态(PUFA-OOH)。游离的PUFA并不触发铁死亡,只有存在于磷脂(phospholipid, PL)等脂质上的PUFA被过氧化后(PUFA-PL-OOH)才能激活铁死亡<sup>[4]</sup>。

研究表明,酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)和溶血卵磷脂酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)在细胞膜中起重要作用,可促进含多不饱和脂肪酸的磷脂酰乙醇胺(polyunsaturated fatty acid-phosphatidyl ethanolamine, PUFA-PE)的形成,PUFA-PE极易被LOX诱导引起氧化,进而诱导铁死亡。此外,蛋白激酶C $\beta$ II(protein kinase C $\beta$  II, PKC $\beta$  II)能够直接促进ACSL4的Thr32位点磷酸化,激活ACSL4,促进脂质过氧化,进而诱导铁死亡<sup>[7]</sup>。因此,抑制ACSL4和LPCAT3的表达,可有效防止细胞内脂质过氧化物的过度积累,进而抑制铁死亡。

GPX4可将脂质过氧化物还原成对人体无害的脂醇,进而减少脂质过氧化物的积累,最终抑制铁死亡<sup>[8]</sup>。除了依赖于GPX4之外,铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)/辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)、二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)、GTP环水解酶1(GTP cyclohydrolase 1, GCH1)/四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH<sub>4</sub>)等,均不通过调控GPX4来发挥抗氧化作用<sup>[1]</sup>。CoQ10具有内源性脂溶性,能够有效抵御脂质过氧化物的产生,当FSP1被豆蔻酰化修饰后,可促进还原性CoQ10重新表达,进而抑制铁死亡<sup>[9]</sup>。位于线粒体内膜的DHODH,能使辅

酶Q接收电子被还原成还原性辅酶Q,进而发挥抗氧化作用,最终抑制铁死亡。此外,BH<sub>4</sub>作为一种与CoQ10类似的自由基捕获的抗氧化剂,而GCH1作为合成BH<sub>4</sub>途径中的关键限速酶,GCH1不仅能调控BH<sub>4</sub>的合成,还能通过调控酪氨酸的合成加速CoQ10生成来抑制脂质过氧化物的积累,进而抑制铁死亡<sup>[10]</sup>。

### 1.2 铁代谢对铁死亡的调控

铁代谢是生物体吸收铁后在生物体内转运、分布、储存、利用、转化和排泄的过程。铁离子通常以三价铁形式与转铁蛋白(transferrin, TRF)结合,通过TRF进入细胞,三价铁被金属还原酶还原成二价铁后,会优先形成各种铁结合复合物,发挥各种生理作用<sup>[11]</sup>。当铁结合复合物饱和后,剩余的二价铁会在细胞中积累,形成不稳定铁池(labile iron pool, LIP)。LIP中游离的二价铁会加速芬顿反应的进程,ROS水平迅速升高,进而加速膜脂过氧化,最终诱导铁死亡<sup>[12]</sup>。

铁泵蛋白(ferroportin, FPN)是迄今为止唯一一种能有效将细胞内铁离子转运出细胞的蛋白,可抑制细胞内芬顿反应的发生,降低细胞氧化应激水平,最终抑制铁死亡<sup>[13]</sup>。此外,细胞内铁应激反应蛋白prominin2表达升高也能通过促进含铁蛋白的外泌体和多泡体形成,将过量铁转运出细胞,进而发挥抗铁死亡作用<sup>[14]</sup>。因此,将细胞中铁离子转运到细胞外,能维持细胞内铁离子的平衡。

血清转铁蛋白或乳转铁蛋白可通过调控转铁蛋白受体或其他潜在未知受体来促进细胞对铁离子的摄取,进而促进铁死亡<sup>[15]</sup>。核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)可介导细胞铁自噬,当NCOA4浓度升高时,可促进铁蛋白降解,导致细胞内二价铁浓度升高,细胞内ROS水平上升进而促进铁死亡<sup>[16]</sup>。与NCOA4作用相反,激酶共济失调毛细血管扩张症(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)能通过促进铁蛋白和FPN水平升高来抑制细胞对铁死亡的敏感性<sup>[17]</sup>。因此,细胞中铁离子稳态对调控铁死亡至关重要。

### 1.3 GPX4/GSH/SLC7A11系统对铁死亡的调控

GPX4/GSH/SLC7A11是人体至关重要的抗氧化系统,该系统紊乱会加速细胞内脂质过氧化物的蓄积和ROS水平升高,进而诱导铁死亡<sup>[18]</sup>。GPX4是一种硒蛋白,不仅能有效还原过氧化物,还能抑制磷脂过氧化过程中花生四烯酸代谢酶的激活,进而抑制铁死亡<sup>[19]</sup>。GSH作为GPX4的必要辅助因子,也能催化脂质过氧化物还原成醇,进而有效防

止脂质过氧化物积累,最终抑制铁死亡<sup>[20]</sup>。SLC7A11 是系统 Xc<sup>-</sup> 发挥功能的主要亚基,而系统 Xc<sup>-</sup> 是一种胱氨酸转运蛋白,能促进细胞内胱氨酸与谷氨酸的交换,进而促进 GSH 合成,抑制铁死亡。

