

综述

铁自噬与铁死亡的关系及铁自噬相关疾病

张鹏宇¹, 李彦青², 张筱晨¹, 王媛^{3*}¹山东中医药大学医学院, 济南 250000; ²山东中医药大学药学院, 济南 250000;³山东中医药大学组织学与胚胎学教研室, 济南 250000)

摘要: 铁自噬是一种选择性自噬, 发挥维持细胞内铁稳态的重要作用。在铁自噬过程中, 核受体辅激活因子4和铁蛋白构成复合物并于与自噬体融合, 可靶向溶酶体降解铁蛋白而释放出游离铁供机体使用。铁自噬也是铁死亡的重要机制, 当它过度激活时, 可导致细胞内铁超载和致死性活性氧的堆积, 造成大量细胞铁死亡。铁自噬通过调节细胞内铁稳态和致死性活性氧的生成, 成为诱导铁死亡的上游机制, 与脑缺血再灌注损伤、癌症、心血管系统等疾病的发生发展密切相关。因此, 研究核受体辅激活因子4介导的铁自噬通路在铁死亡中的功能特征, 了解铁自噬机制在不同疾病发展方向中的作用, 可能为铁自噬相关疾病的治疗提供启示。本文将从铁自噬的机制及其调控因素、铁自噬与铁死亡的关系等方面论述铁自噬通路, 着重探讨铁自噬在不同疾病发生发展中的作用, 期望以铁自噬为切入点, 为相关疾病的治疗提供新思路。

关键词: 铁自噬; 核受体辅激活因子4; 铁蛋白; 铁死亡

Relationship between ferritinophagy and ferroptosis and ferritinophagy related diseases

ZHANG Pengyu¹, LI Yanqing², ZHANG Xiaochen¹, WANG Yuan^{3*}¹The Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250000, China;²The Pharmacy College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250000, China;³Department of Histology and Embryology, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250000, China)

Abstract: Ferritinophagy is a new type of autophagy, playing an important role in maintaining iron homeostasis in cells. In the process of ferritinophagy, a complex composed of nuclear receptor coactivator 4 and ferritin is fused with the autophagosome and targeted lysosomes to degrade ferritin to release free iron for body use. Ferritinophagy is also an important part of ferroptosis. When ferritinophagy is over activated, it can lead to intracellular iron overload and accumulation of lethal reactive oxygen species in cells, resulting in a large number of cell ferroptosis. Ferritinophagy has become an upstream mechanism inducing ferroptosis by regulating intracellular iron homeostasis and the generation of lethal reactive oxygen species, which is closely related to the occurrence and development of cerebral ischemia reperfusion injury, cancer, cardiovascular system and other diseases. Therefore, to study the functional characteristics of nuclear receptor coactivator 4 mediated ferritinophagy pathway in ferroptosis, and to understand the role of ferritinophagy mechanism in the

收稿日期: 2023-03-27

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH327); 山东省高等学校青创科技计划项目(2019KJK013)

第一作者: E-mail: zpy2021120929@163.com

*通信作者: E-mail: demi0531@163.com

development direction of different diseases, may provide implications for the treatment of ferritinophagy related diseases. This paper will discuss the pathway of ferritinophagy from the aspects of the mechanism and regulatory factors of ferritinophagy, the relationship between ferritinophagy and ferroptosis, and focus on the role of ferritinophagy in the occurrence and development of different diseases, hoping to provide new ideas for the treatment of related diseases by taking ferritinophagy as the starting point.

Key Words: ferritinophagy; nuclear receptor coactivator 4; ferritin; ferroptosis

铁自噬的概念在2014年由Mancias等^[1]首次提出,是一种以核受体辅激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)为受体介导的选择性自噬。适度的铁自噬有利于细胞的生长、增殖、分化,可维持机体内的新陈代谢。当铁自噬过度激活时会释放大量游离铁,发生脂质过氧化造成细胞铁死亡。当前,肿瘤与心脑血管疾病是全球人类死亡的两个主要原因,在临床中具有较高的发病率与死亡率^[2]。而近来研究发现,铁自噬可通过调节自噬通量的变化,诱导心脑血管缺血再灌注损伤、参与肿瘤的发病和耐药性的形成。本文就铁自噬机制、铁自噬与铁死亡的关系和铁自噬在相关疾病中的作用作一综述,以期对铁自噬相关疾病的治疗提供新靶点和新思路。

