

本文引用: 王琼, 冯安妮, 牙侯弟, 等. 巨噬细胞铁死亡与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(3): 257-262.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.03.010.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-03-0257-06

· 文献综述 ·

巨噬细胞铁死亡与动脉粥样硬化

王琼^{1,2}, 冯安妮^{1,2}, 牙侯弟^{1,2}, 陈玉华^{1,2}, 郑标^{1,2}, 莫中成^{1,2}

1. 广西糖尿病系统医学重点实验室 桂林医学院组织学与胚胎学教研室, 广西桂林市 541199;

2. 桂林医学院-明舜制药慢性病防治研究联合实验室, 湖南省邵阳市 422800

[摘要] 动脉粥样硬化是多种心血管疾病的病理基础,其导致的心血管疾病仍然是全球人类死亡的主要原因。铁死亡是一种铁离子依赖性非凋亡形式的细胞死亡方式,与多种生理机制密切相关。近些年来研究发现巨噬细胞铁死亡对于动脉粥样硬化的发生发展具有十分重要的作用。文章从巨噬细胞铁代谢水平失衡出发,就巨噬细胞铁死亡与脂质过氧化、炎症、氧化应激等方面的相互作用,综述了巨噬细胞铁死亡与动脉粥样硬化之间的关系,以期对动脉粥样硬化发病机制的研究提供新的思路。

[关键词] 巨噬细胞; 铁死亡; 动脉粥样硬化; 脂质过氧化; 氧化应激

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Macrophage ferroptosis and atherosclerosis

WANG Qiong^{1,2}, FENG Anni^{1,2}, YA Houdi^{1,2}, CHEN Yuhua^{1,2}, ZHENG Biao^{1,2}, MO Zhongcheng^{1,2}

1. Guangxi Key Laboratory of Diabetes System Medicine & Department of Histology and Embryology, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China; 2. Guilin Medical College-Mingshun Pharmaceutical Joint Laboratory of Chronic Disease Control Research, Shaoyang, Hunan 422800, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the pathological basis of a variety of cardiovascular diseases, which are still the leading cause of human death worldwide. Ferroptosis is a kind of iron dependent non-apoptotic cell death mode, which is closely related to various physiological mechanisms. Recent studies have found that ferroptosis in macrophages plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis. Based on the imbalance of iron metabolism in macrophages, this paper reviews the correlation between ferroptosis in macrophages and atherosclerosis in terms of the interaction between ferroptosis in macrophages and lipid peroxidation, inflammation, oxidative stress, etc., in order to provide new ideas for the study of the pathogenesis of atherosclerosis.

[KEY WORDS] macrophage; ferroptosis; atherosclerosis; lipid peroxidation; oxidative stress

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性疾病,其主要特征是动脉管壁中脂质的积累及斑块的形成,斑块的形成逐渐使动脉管腔狭窄,增加了心脏病、缺血性中风及外周性血管疾病的发病风险^[1]。铁死亡(ferroptosis)是一种铁离子依赖性非凋亡形式的调节性细胞死亡方式^[2],不同于细胞的凋亡、坏死、自噬及焦亡等^[3]。铁死亡以铁离子依赖性的脂质过氧化物蓄积为主要特征^[4],形态学中铁死亡表现为线粒体皱缩、外膜破裂、膜密度增高及线粒体嵴的结构破坏,细胞核大小正常但缺

乏染色质凝聚,细胞膜起泡但未破裂^[5];生物化学中铁死亡主要表现除了铁的含量及活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量增加之外,还包括半胱氨酸摄取系统、铁死亡抑制蛋白1-辅酶Q10、二氢乳清酸脱氢酶等被破坏^[6];而遗传学中表现为一些特殊基因(例如:TFRC、FTH1等)的异常表达^[7]。随着对铁死亡研究的不断深入,越来越多的证据表明铁死亡与As发生发展密切相关^[8]。