当高表达突变型 p53 蛋白与核因子-红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, NRF2) 结合后,能抑制系统 Xc<sup>-</sup> 中 SLC7A11 的表达,阻碍胱氨酸进入细胞,影响谷胱甘肽过氧化物酶活性,减少 GSH 的生物合成,促进脂质过氧化物蓄积,进而诱导铁死亡<sup>[21]</sup>。此外,有些转录因子也能通过 GPX4/GSH/SLC7A11 途径来调控铁死亡。激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 可抑制 SLC7A11 的转录,进而抑制 GSH 的合成,最终促进铁死亡。与 ATF3 不同的是,激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 可激活 SLC7A11 的表达,促进 GSH 的合成,进而抑制铁死亡<sup>[22]</sup>。NRF2 作为调控铁死亡的转录因子之一,在氧化应激下,NRF2 与靶基因启动子区域的抗氧化反应元件 (antioxidant reaction element, ARE) 结合,促进 SLC7A11 转录,进而加速 GSH 的合成,并抑制铁死亡<sup>[23]</sup>。上述研究均证实 GPX4/GSH/SLC7A11 作为重要的抗氧化系统,通过调节相关蛋白与转录因子,发挥抑制铁死亡的重要作用。

#### 1.4 其他机制

除了脂质过氧化、铁代谢、GPX4/GSH/SLC7A11 系统对铁死亡的影响之外,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路和 NRF2 等也能调控铁死亡。mTOR 可通过调控 GPX4 和转硫途径酶的表达来抑制铁死亡。NRF2 则被认为是一种在铁死亡过程中发挥抗氧化作用的关键转录因子,NRF2 的下游基因包括谷胱甘肽 S-转移酶、GPX4、GSH 还原酶和谷氨酸-半胱氨酸连接酶亚基 GCLc 和 GCLm 等都能发挥抗氧化作用,调控铁死亡<sup>[24]</sup>。铁死亡是一个严格调控的过程,并涉及多种细胞器参与调控的一系列复杂信号,包括线粒体、溶酶体、内质网和高尔基体等。其中线粒体、溶酶体均与铁死亡的发生紧密联系。绝大多数哺乳动物细胞中线粒体是 ROS 的重要来源,并且几种线粒体抗氧化酶在抑制铁死亡中起重要作用,GPX4 可定位于胞质和线粒体膜间隙,其在铁死亡过程中起到减轻脂质过氧化的作用<sup>[24]</sup>。溶酶体则会参与一些选择性自噬途径 (包括铁自噬、分子伴侣介导的细胞自噬、钟表性吞噬和噬脂等),溶酶体与自噬小体融合,通过降解不同的底物 (包括铁蛋白、SLC40A1、GPX4、ARNTL 和脂滴) 来促进铁死亡

的发生<sup>[25]</sup>。在某些因素的刺激下,内质网应激会触发未折叠的蛋白质反应以恢复蛋白质稳态,但当细胞无法恢复稳态时也会引发细胞铁死亡<sup>[26]</sup>。高尔基体应激诱导剂 AMF-26、M-COPA 等能诱导铁死亡的发生,但相对于其他细胞器,高尔基体与铁死亡的相关研究仍非常有限。

## 2 铁死亡与 As

### 2.1 铁死亡诱导的内皮功能障碍在 As 中的作用

血管内皮功能障碍通常被认为是 As 发病的早期关键环节。血管内皮功能障碍主要表现为内皮依赖性血管舒张障碍、过度的氧化应激、慢性炎症、血管通透性增加和一氧化氮生物利用率降低等<sup>[27]</sup>。铁死亡的特征之一是脂质过氧化,脂质过氧化可能参与内皮细胞内的氧化应激反应,导致血管内皮功能障碍,促进 As 的发生与发展<sup>[28]</sup>。

Bai 等<sup>[29]</sup>采用氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 和 erastin 分别处理小鼠正常主动脉内皮细胞 (normal aortic endothelial cell, NAEC),结果表明这两种物质均可促使细胞内 ROS、脂质过氧化物和丙二醛显著升高。说明 ox-LDL 和 erastin 一样,能诱导 NAEC 发生铁死亡。此外,ox-LDL 处理的人冠状动脉内皮细胞 (human coronary artery endothelial cell, HCAEC) 内脂质过氧化积累和 ROS 水平升高,进而促进 HCAEC 铁死亡。而过表达的戊酰基二磷酸合酶亚基 2 (decaprenyl diphosphate synthase subunit 2, PDSS2) 和丹参酮 II A (tanshinone II A, TSA) 均可通过激活抗氧化因子 NRF2 来抑制 HCAEC 铁死亡,最终减轻内皮细胞损伤<sup>[30-31]</sup>。银杏素作为具有丰富药理作用的黄酮类银杏叶提取物,具有调节血脂、抗氧化、抗炎、抗 As 的作用。最新研究发现银杏素也能通过激活 NRF2 来调节 SLC7A11/GPX4 信号通路,进而导致二价铁离子、脂质含量和 ROS 水平下降,最终抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞铁死亡<sup>[32]</sup>。秦皮素是一种天然香豆素衍生物,具有抗氧化和抗炎作用。先前研究表明秦皮素可激活血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 中的抗氧化酶来减轻 As,最新研究表明 20 μmol/L 秦皮素能通过降低 HMOX1 浓度来升高 GSH 和 GPX4 浓度,进而有效抑制人脐静脉内皮细胞铁死亡,减轻 As<sup>[33]</sup> (图 1)。这些研究表明银杏素与秦皮素作为天然抗炎物质均可通过激活或上调抗氧化因子来减轻内皮细胞铁死亡。