1 铁自噬

1.1 铁自噬的过程

铁自噬是由NCOA4作为铁蛋白的货物受体介导铁蛋白运至自噬小体,并促进铁蛋白靶向溶酶体降解来释放铁离子的过程^[3],它包含NCOA4-铁蛋白复合物的形成和铁蛋白降解两个阶段。NCOA4和铁蛋白是铁自噬的关键调节因子。NCOA4有NCOA4 α 、NCOA4 β 两种转录变体^[4]。NCOA4 α 蛋白是一个有N端结构域和C端结构域的蛋白,其中C端结构域有FTH1和E3泛素蛋白连接酶2(HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2, HERC2)的结合位点^[3]。铁蛋白是储存铁的主要蛋白,可容纳4 500个铁离子的复合体。铁蛋白由重链(ferritin heavy chain, FTH)和轻链(ferritin light chain, FTL)组成^[5]。FTH1亚基多的铁蛋白等电点偏酸,因此,FTH1亚基比FTL亚基更易结合、释放铁^[6]。FTH1亚基可与NCOA4 α 的C端结构域特异性结合,形成NCOA4-铁蛋白复合

物。NCOA4-FTH1亚基的特异性结合是铁自噬过程的首要阶段,而化合物9a可阻断NCOA4与FTH1相结合,可靶向铁自噬机制来改善缺血性脑卒中^[7]。

NCOA4-铁蛋白复合物可与自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)8样蛋白质微管相关蛋白1轻链3B(microtubule-associated protein 1 lightchain 3B, LC3B)结合,并将复合物隔离于自噬体中,自噬体再与溶酶体融合,来促进铁蛋白的降解和铁的释放,完成铁自噬过程^[8]。而上述过程可被巴佛洛霉素A1阻断,巴佛洛霉素A1可抑制自噬体与溶酶体的融合,从而避免铁蛋白的降解和铁自噬的发生^[9]。另有研究表明,内吞体分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)介导的递送途径是NCOA4和铁蛋白的另一种独立于ATG8的溶酶体转运途径,ESCRT-III内体途径已被证明可介导自噬受体如NCOA4、p62、TAX1BP1和NDP52在饥饿诱导下的快速降解^[10]。由此可见,铁蛋白复合物的溶酶体转运及降解是多途径进行的,其具体作用机制还需要进一步阐明。

1.2 铁自噬的调控

1.2.1 铁含量调控铁自噬

铁自噬的铁释放量完全依赖于NCOA4水平^[4],NCOA4水平又受细胞内铁水平调控。当细胞内铁水平较高时,可通过以下两个途径抑制铁的累积。NCOA4的C端结构域与HERC2的CUL7同源结构域相识别,形成泛素-蛋白酶体系统来靶向降解NCOA4,使NCOA4水平降低^[4],铁自噬受到抑制;此外,铁水平升高会限制NCOA4与铁蛋白结合,从而实现高铁压力下铁自噬的抑制^[11](图1)。相反,当细胞铁含量低时,NCOA4和HERC2结合减少,导致NCOA4水平升高,促进铁自噬来提升