巨噬细胞作为机体中最早出现的免疫细胞,其功能广泛,具有显著的可塑性,能够根据组织微环

[收稿日期] 2023-05-19

[修回日期] 2023-07-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060091)

[作者简介] 王琼,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治,E-mail:apple211020@icloud.com。通信作者莫中成,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治,E-mail:zhchmo@hotmail.com。

境改变其功能及表型,从而执行宿主防御和组织修复等不同功能^[9-10]。在晚期 As 斑块中,出现巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等多种细胞死亡,其中巨噬细胞死亡超过半数,这导致脂质坏死核心的形成及扩大、斑块破裂等情况的发生^[11]。巨噬细胞的死亡方式包括:凋亡、坏死、焦亡、铁死亡等,铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式,引起人们的广泛关注,但目前针对巨噬细胞铁死亡相关机制通路的研究相对较少。因此,深入探讨巨噬细胞铁死亡在 As 病理进程中的潜在作用和分子机制,对揭示 As 发病机制与防治策略具有重要意义。

1 巨噬细胞铁代谢失衡促进铁死亡影响 As

巨噬细胞可经多种途径吸收不同形式的铁元素。巨噬细胞主要通过吞噬衰老的红细胞或斑块内出血红细胞破裂产生的血红素,经血红素氧化酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 降解产生 Fe^{2+} ; 或者细胞外铁 (Fe^{3+}) 与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合,通过转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor protein 1, TfR1) 途径进入巨噬细胞内^[8,12],进入胞内后 Fe^{3+} 经铁还原酶 3 还原为 Fe^{2+} ,随后 Fe^{2+} 通过二价金属转运体 1 释放到细胞质的动态铁池中,当细胞铁需求增加时,铁池中的铁可直接被利用^[8]。巨噬细胞中过量的铁以铁蛋白 (ferritin, Ft) 的形式保存在细胞内,表现为非氧化还原活性,以防止铁离子蓄积造成的细胞损伤^[13]。Ft 由铁蛋白重链及铁蛋白轻链组成,其中铁蛋白重链具有铁氧化酶活性,可将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 并将其储存在 Ft 中,从而保护细胞免受 Fe^{2+} 氧化毒性作用^[14]。当然, Ft 也可与 Fe^{3+} 结合,通过铁泵蛋白 (ferroportin, FPN) 运出巨噬细胞,这是目前唯一已知的铁离子排泄途径^[13-15]。

巨噬细胞内的铁代谢可在各种调节因素影响下保持相对稳定,当铁代谢失调时会诱发铁死亡,引起 ROS 含量增高、铁离子蓄积、脂质过氧化等情况的发生^[8,16]。铁调素 (hepcidin) 的表达与多种疾病密切相关,通过靶向下调铁转运蛋白,减少巨噬细胞、肝细胞和十二指肠细胞内的离子输出^[17]。而铁离子蓄积会影响巨噬细胞的内部环境,促进炎症反应,使细胞间黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子过度表达并引起细胞氧化应激,虽然短期内不会影响巨噬细胞的活动,但是长期铁离子蓄积会进一步加快 As 的发生进展^[18]。综上所述,铁代谢失衡是巨噬细胞铁死亡的重要机制之一。

2 巨噬细胞脂质过氧化诱导铁死亡加速 As

脂质过氧化是 ROS 氧化生物膜的过程,过量的 ROS 与细胞膜上的磷脂、酶、多不饱和脂肪酸的侧链等大分子物质发生反应,形成脂质过氧化物,使细胞膜的流动性和通透性发生变化,从而导致细胞功能障碍^[19]。Erastin 是铁死亡诱导剂,可通过抑制膜结合谷氨酸/胱氨酸转运体系统 (cystine/glutamate transporter, system Xc-),诱导细胞发生铁死亡。胱氨酸是合成谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的重要前体^[20],GSH 作为细胞内重要的抗氧化剂及自由基清除剂,能及时有效地清除细胞内过多的 ROS,同时 GSH 可作为重要的辅助因子,参与谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的合成^[21]。GPX4 是铁死亡重要的特异性标志物,可以将脂质过氧化物还原成脂质醇或将过氧化氢还原成水,敲除或者抑制 GPX4 均可有效诱导铁死亡的发生^[21]。当 Xc-转运体系受阻时,胱氨酸无法进入细胞内,胞内通过还原反应合成的半胱氨酸含量减少,GSH 合成下降,这导致 GPX4 合成降低,GPX4 清除脂质 ROS 受阻,导致细胞铁死亡的发生^[20-22]。