铁过载可由铁代谢异常的遗传性疾病引起,亦

可由继发性血色沉积病引发。后者是由于铁摄入或吸收过多,或反复的输血导致的获得性疾病<sup>[34]</sup>。Vinchi 等将小鼠的双基因 ApoE 和 FPN 敲除(ApoE<sup>-/-</sup>FPN<sup>-/-</sup>),与 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠相比,ApoE<sup>-/-</sup>FPN<sup>-/-</sup>小鼠全身铁水平升高,导致铁过载,铁过载不仅能诱导内皮细胞血管通透性显著增加、黏附分子的过表达和一氧化氮生物利用率降低,还会促进内皮细胞中 ROS 水平升高,导致毒性脂质过氧化物蓄积,进而抑制细胞对铁死亡的敏感性,最终导致内皮功能障碍及加速 As 发展<sup>[35]</sup>。氧化锌纳米颗粒(zinc oxide nanoparticle, ZnONP)由于其独特的半导体、光学和压电特性,在生物医学上有很好的应用前景,但是一定量的 ZnONP 会导致内皮细胞损伤。研究表明 20~25 mg/L ZnONP 通过诱导线粒体肿胀和促进线粒体活性氧(mitochondrial ROS, mtROS)的产生来激活 AMPK-ULK1 轴,进而促进内皮细胞铁自噬,并通

过 NCOA4 自噬依赖性降解铁蛋白,继而释放出铁离子,随着铁离子的释放,细胞内的铁浓度和 ROS 水平显著上升,最终诱导内皮细胞铁死亡<sup>[36]</sup>(图 1)。

除脂质过氧化和铁过载导致内皮细胞铁死亡促进 As 外,内皮祖细胞释放的细胞外囊泡能通过促进 miRNA-199a-3p 的转染下调特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 的表达,进而抑制脂质过氧化和铁积累,促进 SLC7A11 和 GPX4 的表达继而抑制内皮细胞铁死亡,同时减少主动脉斑块面积和抑制促炎细胞因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的表达来减轻 As。另外,miRNA-17-92 能通过靶向抑制 A20/ACSL4 轴来抑制 TNF- $\alpha$  的表达,减少 ROS 产生和脂质过氧化,进而抑制 erastin 诱导的内皮细胞铁死亡<sup>[37]</sup>(图 1)。

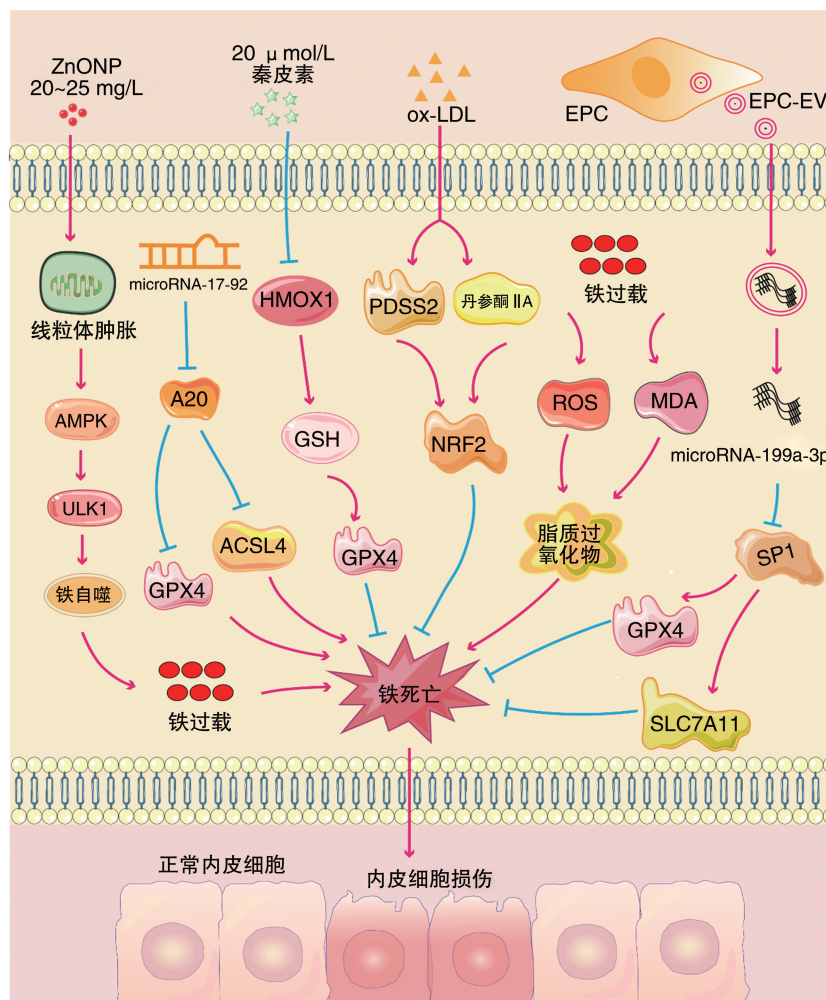


图 1. 铁死亡诱导内皮功能障碍的相关机制

Figure 1. Mechanism of endothelial dysfunction induced by ferroptosis

### 2.2 巨噬细胞铁死亡与 As 的关系

巨噬细胞具有高度的可塑性,在 As 病变过程中巨噬细胞主要可分化为以下两种表型:发挥促炎作用并能促进斑块形成的 M1 型巨噬细胞和发挥抗炎作用并能稳定斑块的 M2 型巨噬细胞<sup>[38]</sup>。

