



靶向铁死亡防治重大疾病的转化医学研究

沈馨[†], 余盈盈[†], 陈峻逸[†], 沈洁[†], 张金明[†], 王福倬^{*}, 闵军霞^{*}

浙江大学转化医学研究院, 浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310058

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: junxiamin@zju.edu.cn; fwang@zju.edu.cn

收稿日期: 2022-09-05; 接受日期: 2022-11-14; 网络版发表日期: 2022-12-05

国家重点研发计划(批准号: 2018YFA0507800)资助项目

摘要 铁死亡(ferroptosis)是近年新发现的铁依赖的独特细胞程序化死亡方式, 以致死性脂质过氧化蓄积为主要特征。目前, 铁死亡研究领域发展迅猛, 已成为生命科学及医学等领域的全球热点。大量研究提示铁死亡在心血管疾病、肝病、肾病、肿瘤及神经退行性等衰老相关重大疾病的发生发展及诊治中发挥重要作用。本文综述铁死亡的调控机制及其在脏器损伤和衰老相关疾病中的研究进展, 总结现有铁死亡相关药物的应用, 并对靶向铁死亡的临床转化应用前景进行展望。

关键词 铁死亡, 心血管疾病, 肝脏疾病, 肾性疾病, 神经退行性疾病, 衰老, 肿瘤, 转化研究

药物及毒物、嗜酒、代谢异常、病原微生物感染以及衰老等均会导致持续性脏器损伤, 心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、神经退行性疾病和肿瘤等重大疾病是全球, 特别是我国, 最常见的死亡原因。2012年, 一种新型细胞死亡方式——铁死亡(ferroptosis)的发现^[1], 为脏器损伤和衰老领域的研究提供了新视角。尽管铁死亡的具体机制尚未完全明确, 但随着对其研究的不断深入, 人们发现铁死亡在心脑血管疾病、肿瘤、神经退行性疾病等衰老相关的重大疾病的发生发展过程中发挥作用。越来越多的研究发现, 通过药理学手段或者遗传学手段靶向干预铁死亡, 能有效地阻断这些疾病的进展, 为防治临床重大疾病提供理论基础。本文对铁死亡的调控机制、铁死亡在重要脏器损伤和衰老相关疾病中的作用, 现有的铁死亡

相关药物的应用, 及铁死亡在临床的应用前景进行概括和展望。

1 铁死亡及其研究进展

1.1 铁死亡是铁依赖的新型细胞死亡方式

铁死亡是近十年里, 由哥伦比亚大学Brent R. Stockwell教授团队发现的一种新型细胞死亡方式^[1]。他们在观察小分子化合物Erastin杀死RAS突变的肿瘤细胞时, 发现其死亡方式不同于凋亡、坏死或自噬等, 但它可以被铁离子螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)有效抑制, 因此将这种铁离子依赖的细胞死亡命名为铁死亡^[2,3]。

引用格式: 沈馨, 余盈盈, 陈峻逸, 等. 靶向铁死亡防治重大疾病的转化医学研究. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1815–1826

Shen X, Yu Y Y, Chen J Y, et al. Targeting ferroptosis as a potential prevention and treatment strategy for human diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1815–1826, doi: [10.1360/SSV-2022-0241](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0241)

1.2 铁死亡的调控机制复杂

随着研究的深入, 科学家发现铁死亡存在复杂而精细的调控网络: 包括抑制铁死亡通路和激活铁死亡通路(图1)。

(I) 抑制铁死亡通路. 包括经典的GPX4调控系统以及不依赖于GPX4的抵抗铁死亡通路。

(i) 细胞质和线粒体中的GSH-GPX4抗氧化系统是细胞抵抗铁死亡的重要途径之一. 细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(SLC7A11/SLC3A2, 又称为System Xc⁻)向细胞内1:1转入胱氨酸、向细胞外排出谷氨酸^[4]. 胱氨酸(Cystine)一旦进入细胞可被氧化成半胱氨酸(Cysteine), 进一步通过谷氨酸半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase, GCL)和谷胱甘肽合成酶(GSH synthetase, GSS), 以还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)作为重要还原力, 合成谷胱甘肽(Glutathione, GSH). 通过使用GSH作为还原性辅助因子, 最后由定位于细胞质和线粒体中的谷胱甘肽过氧化物酶GPX4将脂质过氧化物还原为脂质醇^[5]。

(ii) 不依赖于GPX4的抵抗铁死亡通路——细胞膜上的铁死亡抑制蛋白1-辅酶Q10(FSP1-CoQ₁₀)途径. 豆蔻酰化的FSP1(又称为凋亡诱导因子线粒体2[AIFM2])在质膜上作为CoQ₁₀的氧化还原酶, 在捕获亲脂自由基和阻止脂质过氧化物的生成中发挥重要作用^[6,7]。

(iii) 不依赖于GPX4的抵抗铁死亡通路——细胞质中GTP环化酶1-四氢生物蝶呤(GCH1-BH4)通路. GCH1及其代谢衍生物四氢生物蝶呤/二氢生物蝶呤(BH4/BH2), 通过选择性地抑制含有两个多不饱和脂肪酰基的磷脂消耗, 来保护铁死亡^[8,9]。

(iv) 不依赖于GPX4的抵抗铁死亡通路——线粒体中的二氢乳酸脱氢酶(DHODH-CoQ₁₀H₂)途径. 二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是定位于线粒体内膜的黄素依赖酶, 其主要功能是催化嘧啶核苷酸合成(pyrimidine biosynthesis)途径的第四步反应, 即将二氢乳清酸(dihydroorotate, DHO)氧化为乳清酸(orotate, OA), 与此同时将电子传递给线粒体内膜中的泛醌, 使其被还原成为二氢泛醌(CoQ₁₀H₂), 在线粒体中抵抗铁死亡发挥作用. 并且发现在GPX4