2.1 GPX4/SLC7A11 介导巨噬细胞铁死亡

GPX4 被认为是哺乳动物中最重要的抗氧化酶之一,研究发现,GPX4 是铁死亡的关键调节因子,可减少脂质过氧化,控制还原态及氧化态的平衡^[23]。GPX4 敲除会促进脂质过氧化并加重 As,而 GPX4 过表达可以抑制 ApoE^{-/-} 小鼠巨噬细胞铁死亡,缓解主动脉粥样硬化病变^[24-25]。研究表明,高尿酸通过抑制 GPX4 的表达,损伤线粒体结构和功能,诱导巨噬细胞铁死亡,而加入铁死亡抑制剂 Fer-1 后,可促进 GPX4、SLC7A11、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2) 的表达,抑制 Fe^{2+} 、ROS 及丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 水平的升高,减轻了巨噬细胞铁死亡的发生,从而缓解 As 的发展^[26-27]。

SLC7A11 是 Xc-系统中的一个重要组成部分,抑制 SLC7A11 的表达,可影响 GSH 的产生并导致 GPX4 失活^[3]。Nrf2 能够增强 Xc-系统的转运,提高 GPX4 的还原能力,抑制细胞铁死亡的发生^[21]。已有研究表明,在某些肿瘤细胞中,p53 可抑制下游基因 SLC7A11 的表达,还可通过消耗细胞内 GSH 水平使 GPX4 失活,诱发细胞铁死亡,因此 p53 的激活被视为铁死亡发生的必要条件^[28]。研究表明,在高

脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠的泡沫细胞中发现,p53 表达增加,SLC7A11、GSH、GPX4 表达水平下降,这提示巨噬细胞及其衍生的泡沫细胞发生了铁死亡,并参与 As 的发生发展^[2,29]。然而,p53 是否是巨噬细胞发生铁死亡的必要条件,激活 p53 基因能否介导 Nrf2/SLC7A11 信号通路影响巨噬细胞铁死亡促进 As 发展,目前还没有相关研究报道。因此,在未来关于巨噬细胞铁死亡的相关研究中,可以重点关注 p53、Nrf2/SLC7A11 信号通路等。

2.2 转录激活因子 3 促进脂质过氧化诱导巨噬细胞铁死亡

转录激活因子 3(activating transcription factor 3, ATF3)是一种应激诱导转录因子,在调节代谢中起重要作用。研究表明,ATF3 在 As 的巨噬细胞及内皮细胞中会过度表达,而在非 As 的动脉中几乎检测不到。ATF3 可抑制 Xc-系统转运,耗尽细胞内 GSH,从而影响铁死亡诱导的脂质过氧化^[30]。也有研究发现,ATF3 可以抑制 PI3K/MMP3 信号通路,减少动脉弹性层的损伤,增加斑块的稳定性^[31]。而 ATF3 能否作为 As 中巨噬细胞铁死亡的检测指标,还有待进一步研究。