Hu 等<sup>[39]</sup>发现铁死亡诱导剂细胞因子信号转导抑制蛋白 1(suppressor of cytokine signaling 1,SOCS1)与 M1 型巨噬细胞相关,而铁死亡抑制剂铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1,FTH1)与 M2 型巨噬细胞相关。体内外实验证实铁死亡调节因子重组人核糖核苷酸还原酶 M2(recombinant human ribonucleotide reductase M2,RRM2)能促进巨噬细胞向 M1 表型转化<sup>[40]</sup>。说明铁死亡伴随着 M1 型巨噬细胞极化。引起巨噬细胞死亡的方式有很多种,铁死亡在其中起主要作用<sup>[41]</sup>。巨噬细胞死亡是坏死核心形成并导致斑块不稳定的主要因素,暗示晚期斑块中发生巨噬细胞铁死亡。

在巨噬细胞中,ox-LDL 刺激能激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/核因子 κB(nuclear factor-κB,NF-κB)通路,促进巨噬细胞内铁离子含量升高,进一步激活 TLR4/NF-κB 通路,形成铁积累的恶性循环。这一恶性循环会诱导巨噬细胞胆固

醇失衡,可能引发巨噬细胞铁死亡,进而加重 As 的发生发展<sup>[42]</sup>。而下调异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase, IDH1),可通过激活抗氧化因子 NRF2,抑制铁离子蓄积继而抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞铁死亡,IDH1 同时还能抑制脂质过氧化物积累,进而抑制巨噬细胞源性泡沫细胞形成,最终减轻 As<sup>[43]</sup>。此外,白细胞介素 37(interleukin-37,IL-37)作为一种新型抗炎细胞因子,通过增加 GPX4 和 NRF2 的表达来改善脂质过氧化、减少丙二醛生成,进而抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞铁死亡,最终改善 As<sup>[44]</sup>。高水平尿酸通过抑制抗氧化 NRF2/SLC7A11/GPX4 轴来升高 ROS 水平,促进铁离子和毒性脂质过氧化物积累,进而诱导巨噬细胞铁死亡,加速巨噬细胞源性泡沫细胞形成,最终加重 As 病变程度<sup>[45]</sup>。清心解瘀方(QXJYG)是治疗 As 心血管疾病的代表性处方,可以通过调节抗氧化 GPX4/xCT 信号通路来降低 TNF-α、IL-6、白细胞介素 1β(interleukin-1β,IL-1β)等促炎细胞因子的释放和脂质过氧化物的累积,进而抑制巨噬细胞铁死亡,最终减轻 As<sup>[46]</sup>。因此,激活抗氧化因子或抗氧化通路是抑制巨噬细胞铁死亡的重要途径,也为治疗 As 提供新的方向(图 2)。