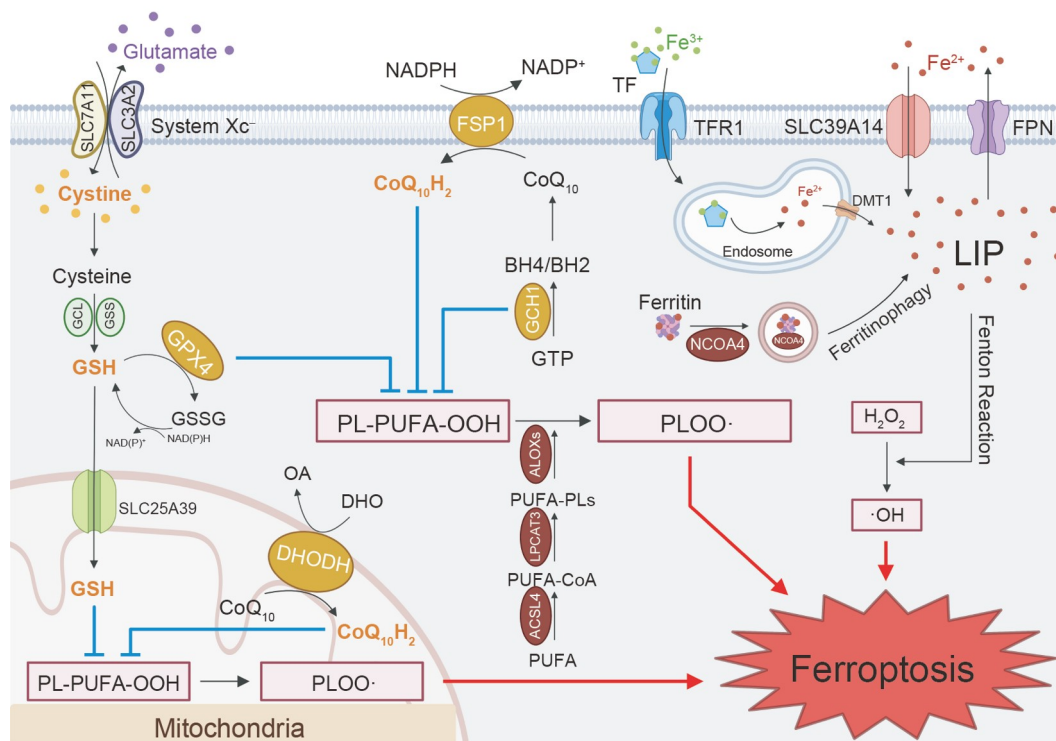


图1 铁死亡分子调控机制

Figure 1 Molecular mechanisms of ferroptosis

低表达的情况下, DHODH可以抑制线粒体中的脂质过氧化和铁死亡的发生; 在GPX4高表达的情况下, 联合铁死亡诱导剂柳氮磺吡啶(sulfasalazine)等与DHODH抑制剂能够激活铁死亡^[10].

(2) 激活铁死亡通路. 脂质过氧化是铁死亡发生的最终执行者. 乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACAC)介导的脂肪酸合成或脂噬(lipophagy)介导脂肪酸的释放诱导细胞内游离脂肪酸积累, 从而诱发铁死亡^[11]; 长链脂肪酸辅酶a连接酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)连接多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs), 包括花生四烯酸和二十二碳四烯酸等^[12]; 再由溶血卵磷脂酰基转移酶3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)将PUFAs整合进入磷脂, 形成含有多不饱和脂肪酸的磷脂(polyunsaturated fatty acid binding phospholipids, PUFA-PLs), PUFA-PLs易受脂氧合酶(arachidonate lipoxygenase, ALOXs)介导的自由基诱发的脂质过氧化, 最终在诱导铁死亡的发生中起重要作用^[13,14].

铁离子参与是铁死亡的基本特征. 铁通过芬顿反应(Fenton reaction)催化生成不稳定的羟自由基, 参与多不饱和脂肪酸的脂质氧化, 产生共轭二烯, 进一步导

致脂质过氧化产物4-羟基壬烯酸(4-HNE)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)等的生成, 使得整个细胞各种膜的脆性增加, 细胞功能减退, 最终促发细胞铁死亡^[15,16]. 本研究团队发现, 铁代谢通路中的关键基因如转铁蛋白和SLC39A14铁转运蛋白^[17]、铁蛋白重链(FTH)^[18,19]以及其他课题组报道的转铁蛋白受体(TFR1)^[20]、FPN泵铁蛋白^[21,22]、铁伴侣分子结合蛋白(PCBP1)^[23]、核受体共激活因子4(NCOA4)^[24,25]等, 均被陆续报道通过调控铁代谢控制铁死亡. 可见, 铁和铁代谢通路在铁死亡中的生物学作用是一个重要领域, 其深层机制需要进一步探索.

2 铁死亡引发多种器官组织损伤

迄今为止, 大量研究揭示了铁死亡与多种组织损伤的病理生理过程密切相关, 如心脏损伤、肝脏损伤和急性慢性肾损伤等. 靶向铁死亡可能是一种治疗或改善疾病或病理状况的新策略(图2).

2.1 铁死亡与心脏损伤

阿霉素(doxorubicin, DOX)是第二代蒽环类化疗

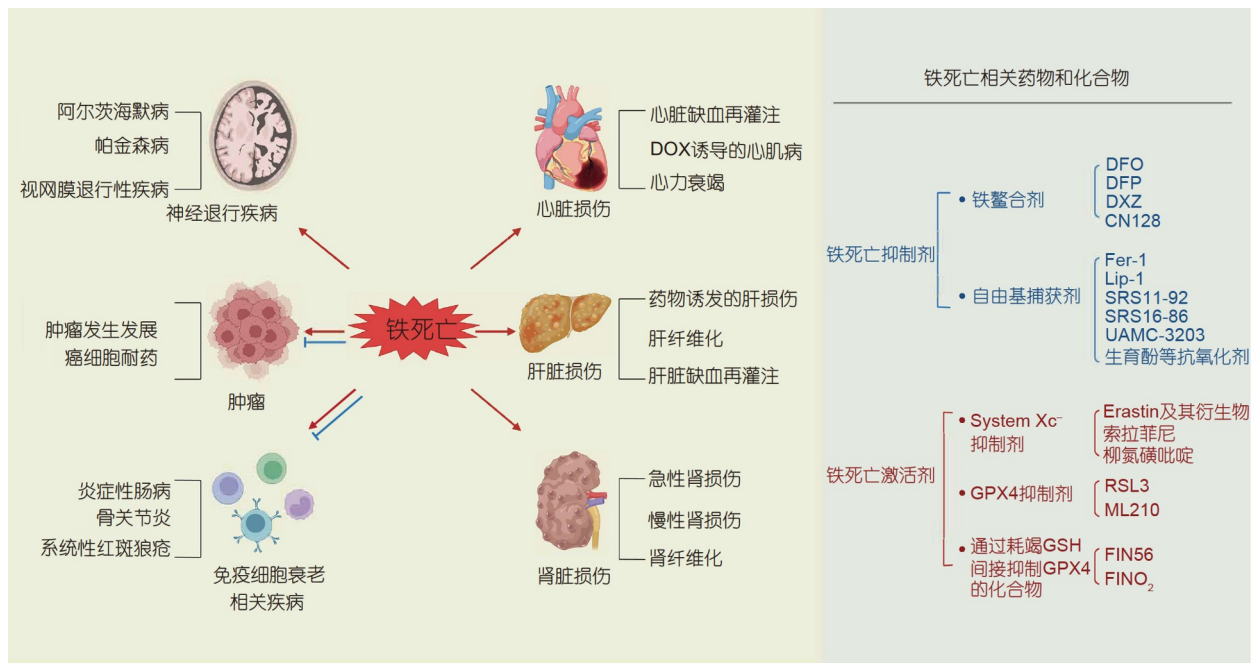


图2 靶向铁死亡防治脏器损伤和衰老相关疾病

Figure 2 Targeting ferroptosis in the prevention and treatment of organ injury and aging-associated diseases