3 炎症因子促 Hepsidin 表达使 FPN 内化降解,诱导巨噬细胞铁死亡加速 As 发展

铁积累引发炎症反应,导致巨噬细胞功能障碍^[17,32]。最新研究表明,巨噬细胞内过量的铁会促进炎症因子的表达,使巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞,产生高水平的 ROS,并抑制胆固醇转运体基因的表达,导致脂质堆积、斑块增大,使血管管腔变窄,从而加快 As 的发展^[3,19]。信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种重要的信号转导蛋白,可以控制脂质过氧化及铁代谢,防止细胞发生铁死亡^[8]。在炎症条件下,IL-6 及其他细胞因子通过激活 STAT3 信号通路,刺激 Hepsidin 产生。Hepsidin 随血液循环到单核巨噬系统,与巨噬细胞表面的 FPN 结合,结合后 Janus 激酶 2 自身磷酸化,随后 FPN 磷酸化导致 FPN 内化,内化的 FPN 在吞噬作用下,进入细胞并在溶酶体内降解,此过程降低了细胞内铁的外流,使细胞内铁含量升高,破坏了巨噬细胞内的铁稳态^[33-34]。

研究发现 Hepsidin 水平在出血性斑块中会显著升高,这与巨噬细胞中铁激活 IL-6/STAT3 信号通

路密切相关^[8]。而 Theurl 等^[35]证实,巨噬细胞本身就能够分泌 Hepsidin,促进巨噬细胞内铁的积累。目前并不清楚,影响巨噬细胞铁死亡的 Hepsidin,究竟是由胞外经炎症因子刺激所产生的,还是胞内自主分泌产生的,这需要进一步验证。研究表明,骨肉瘤细胞中 Nrf2 过度表达,可以促进 STAT3 磷酸化共同调节 Hepsidin 的相关表达,放大下游信号传导,上调 SLC7A11,抑制铁死亡的发生^[36]。在巨噬细胞中,若 Nrf2 过度表达,能否促进 STAT3 的磷酸化,共同调节 SLC7A11 的表达,抑制巨噬细胞铁死亡的发生,这值得进一步探索。研究发现,在高脂血症小鼠模型中,Hepsidin 缺失使巨噬细胞内铁离子减少、主动脉巨噬细胞炎症表型减少等,抑制了 As 的发展^[37]。Bao 等^[38]发现香烟中所含有的焦油,则会通过核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路,激活 Hepsidin/FPN/SLC7A11 轴,诱导巨噬细胞铁死亡,促进 As 发生。由此可见,Hepsidin 对巨噬细胞内铁离子的调节,具有十分重要的作用,进一步探索 Hepsidin/FPN 轴背后的机制,对改善 As 发生发展有重要意义。

4 氧化应激介导巨噬细胞铁死亡加快 As 发展

氧化应激是 As、心肌梗死、心律失常等心血管疾病的重要机制,常导致炎性细胞因子、抗炎分子及趋化因子的差异化表达。Nrf2 是调节细胞氧化应激反应的重要转录因子,也是维持细胞内氧化还原稳态的中心调节因子。

4.1 Nrf2、Nrf2/HO-1 调控氧化应激介导巨噬细胞铁死亡

在 ApoE^{-/-}小鼠中,Nrf2 激活剂特丁基对苯二酚,可以增强巨噬细胞及血管平滑肌细胞中 Nrf2 的活性,抑制铁死亡的发生,并显著减少斑块的大小及脂质含量等;而在体外细胞实验中,增强 Nrf2 活性,可抑制促炎基因及氧化应激基因的表达,改变巨噬细胞表型,从而增强自噬活性,最终影响 As 的发展^[26,38]。Li 等^[39]发现通过抑制异柠檬酸脱氢酶 1 的表达,能够激活 Nrf2,改善氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)诱导的巨噬细胞铁死亡及泡沫细胞的形成,缓解 As 的发生发展。除此之外,Xu 等^[40]发现抗炎因子 IL-37 可增加糖尿病小鼠主动脉中 GPX4 和 Nrf2 的表达,抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞铁死亡、减少丙二醛的产生以及增强巨噬细胞中 Nrf2 的核易位,以此减弱 As 的进展。