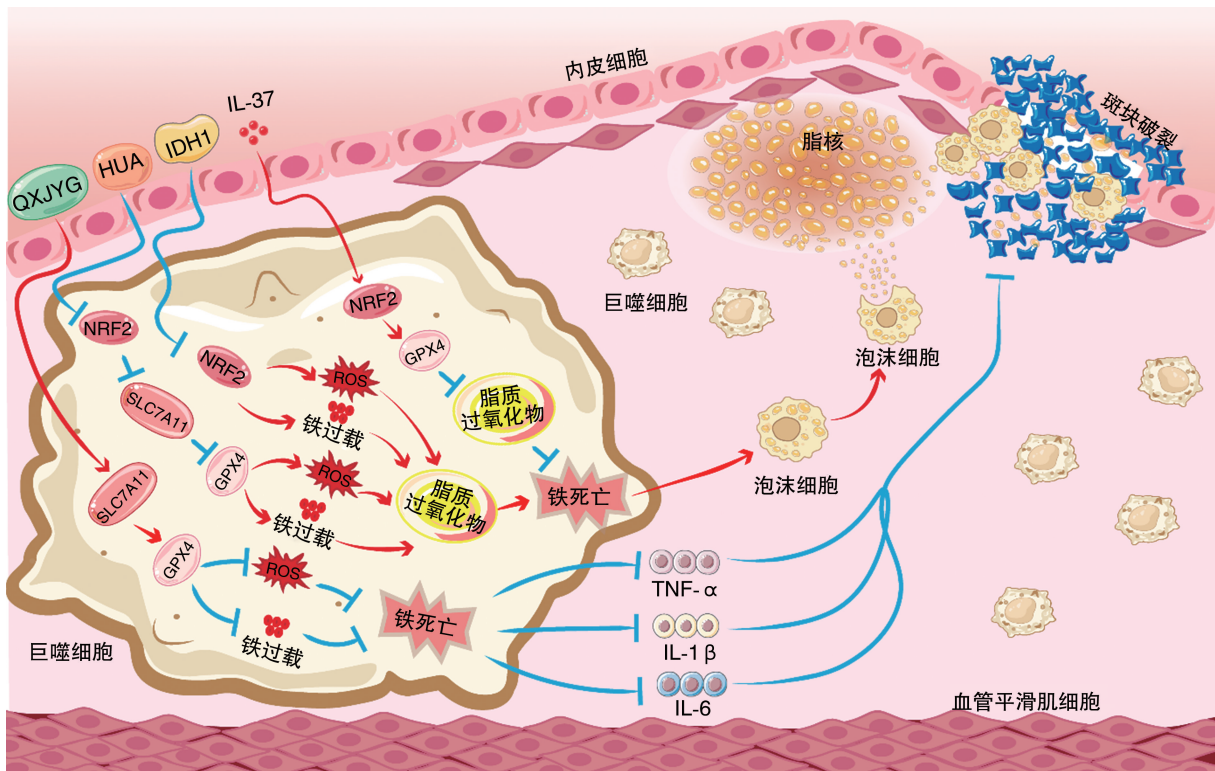


图 2. 巨噬细胞中相关铁死亡机制及对 As 的影响

Figure 2. Mechanism of ferroptosis in macrophages and its effect on atherosclerosis

### 2.3 铁死亡诱导泡沫细胞形成在 As 中的作用

泡沫细胞中富含脂质,在早期 As 斑块中会形成脂质条纹,刺激炎症因子的过度表达,增加脂质摄取,进而增加斑块的不稳定性<sup>[47]</sup>。

Su 等<sup>[48]</sup>用柠檬酸铁铵(ammonium ferric citrate, FAC)处理泡沫细胞,泡沫细胞的活力和 GPX4 的表达均显著降低,ROS 水平和脂质过氧化物数量下降。使用凋亡、坏死和铁死亡抑制剂处理泡沫细胞时,只有铁死亡抑制剂能抑制 FAC 诱导的细胞死亡。有研究发现二甲双胍能激活 ERK/AMPK 信号通路,降低脂质积累、抑制细胞氧化应激水平和下调炎症因子 IL-1 $\beta$  和 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 的表达,进而抑制泡沫细胞铁死亡并减轻 As<sup>[49]</sup>(图 3)。

在泡沫细胞中,自噬抑制剂氯喹或尿酸均会导致泡沫细胞自噬能力下降,进而降低 NRF2 的抗氧化能力,使脂质过氧化物增加、ROS 水平升高,显著促进 As 斑块中泡沫细胞死亡<sup>[47,49]</sup>。使用低剂量的自噬激活剂 RAPA(0.5 ~ 1 mmol/L)处理泡沫细胞

后,能通过促进沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1) 的表达来抑制铁过载诱导的促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达以及 ROS 水平上升,进而降低泡沫细胞对铁死亡的敏感性,最终减轻 As。但在使用高剂量的 RAPA(4 mmol/L)处理泡沫细胞后,诱发过度自噬促进铁蛋白降解,细胞内铁含量上升,进而促进芬顿反应,使 ROS 水平升高,最终促进细胞铁死亡<sup>[47]</sup>(图 3)。

### 2.4 铁死亡参与血管平滑肌细胞增殖和迁移在 As 中的作用

氧化应激水平升高和促炎因子的表达会诱导血管平滑肌细胞异常增殖和迁移<sup>[50]</sup>。有研究发现香烟烟雾提取物的主要成分丙烯醛和甲基乙内酰胺耗竭细胞内 GSH,诱导铁死亡,进而刺激促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  释放,诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[51]</sup>。花生四烯酸-15-脂加氧酶(arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15)作为铁死亡的标志物之一,其过表达会促进 erastin 诱导的血管平滑肌细胞铁死亡<sup>[52]</sup>(图 3)。