药物,可引起迟发性严重心力衰竭,诱发心肌病。本研究团队研究发现,在DOX诱导的心肌损伤中存在铁死亡,通过铁死亡抑制剂Ferrostatin-1(Fer-1)和铁螯合剂左丙亚胺(dexrazoxane, DXZ)可以改善小鼠的心脏功能^[26]。

心脏缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)引发的病理机制包括氧化应激、钙超载、线粒体功能障碍、炎症、微血管功能障碍和细胞死亡信号通路的激活^[27]。本团队的研究结果揭示,利用Fer-1和DXZ进行预处理可显著性减少心肌梗死面积^[26]。国际铁死亡研究权威Marcus Conrad教授在*Cell Research*发表了题为“Broken hearts: Iron overload, ferroptosis and cardiomyopathy”的亮点评述^[28],高度评价这一重要成果。此外,心血管领域顶级期刊*Circulation*以“New Target to Protect Against Cardiomyopathy”为题高度评价了该成果对心血管疾病研究领域的重要贡献^[29]。另外其他课题组的研究也发现, Liproxstatin-1(Lip-1)可以降低I/R模型心脏组织中线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生并提高GPX4蛋白表达水平^[30],抑制谷氨酰胺分解可以保护心脏免受I/R引发的铁死亡,这些研究结果均表明铁死亡在心脏损伤过程中至关重要^[31]。

铁稳态对于维持心肌细胞的功能非常重要,铁缺乏与铁过载都与心衰相关。本研究团队发现,小鼠(*Mus musculus*)心肌细胞铁蛋白缺失会导致心肌细胞游离铁升高,进而引发铁死亡介导的心肌肥厚和心脏衰竭。通过构建*Slc7a11*基因过表达小鼠模型,首次揭示在心肌细胞中过表达*Slc7a11*能够增加胞内GSH水平,阻断细胞发生铁死亡,有效逆转因铁蛋白缺失导致的心肌病。这些研究结果展示铁蛋白和SLC7A11在预防心脏铁死亡中的重要作用和转化潜力,提示激活心肌细胞中SLC7A11的基因表达有望成为防治心脏疾病的新策略。此外,值得一提的是本研究团队率先成功构建了多个心脏铁死亡小鼠新模型,为研究心肌细胞铁死亡提供重要研究工具和模型^[18]。

此外,铁死亡也被报道与其他心血管疾病有关,比如在败血症引起的心脏损伤中,脂多糖的刺激会增加铁死亡潜在标志物*Ptgs2*转录水平和脂质ROS的水平^[32],提示着铁死亡在其中发挥着重要作用。因此,靶向铁死亡是防控心脏疾病的转化研究及潜在临床应用

的积极前景。

2.2 铁死亡与肝脏损伤

肝脏是机体重要的代谢器官,负责分解代谢和生物合成。本研究团队及其他国际团队相继发现,铁死亡和脂肪肝、肝纤维化等疾病的发生和发展都息息相关。近年来,许多研究表明,铁死亡是酒精诱导的肝病^[33]、MCD诱导的非酒精性脂肪性肝炎^[34]或砷诱导的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[35]的重要发展机制,通过抑制铁死亡可以改善肝损伤指标以及肝脏脂质蓄积^[36]。并且,临床研究发现NASH患者肝脏的脂质过氧化指标MDA和4-HNE水平远高于脂肪变性患者^[37]。

药物诱发的肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是急性肝病的主要原因。乙酰氨基酚(APAP)是用于建立DILI小鼠模型的经典药物。有研究发现Fer-1能保护APAP对小鼠肝原代细胞诱导的损伤^[38],并能明显改善APAP处理后的肝细胞中脂质过氧化水平MDA升高和GSH水平降低^[39]。同样地,在四氯化碳(CCl_4)诱导的肝纤维化经典模型中,疾病发展与脂质ROS蓄积相关^[34]。这些研究均提示铁死亡是此类肝损伤的重要发病机制。此外,本团队的研究发现,高剂量的类风湿性关节炎治疗药物金诺芬(Auranofin),通过抑制硫氧还蛋白还原酶TXNRD活性导致肝脏脂质过氧化及肝脏铁死亡发生,进而导致小鼠致死,提示金诺芬的药物副作用机制是肝脏铁死亡^[40]。

遗传性血色病(Hemochromatosis)是常见的人体铁代谢异常引发慢性铁过载的常染色体隐性遗传疾病。大量研究报道,铁过载与血色病引发的肝损伤疾病进展密切相关^[41]。本团队首次揭示铁死亡是铁过载诱发血色病肝脏损伤的重要致病机制,并首次阐明SLC7A11在“铁过载-铁死亡”调控中的重要作用^[16]。进一步,本研究团队发现,肝细胞特异敲除转铁蛋白(transferrin, Tf)可引发肝脏铁离子大量蓄积,造成铁死亡介导的肝损伤和纤维化;并首次利用动物模型展示了金属转运蛋白SLC39A14通过促进肝脏吸收非转铁蛋白结合铁而诱发肝实质细胞发生铁死亡,进而导致肝脏纤维化的发生,首次展示了铁死亡是低转铁蛋白相关肝纤维化的致病机制,靶向抑制铁死亡可有效防治此类肝纤维化^[17]。*Blood*期刊配发专评高度赞扬该

成果不仅丰富和阐明肝脏疾病铁死亡发生的分子调控机制, 同时为肝脏疾病诊治提供了新靶点和新策略^[42].

此外也发现肝脏I/R损伤的小鼠模型中铁蓄积和脂质过氧化水平明显升高^[43]. 越来越多的证据表明铁死亡参与I/R损伤的发病机制, 靶向铁死亡可能是一种有前景的治疗方法.