Nrf2/HO-1 轴是调节氧化应激反应的关键信号

通路,HO-1 是 Nrf2 调节的 II 期抗氧化酶中诱导应激反应的重要蛋白,可将血红蛋白转化为一氧化碳、 Fe^{2+} 和胆碱,并最终转化为胆红素,发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗血栓的作用^[41]。综上所述,Nrf2 及 Nrf2/HO-1 轴与巨噬细胞铁死亡关系密切,增强 Nrf2 活性或激活 Nrf2/HO-1 轴,可以缓解巨噬细胞铁死亡的发生,减少氧化应激对 As 造成的损伤。

4.2 其他与氧化应激介导巨噬细胞铁死亡相关的标志物

相关生信分析表明,基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、花生四烯酸 5-脂氧合酶 (arachidonic acid 5-lipoxygenase, ALOX5)、嗜中性粒细胞胞浆因子 2 (neutrophil cytoplasmic factor 2, NCF2) 和嗜中性粒细胞胞浆因子 4 (neutrophil cytoplasmic factor 4, NCF4) 在 As 中高度表达且与氧化应激有关,其中 ALOX5 和 NCF2 主要在 M1 型巨噬细胞中表达,通过调节巨噬细胞铁死亡,参与 As 的形成^[38]。此外,ALOX5 基因也可通过 p53/SAT1/ALOX5 通路,调节细胞铁死亡的发生^[20]。Li 等^[42]证实,对小鼠进行 ALOX5 基因敲除,可以预防 As 的发生。

5 巨噬细胞铁死亡其他调控机制

Su 等^[43]发现铁积累通过抑制 SIRT1,使 ox-LDL

诱导巨噬细胞铁死亡,并增加 IL-1 β 和 IL-18 的表达,这可能是造成 As 斑块不稳定的重要原因之一。研究发现,砷化镉量子点使 Nrf2 减少,引发细胞外调节蛋白激酶 1/2 磷酸化,激活铁蛋白自噬,铁蛋白重链降解,引发巨噬细胞铁死亡^[44]。二甲双胍通过 AMPK/ERK 途径,抑制 NOD 样受体蛋白 3、IL-18 等表达,减轻氧化应激,最终阻止泡沫细胞的衍生并抑制铁死亡^[45]。

除以上途径外,巨噬细胞表型与铁死亡的发生也密切相关。巨噬细胞有两种亚型:M1 促炎型巨噬细胞和 M2 抗炎型巨噬细胞。Zhou 等^[46]发现,铁过载通过促进 p53 乙酰化,增加 P300/CBP 乙酰转移酶的活性,上调 ROS 表达,使巨噬细胞极化为 M1 型,促进炎症反应,加重 As 进展。相比之下,用铁死亡抑制剂或敲低 Hecpudin 等方法处理巨噬细胞后,可使巨噬细胞极化为 M2 表型。在动物实验中发现,缺乏 Hecpudin 的小鼠,M1 型巨噬细胞数量会显著减少。这些研究表明,铁死亡多伴有 M1 型巨噬细胞,这与铁过载致使巨噬细胞向 M1 型极化的方向是一致的。综上所述,巨噬细胞铁死亡可通过多种途径影响 As 的发生发展,并对巨噬细胞铁死亡在 As 中的分子机制进行了归纳总结(图 1)。