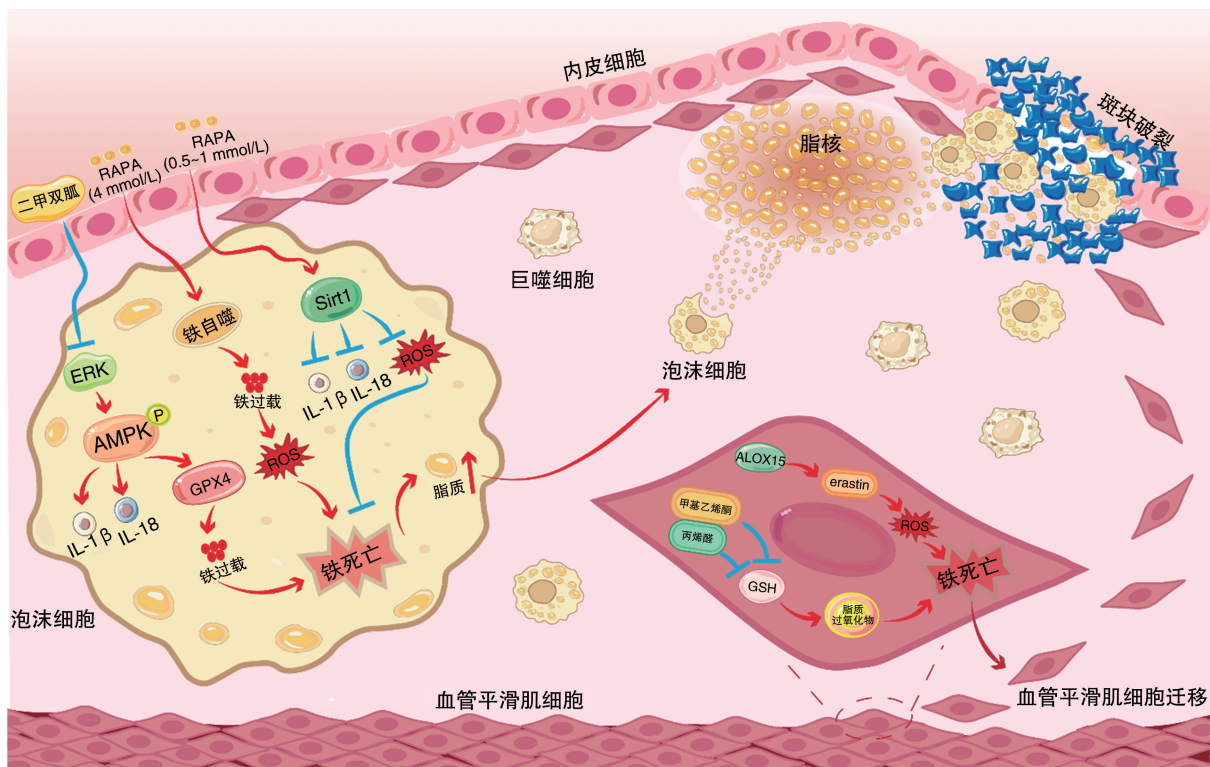


图 3. 泡沫细胞和血管平滑肌细胞中相关铁死亡的机制及对 As 的影响

Figure 3. Mechanism of ferroptosis in foam cells and vascular smooth muscle cells and its effect on atherosclerosis

### 3 铁死亡抑制剂与相关靶点对 As 的治疗作用

铁死亡可参与 As 的多个病理过程,抑制铁死亡

有望成为防治 As 的重要策略。研究证明铁死亡抑制剂能改善 As,根据作用靶点的不同,铁死亡抑制剂有多种分类,但常用于 As 治疗的主要分为两类:

第一类是通过螯合作用减少细胞内二价铁含量,抑制芬顿反应,进而抑制铁死亡,比如甲磺酸去铁胺、姜黄素、去铁胺等<sup>[53]</sup>。其中甲磺酸去铁胺和去铁胺分别通过调控内皮细胞和巨噬细胞铁死亡,进而减轻 As<sup>[54-55]</sup>。另外,姜黄素不仅具有抗炎,抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移的作用,而且还能激活 GPX4,发挥抗铁死亡作用<sup>[56]</sup>。第二类是抑制脂质过氧化,减少细胞内 ROS 水平,进而抑制铁死亡,比如 Ferrostatin-1、Lipoxsrain-1、XJB-5-131 等<sup>[53]</sup>。其中 Ferrostatin-1 能抑制 ox-LDL 和 erastin 诱导的脂质过氧化物产生,进而改善内皮细胞损伤,减少细胞内 ROS 水平,进而抑制泡沫细胞铁死亡,最终减轻 As<sup>[29,47,49]</sup>。因此,铁死亡抑制剂对 As 具有治疗作用,此外,作用于不同靶点的铁死亡抑制剂对 As 的治疗是否具有协同作用,还有待于进一步探索,且这些铁死亡抑制剂之间的联合应用,也可能为 As 防治提供更多潜在的策略和方案。

除铁死亡抑制剂对 As 有抑制作用外,有些铁死亡相关调控蛋白也被证明与 As 密切相关。p53 是一种抑癌基因,可以催化谷氨酰胺水解,降低 GSH 含量,增加 ROS 水平,最终增加细胞对铁死亡的敏感性<sup>[57]</sup>。巨噬细胞内铁过载,会诱导巨噬细胞铁死亡,进而加重 As 病变程度,巨噬细胞内铁过载还可通过 ROS/乙酰化 p53 来诱导巨噬细胞 M1 表型,促进 As 的发生发展。因此,抑制 p53 乙酰化能防止巨噬细胞向 M1 表型极化,进而成为防治 As 的靶点。研究发现,抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 能抑制甲羟戊酸途径,进而干扰 GPX4 的合成,最终促进细胞铁死亡<sup>[58]</sup>。此外,SCD1 低表达能抑制 TFEB 核转位,促进脂滴与溶酶体融合,进而抑制泡沫细胞的形成<sup>[59]</sup>。因此,研发抑制 SCD1 表达的药物,可能通过抑制泡沫细胞铁死亡途径进而防治 As。