2.3 铁死亡与肾脏损伤

许多研究结果发现铁死亡在急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾损伤(chronic kidney disease, CKD)中发挥着关键调控作用. 铁死亡关键抗氧化酶GPX4缺失小鼠可自发急性肾损伤^[44], 上调GPX4水平可以保护损伤发生^[45]. Linkermann等人^[46]研究证明, 铁死亡抑制剂(16-86, 新型的第三代铁死亡抑制剂)在异常严重的I/R损伤和草酸盐晶体诱导的急性肾损伤的情况下可以发挥强大的保护作用. 此外叶酸诱导^[47]和顺铂诱导的急性肾损伤^[48]中也证实了铁死亡的存在.

除了急性肾损伤, 研究发现利用铁螯合剂地拉罗司(deferasirox, DFX)可通过抑制TGF- β 1/Smad3、炎症和氧化应激通路来减轻慢性肾损伤大鼠(*Rattus norvegicus*)的肾纤维化^[49]. 在肾间质纤维化动物模型中, DFO可以降低铁水平、抑制氧化应激通路和减少炎症水平来减轻肾纤维化^[50].

3 铁死亡与衰老相关疾病

人体内的铁离子浓度与衰老进程密不可分, 过量的铁可以破坏细胞DNA, 阻断基因组修复系统加速细胞衰老, 这一过程被定义为铁衰老(ferrosenescence). 研究发现, 随着年龄的增加, 组织中铁储量会逐渐升高, 诱发氧化还原失衡, 诱导细胞发生铁死亡, 或将导致衰老相关疾病的发病率和死亡率增加^[51]. 因此, 研究铁死亡与衰老相关疾病之间的联系, 可能对防治疾病至关重要.

3.1 铁死亡是神经退行性疾病的重要致病因素

在衰老的过程中, 铁在大脑中蓄积, 被认为与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化等神经退行性疾病的发生息息相关^[52,53]. 近十几年来, 研究人员们在

AD患者的大脑中发现了铁死亡的踪影, AD的病理进展与脂质过氧化、GSH耗竭、铁调节失控等标志性的铁死亡过程密切相关^[54]. 此外研究表明, 具有特定大脑皮层和海马神经元GPX4基因敲除的小鼠, 在水迷宫实验中存在明显的认知障碍以及海马神经元退化变性的现象, 然而, 在给予该小鼠高水平维生素E饮食或铁死亡抑制剂Lip-1之后, 其神经元退化过程得以缓解, 提示铁死亡在AD患者大脑神经元退化变性的过程中发挥着重要作用^[55].

PD是高发于中老年人的慢性神经退行性疾病, 其主要病理特征表现为黑质多巴胺神经元变性、减少、丢失和错误折叠的 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)蓄积. 越来越多的证据显示, α -Syn在调节铁和脂质代谢(特别是PUFAs)方面发挥作用, 这表明 α -Syn可能与铁死亡有关^[56]. 值得注意的是, PD患者也同样存在脂质过氧化、GSH耗竭和活性氧水平升高等铁死亡的特征^[57]. 多项证据表明, PD患者黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)的多巴胺能神经元和胶质细胞中存在着过量铁蓄积, 并且铁含量与疾病严重程度正相关^[58]. 近期研究发现, 一种能够特异性水解磷脂sn-2酰基键的蛋白——钙非依赖磷脂酶A2 β (iPLA2 β), 可作为铁死亡的一个重要调节蛋白, 对细胞膜氧化磷脂的清除和重构具有重要作用, 其活性丧失会引起脂质过氧化并促进PD的发生^[59]. 靶向铁死亡或许可以为PD的治疗提供新思路.

3.2 铁死亡是视网膜退行性病变的病理基础

视网膜退行性疾病主要包括年龄相关性黄斑变性(age related-macular degeneration, AMD)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)以及Leber遗传性视神经病变(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)等疾病, 已成为显著影响老年民生、社会经济的重大公共卫生问题, 临床上主要以前两种最为常见.

研究表明, AMD患者的视网膜、脉络膜、Bruch膜上存在铁蓄积, 从而诱发氧化应激反应, 导致视网膜损伤和炎症的发生^[60]. 另外, GSH耗竭会诱导视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞发生氧化应激性衰老、铁死亡以及细胞自噬^[61]. SLC7A11在激光诱导的脉络膜新生血管(choroidal Neovascularization, CNV)模型中, 可以通过增加GSH水平、阻止脂质过氧化, 抑制RPE发生铁死亡和减少VEGF生成, 提

示SLC7A11可以作为AMD新的治疗靶点^[62]。

RP作为一种慢性、遗传性、营养不良性的视网膜退化性病变,是导致视觉障碍和失明的主要原因之一。近年来的研究表明,铁死亡可能参与了RP的病理发生机制。一项研究发现,在RP模型小鼠(*rd10* mice)中存在包括转铁蛋白、铁蛋白升高以及铁蓄积在内的铁代谢障碍,并且脂质过氧化标志产物4-HNE在视网膜中也显著增加^[63],提示铁蓄积可以引起脂质过氧化,从而导致RP患者的RPE细胞和光感受器细胞发生铁死亡。因此,进一步明确铁死亡在RP患者中的病理机制过程,并针对其进行相关靶向药物的开发,将会是一项研究前景广阔、转化成果显著的治疗策略。

3.3 铁死亡逃逸是肿瘤发生及耐药机制

近年来,越来越多的研究证实,铁死亡与肿瘤的发生发展之间存在联系。相比于正常细胞,癌细胞中ACSL3, ACSL4^[64], SLC7A11和GPX4^[65]等铁死亡相关蛋白表达增高,与患者的生存率以及预后相关^[65,66]。重要的是, *RAS*^[1], *TP53*^[67-69], *Nrf2*^[70,71]等癌症发生相关基因,也被发现在不同癌种的铁死亡发生中发挥复杂的作用。*p53*是最重要的肿瘤抑制因子之一,在大多数癌症中,*p53*都会发生突变,当*TP53*发生3KR突变后,它虽然丧失了阻滞细胞周期,诱导凋亡等常规功能,但其仍可以借助*p53-p21*轴促进ROS积累和ALOX12表达^[68],负调控SLC7A11和GSH水平来促使细胞发生铁死亡^[67],以保留其抑癌能力。但在某些癌种中,例如结直肠癌(colorectal cancer, CRC), *TP53*会通过阻断dipeptidyl-peptidase-4(DPP4)活性,抑制CRC细胞中的铁死亡发生,而药理学抑制或敲除*TP53*则能恢复其对铁死亡的敏感性^[69]。综上,这些结果提示我们,尽管铁死亡与肿瘤发生间的机制还不甚清晰,但在肿瘤的发生发展过程中,铁死亡扮演着重要的角色。