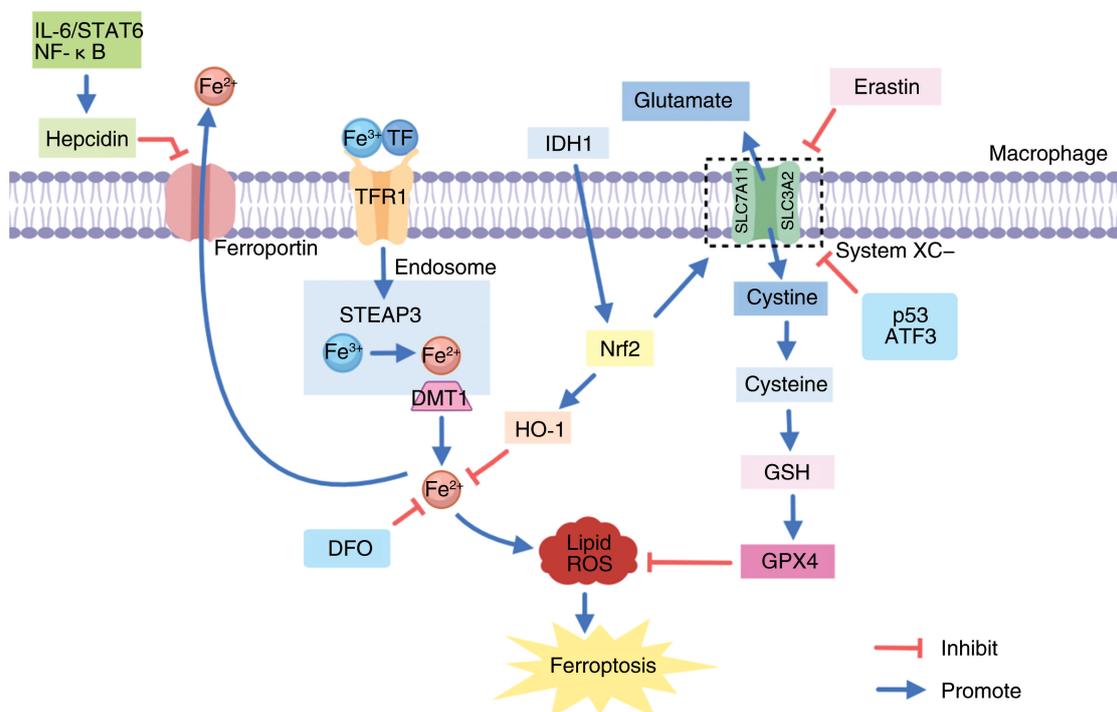


图 1. 巨噬细胞铁死亡发生机制

Figure 1. Mechanism of ferroptosis in macrophages

6 总结与展望

近年来,研究发现巨噬细胞铁死亡与 As 的发生发展密切相关^[47]。巨噬细胞铁代谢水平失衡、脂质过氧化、炎症、氧化应激等均可诱导细胞铁死亡的发生,参与机制如下: Xc-转运系统受阻, GPX4/SLC7A11 表达降低及 ROS 增多,发生脂质过氧化;巨噬细胞吞噬大量脂质,氧化应激诱导产生的 ROS 攻击氧化的脂质,产生过量有害的脂质过氧化物,使 MDA 水平升高;炎症因子 IL-6 等通过激活 Hepcidin,使 FPN 内化降解胞内 Fe²⁺ 蓄积,最终导致巨噬细胞发生铁死亡。铁过载作为铁死亡发生的关键环节,也可进一步诱导氧化应激和炎症反应,促进巨噬细胞衍生为泡沫细胞,加速斑块形成,使动脉管腔狭窄,最终加快 As 的发生发展。

目前关于巨噬细胞铁死亡与 As 的研究仍停留在细胞及动物模型上,临床实验数据较少,研究深度有限,主要通过透射电子显微镜观察线粒体结构和检测 GPX4、Fe²⁺、ROS 等指标确定铁死亡的发生,并未找到与巨噬细胞铁死亡相关的特异性标志物。因此,明确巨噬细胞铁死亡在 As 中的调控机制,寻找铁死亡的特异性标志物,探求调控铁死亡以发挥抗 As 的靶向治疗药物,可作为今后研究探索的重点。体内微环境的不断变化,使巨噬细胞铁死亡并不会独立存在,与自噬、焦亡等调控形式也存在着密切的联系^[48]。因此,在未来的研究中,对巨噬细胞铁死亡与其他细胞调控形式的交互探索,可能是临床寻找靶向干预 As 及药物研发的潜力研究领域。

[参考文献]