热休克蛋白参与了铁死亡的病理生理过程,并且与 As 的发生发展也密切相关,其中热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 作为 HSP 家族中研究最广泛的分子伴侣之一,能介导伴侣蛋白介导的自噬,并通过加速 GPX4 的降解促进脂质过氧化,进而导致铁死亡。此外,HSP90 功能受 S-亚硝基化 (S-nitrosylation, SNO) 调节,在 As 发展过程中 SNO-HSP90 水平升高,进一步研究发现 SNO-HSP90 在 Cys521 位点通过 HSP90/细胞分裂周期 37 (cell division cycle 37, CDC37)/NF- $\kappa$ B 信号通路诱导内皮黏附,导致内皮功能障碍,进而加速 As<sup>[60-61]</sup>。因此,HSP90 可能作为靶向抑制铁死亡,治疗 As 的相关

分子靶点,但具体机制仍有待于进一步深入研究。

## 4 总结与展望

铁死亡是一种新的铁依赖性细胞死亡方式,能诱导内皮功能障碍和巨噬细胞极化、促进泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞异常增殖和迁移等多个病理过程,进而参与 As 的发生发展。但是,铁死亡调控 As 的详细分子机制仍需要进一步完善与阐明。自噬、焦亡和铁死亡均参与了 As 的发生发展<sup>[57]</sup>。其中自噬又能调控铁死亡或焦亡来调控 As 的发生发展,因此,焦亡、焦亡和自噬相互作用也可能通过调控铁死亡来调控 As 的发生发展,但还无相关文献报道。铁死亡涉及的调控靶点众多,虽然很多研究已证明可通过激活或抑制相应的靶点比如 GXP4、系统 Xc<sup>-</sup>、TRF 来抑制铁死亡,通过降低 ROS 水平、抑制脂质过氧化物的积累来缓解内皮功能障碍、炎症和血管平滑肌细胞异常增殖和迁移等 As 病变过程。但这些研究尚局限于细胞和动物实验等基础研究,还需要开展大量的研究工作,有望将其应用于临床治疗 As。

### [参考文献]

- [1] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [2] CHEN Y R, LI L, LAN J, et al. CRISPR screens uncover protective effect of PSTK as a regulator of chemotherapy-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 11.
- [3] 刘惠美, 彭国龙, 欧阳雪倩, 等. 选择性自噬和动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(9): 737-745, 753.  
LIU H M, PENG G L, OU YANG X Q, et al. Advances in selective autophagy and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(9): 737-745, 753.
- [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] 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.
- [6] QIN Y H, QIAO Y, WANG D, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cardiovascular disease: mechanisms and potential applications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111872.
- [7] ZHANG H L, HU B X, LI Z L, et al. PKC $\beta$ II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 88-98.
- [8] 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.
- [9] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [10] ZHENG J S, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920-937.
- [11] ZHANG F, TAO Y L, ZHANG Z Z, et al. Metalloreductase Steap3 coordinates the regulation of iron homeostasis and inflammatory responses[J]. *Haematologica*, 2012, 97(12): 1826-1835.
- [12] ZHAO T, YANG Q, XI Y J, et al. Ferroptosis in rheumatoid arthritis: a potential therapeutic strategy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 779585.
- [13] JIANG L, WANG J M, WANG K, et al. RNF217 regulates iron homeostasis through its E3 ubiquitin ligase activity by modulating ferroportin degradation[J]. *Blood*, 2021, 138(8): 689-705.
- [14] BROWN C W, AMANTE J J, CHHOY P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export[J]. *Dev Cell*, 2019, 51(5): 575-586. e4.
- [15] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296.
- [16] ZHOU H, ZHOU Y L, MAO J A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy is involved in ionizing radiation-induced ferroptosis of intestinal epithelial cells[J]. *Redox Biol*, 2022, 55: 102413.
- [17] ZHANG Q, LIU J, DUAN H X Y, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [18] CHEN X, LI J B, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [19] FRIEDMANN ANGELI J P, KRYSKO D V, CONRAD M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7): 405-414.
- [20] YAN B, AI Y W, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-369.
- [21] LIU D S, DUONG C P, HAUPT S, et al. Inhibiting the system Xc<sup>-</sup>/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14844.
- [22] WANG L Y, LIU Y C, DU T T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc<sup>-</sup>[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675.
- [23] LIU M, KONG X Y, YAO Y, et al. The critical role and molecular mechanisms of ferroptosis in antioxidant systems: a narrative review[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6): 368.
- [24] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Organelle-specific regulation of ferroptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(10): 2843-2856.
- [25] CHEN F Q, CAI X T, KANG R, et al. Autophagy-dependent ferroptosis in cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(1/3): 79-101.
- [26] SOVOLYOVA N, HEALY S, SAMALI A, et al. Stressed to death: mechanisms of ER stress-induced cell death[J]. *Biol Chem*, 2014, 395(1): 1-13.
- [27] XU S W, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [28] YU Y, YAN Y, NIU F L, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193.
- [29] 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.
- [30] YANG K, SONG H J, YIN D L. PDSS2 inhibits the ferroptosis of vascular endothelial cells in atherosclerosis by activating Nrf2[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(6): 767-776.
- [31] HE L N, LIU Y Y, WANG K, et al. Tanshinone II A protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the NRF2 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 575: 1-7.
- [32] 韩震海, 王飞飞, 潘立栋. 银杏素通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞铁死亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 231-237.
- HAN Z H, WANG F F, PAN L D. Influences of ginkgetin on ox-LDL-induced ferroptosis in vascular endothelial cells by regulating Nrf2/SLC7 A11/GPX4 signaling pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 231-237.
- [33] GATTERMANN N, MUCKENTHALER M U, KULOZIK A E, et al. The evaluation of iron deficiency and iron overload[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2021, 118(49): 847-856.
- [34] VINCHI F, PORTO G, SIMMELBAUER A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(28): 2681-2695.
- [35] QIN X, ZHANG J, WANG B, et al. Ferritinophagy is involved in the zinc oxide nanoparticles-induced ferroptosis of vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4266-4285.
- [36] LI L, WANG H N, ZHANG J, et al. Effect of endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles on endothelial cell ferroptosis and atherosclerotic vascular endothelial injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 235.
- [37] XIAO F J, ZHANG D, WU Y, et al. MiRNA-17-92 protects endothelial cells from erastin-induced ferroptosis through targeting the A20-ACSL4 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(3): 448-454.
- [38] OCAÑA-GUZMAN R, VÁZQUEZ-BOLAÑOS L, SADA-OVALLE I. Receptors that inhibit macrophage activation: mechanisms and signals of regulation and tolerance[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 8695157.
- [39] HU Z W, WEN Y H, MA R Q, et al. Ferroptosis driver SOCS1 and suppressor FTH1 independently correlate with M1 and M2 macrophage infiltration in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 727762.
- [40] TANG B F, XU W T, WANG Y J, et al. Identification of critical