癌细胞耐药是癌症治疗的难题之一。为了实现化疗耐药,大部分癌细胞会通过代谢重编程,降低自身胞内活性氧水平。有趣的是,这反而会使得某些获得ROS抗性的耐药细胞对铁死亡的敏感度升高^[72]。多项研究表明,癌细胞会通过负调控铁死亡发生诱导肿瘤耐药。例如,癌症相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)会分泌外泌体靶向铁死亡调节蛋白ALOX15,显著抑制胃癌细胞铁死亡,这使得其对顺铂与紫杉醇的治疗敏感度降低^[73]。另外,癌细胞通过上

皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进细胞侵袭和迁移,也是肿瘤耐药的重要机制之一,而铁死亡与该过程也密切相关^[74]。与此同时,对成功转移的耐药癌细胞进行检测会发现,在转移过程中细胞会经历可逆的代谢变化,增加GSH再生,增强其抵抗氧化应激的能力^[75]。这提示我们,具有高度转移倾向的癌细胞可能更容易发生铁死亡敏化,激活铁死亡或许可以达到抗转移的效果。

越来越多的研究表明,联合靶向激活铁死亡和其他常规治疗方式,如化疗、放疗^[76]和免疫治疗^[4]等,对耐药性肿瘤细胞具有不错的治疗效果。例如,通过RSL3, ML210等铁死亡诱导剂抑制GPX4,可以大幅增强顺铂、索拉菲尼等经典化疗药物的体外和体内抗癌作用^[77,78]。总而言之,研究铁死亡对于肿瘤防治意义重大,铁死亡相关药物的联用是目前肿瘤治疗领域的新策略。

3.4 铁死亡参与免疫细胞衰老相关疾病

免疫衰老(immunosenescence)是机体衰老重要的组成部分。大量证据表明,细胞铁死亡过程中多伴有炎症反应,发生铁死亡的细胞会释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs),激活固有免疫,刺激免疫细胞分泌如IL-1 β , IL-6, TNF- α 等促炎因子,促进*LOX*和*PTGS2*基因表达^[79],加速花生四烯酸代谢,进一步促进铁死亡和炎症反应进程,触发多种衰老相关疾病。例如,在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的小肠上皮细胞中通常会发生脂质过氧化升高和GPX4活性受损^[80],给予DFO^[80], Fer-1^[81]等铁死亡抑制剂后,GPX4表达上调,肠道细胞损伤改善,这提示铁死亡参与IBD的发生。骨关节炎(osteoarthritis, OA)是老年人严重关节疼痛和身体残疾的主要原因。研究显示,OA患者关节滑液中铁离子的水平显著增加^[82]。过量的铁离子诱导细胞发生氧化应激,致使胞内脂质ROS蓄积,加重滑膜炎,促进软骨细胞退化和骨质丢失^[83],与关节炎性疾病的发病机制有关。关节内注射Fer-1有助于减轻OA模型小鼠的疾病进程^[84]。除此之外,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者的中性粒细胞GPX4表达下降,铁死亡是导致中性粒细胞减少并诱发该疾病的一个主要因素,靶向抑制中性粒细胞铁死亡可能成为治疗SLE的一种有效策略^[85]。值得注意的是,铁死亡在免

疫疾病中的调节作用具有多面性. 例如, 免疫治疗激活的CD8⁺ T淋巴细胞会下调肿瘤细胞中的System Xc⁻表达, 削弱肿瘤细胞摄取胱氨酸的能力, 诱导细胞发生铁死亡^[4]. 在肿瘤小鼠模型中, 联用半胱氨酸酶(cysteinase)和免疫检查点抑制剂能够增强癌症免疫疗法疗效. 而另一方面, T细胞本身的铁死亡则会阻碍其发挥免疫功能. 研究发现, 在抑制性的肿瘤微环境中, CD8⁺ T淋巴细胞被诱导上调CD36表达, 发生脂质过氧化和铁死亡, 导致其细胞毒性细胞因子产生减少和抗癌能力下降^[86].

4 靶向铁死亡的防治策略及展望

4.1 鉴定铁死亡已成为研究多种疾病发生机制的重要方向

综上, 铁死亡在上述脏器损伤、癌症和退行性疾病等衰老相关疾病中具有重要影响(图2). 鉴定铁死亡是否与疾病相关, 目前主要通过以下三种方式: (i) 观察铁死亡重要调控基因敲除后激发引起的病理学变化; (ii) 在人类样本或动物疾病模型中检测铁死亡相关标志物, 例如脂质过氧化水平(丙二醛MDA)等; (iii) 在疾病模型中验证铁死亡抑制剂(如Fer-1或DFO等)的治疗效果^[2]. 这些研究方法都为靶向铁死亡防治多种疾病提供了理论依据.

4.2 铁死亡抑制剂的转化研究现状

随着铁死亡在各种退行性疾病和脏器损伤中的研究不断深入, 许多铁死亡抑制剂被先后证实在不同的疾病条件下能延缓疾病的发展, 并有望进入临床前研究或临床研究^[3]. 铁死亡主要通过以下三个途径被抑制: 螯合铁离子阻断芬顿反应、阻止脂质过氧化过程和清除脂质过氧化物. 在这三个策略中, 铁螯合剂和自由基捕获剂被认为是有效的铁死亡抑制剂. 铁螯合剂, 例如DFO和DFP等早已在临床上用于治疗 β 地中海贫血或血色病导致的铁过载^[87,88], 能通过阻断芬顿反应催化的脂质过氧化, 缓解铁死亡介导的组织损伤^[1,89]. 此外, DXZ能缓解DOX引起的铁死亡介导的心脏毒性^[26]. 由于铁在细胞铁死亡过程以及在神经退行性疾病中的重要作用, 许多研究都将铁螯合剂的应用拓展到AD和PD等退行性疾病. CN128是一类新型铁螯合剂, 已经被批准获用于治疗铁过载的地中海贫血

患者和其他铁过载需要去铁治疗的患者, 目前也有实验证据表明其能够用于治疗PD患者^[90].

以Fer-1为代表的自由基清除剂是另一类常见的铁死亡抑制剂. 作为最早被发现铁死亡特异性抑制剂, Fer-1能抑制多种细胞模型铁死亡以及缓解动物疾病模型中铁死亡造成的损伤^[3,26,91]. Liproxstatin-1和基于Fer-1结构优化的第二代和第三代ferrostatins——SRS11-92和SRS16-86以及UAMC-3203, 被认为具有更好的理化性质和体内活性^[44,91,92]. 此外许多抗氧化剂, 如生育酚、N-乙酰半胱氨酸和二丁基羟基甲苯, 与ferrostatins和liproxstatins一样, 能够捕获清除自由基, 抑制铁死亡^[1].