- [1] WILSON H M. The intracellular signaling pathways governing macrophage activation and function in human atherosclerosis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(6): 1673-1682.
- [2] 刘太阳, 孙岳, 宝瑞, 等. 铁死亡参与煤尘诱导小鼠巨噬细胞损伤作用的研究[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(2): 317-323. LIU T Y, SUN Y, BAO R, et al. Study on the role of ferroptosis in the damage of mouse macrophages induced by coal dust[J]. *Modern Prevent Med*, 2022, 49(2): 317-323.
- [3] 蔡婉, 王婧, 池浩. 铁死亡机制及其在动脉粥样硬化中的应用研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(3): 309-311, 316. CAI W, WANG J, CHI H. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its application in atherosclerosis[J]. *Chin J Diffic Compl Cas*, 2022, 21(3): 309-311, 316.
- [4] LE Y F, ZHANG Z J, WANG C, et al. Ferroptotic cell death: new regulatory mechanisms for metabolic diseases[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(5): 785-800.
- [5] 刘泽鑫, 曹赛, 陈清, 等. MicroRNA-132 通过诱导线粒体氧化应激障碍-铁死亡进程促进动脉粥样硬化[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(1): 143-149. LIU Z X, CAO S, CHEN Q, et al. MicroRNA-132 promotes atherosclerosis by inducing mitochondrial oxidative stress-mediated ferroptosis[J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(1): 143-149.
- [6] 王婷婷, 于莉莉, 陈玉善, 等. 铁死亡在动脉粥样硬化中的作用及其靶向治疗研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44(2): 162-167. WANG T T, YU L L, CHEN Y S, et al. Research advances in role of ferroptosis in atherosclerosis and its targeted therapy[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2023, 44(2): 162-167.
- [7] 刘力恒, 王艳滢, 焦磊, 等. 铁死亡在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(25): 44-46, 79. LIU L H, WANG Y Y, JIAO L, et al. Research progress of iron death in cardiovascular disease[J]. *China Med Herald*, 2021, 18(25): 44-46, 79.
- [8] MA J D, ZHANG H Q, CHEN Y F, et al. The role of macrophage iron overload and ferroptosis in atherosclerosis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1702.
- [9] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80. CHEN Y F, SHEN W, SHI H M. Research progress on immune metabolism of macrophages and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 74-80.
- [10] 张皓南, 任博文, 纪元浩, 等. 巨噬细胞程序性死亡在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(8): 43-49. ZHANG H N, REN B W, JI Y H, et al. Advance on the roles of programmed cell death of macrophages in atherosclerosis[J]. *Chin J Mod Med*, 2023, 33(8): 43-49.
- [11] LIN L, ZHANG M X, ZHANG L, et al. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 809955.
- [12] 姜辉, 李美琦, 胡佳楠, 等. 巨噬细胞对铁代谢的调控作用[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2021, 41(4): 344-348. JIANG H, LI M Q, HU J N, et al. Regulation of iron metabolism by macrophages[J]. *J Nantong Univ Med Sci*, 2021, 41(4): 344-348.
- [13] CHEN X, YU C H, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226.
- [14] 王曼, 丁家望, 汪心安, 等. 铁死亡与动脉粥样硬化[J]. *生命的化学*, 2022, 42(2): 259-266. WANG M, DING J W, WANG X A, et al. Ferroptosis and atherosclerosis[J]. *Chem Life*, 2022, 42(2): 259-266.
- [15] 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.
- [16] ZHANG Y, XIN L Y, XIANG M, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112423.
- [17] FLORIANIW, LISA T, HAAKON HS, et al. The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104664.
- [18] MARQUES V B, LEAL M A S, MAGESKI J G A, et al. Chronic iron overload intensifies atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice: role of oxidative stress and endothelial dysfunction[J]. *Life*