- ferroptosis regulators in lung adenocarcinoma that RRM2 facilitates tumor immune infiltration by inhibiting ferroptotic death[J]. *Clin Immunol*, 2021, 232: 108872.
- [41] LI M H, Xin S Y, Gu R Y, et al. Novel diagnostic biomarkers related to oxidative stress and macrophage ferroptosis in atherosclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8917947.
- [42] XIAO L, LUO G, GUO X P, et al. Macrophage iron retention aggravates atherosclerosis: evidence for the role of autocrine formation of hepcidin in plaque macrophages[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(2): 158531.
- [43] LI B, WANG C F, LU P, et al. IDH1 promotes foam cell formation by aggravating macrophage ferroptosis[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(10): 1392.
- [44] XU J M, HAN X, XIA N, et al. IL-37 suppresses macrophage ferroptosis to attenuate diabetic atherosclerosis via the NRF2 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 289.
- [45] YU W, LIU W D, XIE D, et al. High level of uric acid promotes atherosclerosis by targeting NRF2-mediated autophagy dysfunction and ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9304383.
- [46] ZHANG J, WANG X Y, GUAN B Y, 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.
- [47] PENG Q, LIU H H, LUO Z S, et al. Effect of autophagy on ferroptosis in foam cells via Nrf2[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5): 1597-1606.
- [48] SU G M, YANG W, WANG S J, et al. SIRT1-autophagy axis inhibits excess iron-induced ferroptosis of foam cells and subsequently increases IL-1 $\beta$  and IL-18 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 561: 33-39.
- [49] ZHAO Y H, ZHAO Y Z, TIAN Y, et al. Metformin suppresses foam cell formation, inflammation and ferroptosis via the AMPK/ERK signaling pathway in ox-LDL-induced THP-1 monocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(4): 636.
- [50] DURHAM A L, SPEER M Y, SCATENA M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 590-600.
- [51] SAMPILVANJIL A, KARASAWA T, YAMADA N, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3): H508-H518.
- [52] 杨茜, 郑宪鑫, 朱亮, 等. ALOX15 对血管平滑肌细胞铁死亡的影响[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2021, 57(6): 912-914. YANG Q, ZHENG X X, ZHU L, et al. Effect of ALOX15 on ferroptosis in aortic vascular smooth muscle cells[J]. *J QingDao Univ (Med Sci)*, 2021, 57(6): 912-914.
- [53] WANG K, CHEN X Z, WANG Y H, et al. Emerging roles of ferroptosis in cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 394.
- [54] WANG Y, TANG M. PM2.5 induces ferroptosis in human endothelial cells through iron overload and redox imbalance [J]. *Environ Pollut*, 2019, 254(Pt A): 112937.
- [55] OUYANG S Y, YOU J, ZHI C X, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 782.
- [56] SINGH L, SHARMA S, XU S W, et al. Curcumin as a natural remedy for atherosclerosis: a pharmacological review [J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 4036.
- [57] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [58] ASCENZI F, DE VITIS C, MAUGERI-SACCÀ M, et al. SCD1, autophagy and cancer: implications for therapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 265.
- [59] WANG Y Q, ZHAO Y J, YE T, et al. Ferroptosis signaling and regulators in atherosclerosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 809457.
- [60] WU Z M, GENG Y, LU X J, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(8): 2996-3005.
- [61] ZHAO S, TANG X, MIAO Z, et al. Hsp90 S-nitrosylation at Cys521, as a conformational switch, modulates cycling of Hsp90-AHA1-CDC37 chaperone machine to aggravate atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102290.
- (此文编辑 文玉珊)