4.3 铁死亡激活剂的研发及其抗肿瘤效应

肿瘤细胞之所以无限增殖, 主要是因为它们能够有效逃避各种细胞死亡. 大量研究致力于发现新的铁死亡激活剂用以治疗癌症. 铁死亡激活剂大致可以分为三类: (i) Xc⁻系统抑制剂; (ii) GPX4抑制剂; (iii) 通过耗竭GSH间接抑制GPX4的化合物.

Erastin和RSL3是通过小分子化合物库高通量筛选得到的铁死亡激活剂^[93,94]. 作为第一类铁死亡抑制剂的代表, Erastin能够抑制Xc⁻系统中的SLC7A11, 使得GSH合成减少进而触发细胞铁死亡, 此外Erastin衍生物(哌嗪Erastin和咪唑酮Erastin)、索拉非尼和柳氮磺吡啶都能引起细胞铁死亡^[1,95,96]. 大量的实验证明SLC7A11在癌症病人中表达的高低与其预后有关, 同时这类铁死亡激活剂能在体外和小鼠肿瘤模型中抑制肿瘤生长^[97]. 值得注意的是, 柳氮磺吡啶已经在临床上使用多年, 用于治疗类风湿性关节炎和炎症性肠病, 这在一定程度上提示了铁死亡激活剂用于临床治疗铁死亡相关疾病的安全性和可行性.

第二类铁死亡激活剂通过直接使GPX4失活导致细胞铁死亡. 这类激活剂以RSL3为代表, 其极具反应活性的亲核基团与GPX4蛋白催化中心的硒代半胱氨酸共价结合, 阻断GPX4清除胞内脂质过氧化物的能力, 继而引发细胞铁死亡^[1]. 在小鼠中, 全身敲除Gpx4导致胚胎致死, 提示了GPX4在生理情况下可能扮演重要角色, 同时也提醒之后在使用GPX4抑制剂治疗潜在疾病的时候应当考虑其神经毒性和多器官衰竭等严重不良反应^[98]. 另一方面, 耐药的肿瘤细胞对GPX4抑制剂极其敏感, 提示了这类铁死亡激活剂能够给肿瘤耐

药的患者带来新的机遇^[6,7]。目前, 也有研究致力于开发新的具有更低毒性和更好耐受性的GPX4选择性抑制剂^[99]。

第三类铁死亡激活剂包括FIN56和FINO₂通过角鲨烯合酶甲戊酸途径间接使GPX4失活, 同时影响线粒体电子传递链和内源的抗氧化物例如CoQ₁₀, 引起铁死亡^[100]。

4.4 靶向铁死亡的广阔临床转化应用前景

随着越来越多的证据将铁死亡与各种疾病联系起来, 对铁死亡分子机制的研究不断深入, 同时不断有新的靶向铁死亡的抑制剂、激活剂和探针被发现, 靶向铁死亡的治疗方式将逐渐从实验室走向临床。由于铁死亡能够参与决定免疫细胞命运和免疫细胞的功能行使过程, 这为通过干预免疫细胞的铁死亡进而调控机体免疫能力、增强免疫疗法的疗效提供了思路。目前有许多铁死亡化合物在体外和动物模型中有着良好的效果, 若能进一步改善其在体内的代谢动力学特征, 以期能够在临床前/临床研究中有着良好安全性和有效性, 最终转化到临床使用。随着结构生物学对越来越多蛋白结构的成功解析以及人工智能在医药领域应用逐步深化, 特别是AlphaFold和RoseTTAFold的问世, 科学家们可以便捷地利用已解析的或者预测的铁死亡关键蛋白, 结合大规模的(虚拟)高通量筛选, 以发现全新的铁死亡相关化合物。同时, 随着多组学和单细胞等技术

的兴起和普及, 能在时间和空间等维度更准确地研究和阐明铁死亡在疾病发生发展中发挥的不同作用以及发现不同的调控通路和相关靶蛋白, 这为后续铁死亡相关的研究和临床应用提供了新的思路。

尽管铁死亡被发现多种疾病中发挥作用, 但在铁死亡最终应用到临床前仍需要克服和解决许多挑战和问题。

(i) 目前大多铁死亡研究只专注于动物或者细胞实验, 但是在临床中铁死亡是否参与疾病发生发展的强有力证据还比较缺乏, 并且动物或细胞实验上的结果是否能完整、准确地反映在病人上还是未知的。

(ii) 尽管越来越多的蛋白被发现铁死亡中发挥作用, 但是许多研究仍聚焦于脂质过氧化物的上游通路, 而对脂质过氧化物下游通路和最终是否有执行分子仍不清楚。对铁死亡检测局限于4.1节中提到三种方法, 目前仍缺少适用于临床的准确、特异和可靠的生物标志物。

(iii) 不同的疾病背景和病理条件下铁死亡所扮演的角色仍不清楚。铁死亡可能在某种疾病中发挥着双刃剑的作用, 例如在HCC发生发展中, 前期主要发生细胞铁死亡而在后期细胞倾向于逃逸铁死亡, 在疾病发展不同阶段需要激活或抑制铁死亡值得深入研究。

解决上述问题有助于我们更加清晰地了解铁死亡在临床疾病中的作用, 推动临床转化, 指导临床干预和治疗, 靶向铁死亡的疗法将为人类健康事业带来福音。

参考文献

- 1 Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060–1072
- 2 Zheng J, Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis. *Cell Metab*, 2020, 32: 920–937
- 3 Stockwell B R, Friedmann Angeli J P, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017, 171: 273–285
- 4 Wang W, Green M, Choi J E, et al. CD8+ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, 2019, 569: 270–274
- 5 Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156: 317–331
- 6 Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*, 2019, 575: 693–698
- 7 Bersuker K, Hendricks J M, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 2019, 575: 688–692
- 8 Kraft V A N, Bezjian C T, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*, 2020, 6: 41–53
- 9 Soula M, Weber R A, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 1351–1360
- 10 Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*, 2021, 593: 586–590
- 11 Bai Y, Meng L, Han L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508: 997–1003