- Sci, 2019, 233: 116702.
- [19] JANA T, TZVETA S, ZLATINA N, et al. Effect of endurance training on diurnal rhythms of superoxide dismutase activity, glutathione and lipid peroxidation in plasma of pinealectomized rats[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 716: 134637.
- [20] 刘素连, 叶冬宁, 丘爱兰, 等. 脂质过氧化诱导铁死亡参与动脉粥样硬化形成机制的研究进展[J]. *今日药学*, 2021, 31(12): 954-960.
LIU S L, YE D N, QIU A L, et al. Research progress on mechanisms of lipid peroxidation induced ferroptosis involved in atherosclerosis[J]. *Pharmacy Today*, 2021, 31(12): 954-960.
- [21] 张静, 赵外荣, 施雯婷, 等. 铁死亡及其在心血管疾病中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2020, 47(6): 339-343.
ZHANG J, ZHAO W R, SHI W T, et al. Ferroptosis and its role in cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2020, 47(6): 339-343.
- [22] MARTINET W, COORNAERT I, PUYLAERT P, et al. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 306.
- [23] TOMONORI T, MASATAKA I, TOMOMI I, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(6): e169756
- [24] LI H, LIN L, XIA Y L, et al. Research progress on the role of ferroptosis in cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1077332.
- [25] 钱敏雅, 刘满宇, 陶晨璐, 等. 巨噬细胞死亡方式的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(1): 204-210.
QIAN M Y, LIU M Y, TAO C L, et al. Research progress of macrophages death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 39(1): 204-210.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] JU J, SONG Y N, WANG K. Mechanism of ferroptosis: a potential target for cardiovascular diseases treatment[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(1): 261-276.
- [29] 王杰, 贾连群, 宋囡, 等. 四君子汤通过铁死亡途径改善动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(1): 75-78.
WANG J, JIA L Q, SONG N, et al. Sijunzi decoction improves lipid deposition in atherosclerotic mice via iron death pathway[J]. *Prog Anatom Sci*, 2021, 27(1): 75-78.
- [30] 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.
- [31] QIN W W, YANG H Y, LIU G Z, et al. Activating transcription factor 3 is a potential target and a new biomarker for the prognosis of atherosclerosis[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(1): 49-59.
- [32] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Herz*, 2019, 44(2): 107-120.
- [33] CHEN Y F, LI X T, WANG S Y, et al. Targeting iron metabolism and ferroptosis as novel therapeutic approaches in cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 591.
- [34] YAN F, LI K F, XING W J, et al. Role of iron-related oxidative stress and mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5124553.
- [35] THEURL I, THEURL M, SEIFERT M, et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes[J]. *Blood*, 2008, 111(4): 2392-2399.
- [36] LIU Q, WANG K Z. The induction of ferroptosis by impairing STAT3/Nrf2/GPx4 signaling enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(11): 1245-1256.
- [37] MALHOTRA R, WUNDERER F, BARNES H J, et al. Hepcidin deficiency protects against atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 178-187.
- [38] BAO X Y, LUO X, BAI X X, et al. Cigarette tar mediates macrophage ferroptosis in atherosclerosis through the hepcidin/FPN/SLC7A11 signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 201: 76-88.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] ZHANG Q, LIU J, DUAN H X U, 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.
- [42] 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.
- [43] 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-1B and IL-18 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 561: 33-39.
- [44] LIU N, LIANG Y, WEI T T, et al. The role of ferroptosis mediated by NRF2/ERK-regulated ferritinophagy in CdTe QDs-induced inflammation in macrophage[J]. *J Hazard Mater*, 2022, 436: 129043.
- [45] 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.
- [46] ZHOU Y, QUE K T, ZHANG Z, et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 pathway[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 4012-4022.
- [47] YANG Z, SHI J H, CHEN L, et al. Role of pyroptosis and ferroptosis in the progression of atherosclerotic plaques [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 811196.
- [48] HU G F, YUAN Z H, WANG J. Autophagy inhibition and ferroptosis activation during atherosclerosis: hypoxia-inducible factor 1 α inhibitor PX-478 alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and suppressing ferroptosis in macrophages [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114333.