- 12 Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 91–98
- 13 Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic peptides navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 81–90
- 14 Wenzel S E, Tyurina Y Y, Zhao J, et al. Pebp1 warden ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals. *Cell*, 2017, 171: 628–641.e26
- 15 Bacon B R, Britton R S. The pathology of hepatic iron overload: a free radical-mediated process? *Hepatology*, 1990, 11: 127–137
- 16 Wang H, An P, Xie E, et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis. *Hepatology*, 2017, 66: 449–465
- 17 Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood*, 2020, 136: 726–739
- 18 Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis. *Circ Res*, 2020, 127: 486–501
- 19 Rui T, Wang H, Li Q, et al. Deletion of *ferritin H* in neurons counteracts the protective effect of melatonin against traumatic brain injury-induced ferroptosis. *J Pineal Res*, 2021, 70: e12704
- 20 Feng H, Schorpp K, Jin J, et al. Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker. *Cell Rep*, 2020, 30: 3411–3423.e7
- 21 Bao W D, Pang P, Zhou X T, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1548–1562
- 22 Bao W, Zhou X, Zhou L, et al. Targeting miR-124/Ferroportin signaling ameliorated neuronal cell death through inhibiting apoptosis and ferroptosis in aged intracerebral hemorrhage murine model. *Aging Cell*, 2020, 19: e13235
- 23 Protchenko O, Baratz E, Jadhav S, et al. Iron chaperone poly rC binding protein 1 protects mouse liver from lipid peroxidation and steatosis. *Hepatology*, 2021, 73: 1176–1193
- 24 Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, 12: 1425–1428
- 25 Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res*, 2016, 26: 1021–1032
- 26 Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 2672–2680
- 27 Eltzschig H K, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med*, 2011, 17: 1391–1401
- 28 Conrad M, Proneth B. Broken hearts: iron overload, ferroptosis and cardiomyopathy. *Cell Res*, 2019, 29: 263–264
- 29 Hampton T. From the literature. *Circulation*, 2022, 146: 1406–1407
- 30 Feng Y, Madungwe N B, Imam Aliagan A D, et al. Liproxstatin-1 protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and restoring GPX4 levels. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520: 606–611
- 31 Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell*, 2015, 59: 298–308
- 32 Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury. *Free Radical Biol Med*, 2020, 160: 303–318
- 33 Liu C Y, Wang M, Yu H M, et al. Ferroptosis is involved in alcohol-induced cell death *in vivo* and *in vitro*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84: 1621–1628
- 34 Li X, Wang T -, Huang X, et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient (MCD)-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity. *Liver Int*, 2020, 40: 1378–1394
- 35 Wei S, Qiu T, Wang N, et al. Ferroptosis mediated by the interaction between Mfn2 and IRE α promotes arsenic-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Environ Res*, 2020, 188: 109824
- 36 Koch R. Significance of assessment processes in environmental and human health. *Sci Total Environ*, 1988, 77: 295–297
- 37 Tokiwa T, Sato J, Endo A. Butyrate decreases AFP and increases albumin in combination with laminin in a human hepatoma cell line. *In Vitro Cell Dev Biol*, 1990, 26: 220–221
- 38 Lőrincz T, Jemnitz K, Kardon T, et al. Ferroptosis is involved in acetaminophen induced cell death. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21: 1115–1121
- 39 Wang Z, Hao W, Hu J, et al. Maltol improves APAP-induced hepatotoxicity by inhibiting oxidative stress and inflammation response via NF- κ B and PI3K/Akt signal pathways. *Antioxidants*, 2019, 8: 395
- 40 Yang L, Wang H, Yang X, et al. Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis via distinct mechanisms. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 138
- 41 Ong S Y, Gurrin L C, Dolling L, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*, 2017, 4: e607–e614

- 42 Yang W. Iron turns to wild when the transferrin is away. [Blood](#), 2020, 136: 649–650
- 43 Yamada N, Karasawa T, Wakiya T, et al. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: potential role of ferroptosis. [Am J Transplant](#), 2020, 20: 1606–1618
- 44 Friedmann Angeli J P, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice. [Nat Cell Biol](#), 2014, 16: 1180–1191
- 45 Zhang J, Bi J, Ren Y, et al. Involvement of GPX4 in irisin's protection against ischemia reperfusion-induced acute kidney injury. [J Cell Physiol](#), 2021, 236: 931–945
- 46 Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2014, 111: 16836–16841
- 47 Li X, Zou Y, Xing J, et al. Pretreatment with roxadustat (FG-4592) attenuates folic acid-induced kidney injury through anti-ferroptosis via Akt/GSK-3 β /Nrf2 pathway. [Oxid Med Cell Longev](#), 2020, 2020: 6286984
- 48 Deng F, Sharma I, Dai Y, et al. Myo-inositol oxygenase expression profile modulates pathogenic ferroptosis in the renal proximal tubule. [J Clin Investig](#), 2019, 129: 5033–5049
- 49 Naito Y, Fujii A, Sawada H, et al. Association between renal iron accumulation and renal interstitial fibrosis in a rat model of chronic kidney disease. [Hypertens Res](#), 2015, 38: 463–470
- 50 Zhang W J, Wei H, Frei B. The iron chelator, desferrioxamine, reduces inflammation and atherosclerotic lesion development in experimental mice. [Exp Biol Med \(Maywood\)](#), 2010, 235: 633–641
- 51 Toyokuni S, Yanatori I, Kong Y, et al. Ferroptosis at the crossroads of infection, aging and cancer. [Cancer Sci](#), 2020, 111: 2665–2671
- 52 Belaidi A A, Bush A I. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. [J Neurochem](#), 2016, 139: 179–197
- 53 Hare D J, Arora M, Jenkins N L, et al. Is early-life iron exposure critical in neurodegeneration? [Nat Rev Neurol](#), 2015, 11: 536–544
- 54 Ashraf A, Jeandriens J, Parkes H G, et al. Iron dyshomeostasis, lipid peroxidation and perturbed expression of cystine/glutamate antiporter in Alzheimer's disease: evidence of ferroptosis. [Redox Biol](#), 2020, 32: 101494
- 55 Hambright W S, Fonseca R S, Chen L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration. [Redox Biol](#), 2017, 12: 8–17
- 56 Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's disease. [Prog NeuroBiol](#), 2021, 196: 101890
- 57 Dexter D, Carter C, Agid F, et al. Lipid peroxidation as cause of nigral cell death in Parkinson's disease. [Lancet](#), 1986, 328: 639–640
- 58 Lei P, Ayton S, Finkelstein D I, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. [Nat Med](#), 2012, 18: 291–295
- 59 Sun W Y, Tyurin V A, Mikulska-Ruminska K, et al. Phospholipase iPLA2 β averts ferroptosis by eliminating a redox lipid death signal. [Nat Chem Biol](#), 2021, 17: 465–476
- 60 Ugarte M, Geraki K, Jeffery G. Aging results in iron accumulations in the non-human primate choroid of the eye without an associated increase in zinc, copper or sulphur. [Biometals](#), 2018, 31: 1061–1073
- 61 Sun Y, Zheng Y, Wang C, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells. [Cell Death Dis](#), 2018, 9: 753
- 62 Zhao X, Gao M, Liang J, et al. SLC7A11 reduces laser-induced choroidal neovascularization by inhibiting RPE ferroptosis and VEGF production. [Front Cell Dev Biol](#), 2021, 9: 639851
- 63 Deleon E, Lederman M, Berenstein E, et al. Alteration in iron metabolism during retinal degeneration in rd10 mouse. [Invest Ophthalmol Vis Sci](#), 2009, 50: 1360–1365
- 64 Ndiaye H, Liu J Y, Hall A, et al. Immunohistochemical staining reveals differential expression of ACSL3 and ACSL4 in hepatocellular carcinoma and hepatic gastrointestinal metastases. [Biosci Rep](#), 2020, 40: BSR20200219
- 65 Zhang X, Sui S, Wang L, et al. Inhibition of tumor propellant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin. [J Cell Physiol](#), 2020, 235: 3425–3437
- 66 Badgley M A, Kremer D M, Maurer H C, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice. [Science](#), 2020, 368: 85–89
- 67 Wang S J, Li D, Ou Y, et al. Acetylation is crucial for p53-mediated ferroptosis and tumor suppression. [Cell Rep](#), 2016, 17: 366–373

- 68 Chu B, Kon N, Chen D, et al. Alox12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 579–591
- 69 Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity. *Cell Rep*, 2017, 20: 1692–1704
- 70 Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2016, 63: 173–184
- 71 Wang X J, Sun Z, Villeneuve N F, et al. Nrf2 enhances resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs, the dark side of Nrf2. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 1235–1243
- 72 Tsoi J, Robert L, Paraiso K, et al. Multi-stage differentiation defines melanoma subtypes with differential vulnerability to drug-induced iron-dependent oxidative stress. *Cancer Cell*, 2018, 33: 890–904.e5
- 73 Zhang H, Deng T, Liu R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2020, 19: 43
- 74 Viswanathan V S, Ryan M J, Dhruv H D, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature*, 2017, 547: 453–457
- 75 Piskounova E, Agathocleous M, Murphy M M, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. *Nature*, 2015, 527: 186–191
- 76 Lei G, Zhang Y, Koppula P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cell Res*, 2020, 30: 146–162
- 77 Roh J L, Kim E H, Jang H, et al. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis. *Redox Biol*, 2017, 11: 254–262
- 78 Roh J L, Kim E H, Jang H J, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer. *Cancer Lett*, 2016, 381: 96–103
- 79 Li Q, Han X, Lan X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain. *JCI Insight*, 2017, 2: e90777
- 80 Mayr L, Grabherr F, Schwärzler J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease. *Nat Commun*, 2020, 11: 1775
- 81 Xu M, Tao J, Yang Y, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 86
- 82 Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, et al. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res*, 2005, 106: 123–132
- 83 Sun K, Guo Z, Hou L, et al. Iron homeostasis in arthropathies: from pathogenesis to therapeutic potential. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101481
- 84 Yao X, Sun K, Yu S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis. *J Orthop Translat*, 2021, 27: 33–43
- 85 Li P, Jiang M, Li K, et al. Glutathione peroxidase 4-regulated neutrophil ferroptosis induces systemic autoimmunity. *Nat Immunol*, 2021, 22: 1107–1117
- 86 Ma X, Xiao L, Liu L, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8+ T cell effector function and impairs their antitumor ability. *Cell Metab*, 2021, 33: 1001–1012.e5
- 87 Pennell D J, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 2006, 107: 3738–3744
- 88 Anderson L J, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*, 2002, 360: 516–520
- 89 Eberhard Y, McDermott S P, Wang X, et al. Chelation of intracellular iron with the antifungal agent ciclopirox olamine induces cell death in leukemia and myeloma cells. *Blood*, 2009, 114: 3064–3073
- 90 Sun Y, Pham A N, Hider R C, et al. Effectiveness of the iron chelator CN128 in mitigating the formation of dopamine oxidation products associated with the progression of Parkinson's disease. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11: 3646–3657
- 91 Skouta R, Dixon S J, Wang J, et al. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 4551–4556
- 92 Devisscher L, Van Coillie S, Hofmans S, et al. Discovery of novel, drug-like ferroptosis inhibitors with *in vivo* efficacy. *J Med Chem*, 2018, 61: 10126–10140
- 93 Dolma S, Lessnick S L, Hahn W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*, 2003, 3: 285–296

- 94 Yang W S, Stockwell B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-ras-harboring cancer cells. *Chem Biol*, 2008, 15: 234–245
- 95 Larraufie M H, Yang W S, Jiang E, et al. Incorporation of metabolically stable ketones into a small molecule probe to increase potency and water solubility. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 4787–4792
- 96 Louandre C, Ezzoukhy Z, Godin C, et al. Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib. *Int J Cancer*, 2013, 133: 1732–1742
- 97 Ma Z, Zhang H, Lian M, et al. SLC7A11, a component of cysteine/glutamate transporter, is a novel biomarker for the diagnosis and prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 2017, 38: 3019–3029
- 98 Brüttsch S H, Wang C C, Li L, et al. Expression of inactive glutathione peroxidase 4 leads to embryonic lethality, and inactivation of the *Alox15* gene does not rescue such knock-in mice. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22: 281–293
- 99 Eaton J K, Ruberto R A, Kramm A, et al. Diacylfuroxans are masked nitrile oxides that inhibit GPX4 covalently. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 20407–20415
- 100 Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2016, 12: 497–503

Targeting ferroptosis as a potential prevention and treatment strategy for human diseases

SHEN Xin, YU YingYing, CHEN JunYi, SHEN Jie, ZHANG JinMing,
WANG FuDi & MIN JunXia

The First Affiliated Hospital, Institute of Translational Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China

Ferroptosis is a recently discovered iron-dependent new form of programmed cell death, which is characterized by lethal accumulation of lipid peroxidation. This fast growing topic has become a global research hotspot in the fields of life science and medicine. Emerging evidence suggests ferroptosis plays an important role in the pathogenesis, diagnosis and treatment of various diseases such as cardiovascular disease, liver disease, kidney disease, tumor and aging-related neurodegeneration. This article reviews the current understanding of regulatory mechanisms of ferroptosis and its progress in organ injury and aging-associated diseases. We also summarize current potential applications of existing ferroptosis related drugs, and our perspectives with respect to future directions to target ferroptosis for clinical translational research.

ferroptosis, cardiovascular disease, liver disease, kidney disease, neurodegeneration, aging, tumor, translational research

doi: [10.1360/SSV-2022-0241](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0241)