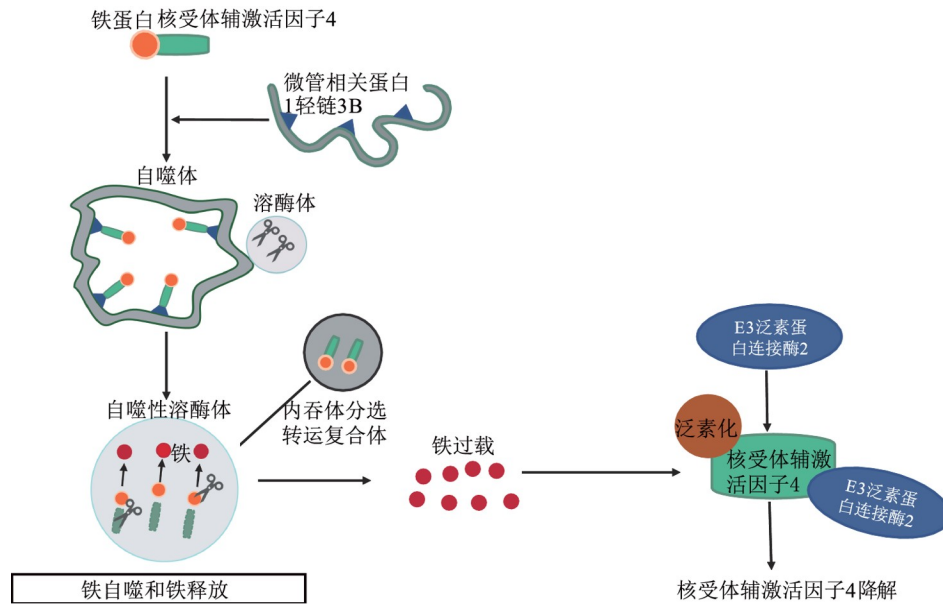


图1 铁自噬机制的分子模式图

细胞内铁水平^[12]。由此可见, NCOA4水平是决定铁自噬通量的核心因素, 也是细胞内铁代谢平衡的关键调节因子。右美托咪定就是通过改善NCOA4介导铁自噬的水平, 调节细胞铁代谢的稳态平衡, 来减轻海马HT22细胞系的神经毒性和炎症^[13]。此外, 有研究表明, NCOA4与HERC2的结合位点与NCOA4和FTH1的结合位点重叠, 但尚未确定二者之间是否具有竞争关系, 也未确定其他E3连接酶是否靶向NCOA4发挥作用。

1.2.2 HERC2-FBXL5-IPR2调控铁自噬

FBXL5(F-box and leucine-rich repeat protein 5)是F-box蛋白的亚基, 也是一种关键的铁敏感蛋白。铁调节蛋白2(iron regulatory proteins 2, IRP2)在维持细胞铁稳态中起着重要作用。HERC2调节FBXL5的蛋白酶体降解, 通过抑制HERC2-FBXL5相互作用或通过RNA干扰消耗内源性HERC2有利于稳定FBXL5, 并随之增加FBXL5丰度^[14]。过表达的FBXL5靶向铁调节蛋白2进行蛋白酶体降解, IRP2的降解导致细胞内亚铁含量降低^[15], 从而增加了铁自噬的铁释放通量。可见HERC2泛素化和FBXL5-IRP2轴在NCOA4-铁自噬过程中发挥重要作用并控制铁代谢^[14], 但目前尚未明确HERC2、铁和泛素系统在调节NCOA4中所起的具体作用, 也尚不清楚HERC2的调控因子是否存在, 关注这些问题将有助于该方面的研究。

1.2.3 其他途径调控铁自噬

此外, 还有众多因素调节NCOA4丰度和铁自噬水平。DNA甲基转移酶-1(DNA methyltransferase-1, DNMT-1)在DNA甲基化中具有重要意义, 其缺失已被证实可以减少NCOA4介导的铁自噬来降低心肌细胞损伤^[16]。衣被蛋白复合物 ζ 亚基1(coatome protein complex subunit zeta 1, COPZ1)的敲除可导致NCOA4的表达量增加, 使得铁蛋白降解进而增加细胞内亚铁水平, 最终导致细胞发生铁死亡^[17]。因此, COPZ1是铁代谢的关键中介, COPZ1/NCOA4/FTH1轴已成为治疗胶质母细胞瘤的新靶点。溴结构域蛋白4(bromine domain protein 4, BRD4)在许多癌症类型中高表达, 其靶向抑制剂JQ1可通过上调铁自噬水平用于癌症治疗^[18]。然而, 以上因素大多体现NCOA4调节蛋白与铁自噬的表面关系, 尚未揭示NCOA4相关调节蛋白调控铁自噬的具体靶点和机制, 相信关注这一问题对疾病的临床治疗将大有裨益。

2 铁自噬与铁死亡

铁自噬与铁死亡关系密切, 诱导或参与铁死亡的相关蛋白可潜在调控铁自噬通路。因此, 铁死亡的研究不仅可以不断深化、丰富铁自噬的机制研究, 还能潜在调控、影响铁自噬的激活程度及发展进程, 从而对铁自噬全面深入的研究起促进作用。

铁死亡是一种以铁依赖性、脂质过氧化为特征的自噬性细胞死亡形式^[19]。在分子水平上,由于铁累积导致自由基、脂质过氧化物的生成,及谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶4活性的下降,造成细胞内氧化还原失衡和细胞膜严重损伤,导致细胞发生铁死亡。铁自噬与铁死亡的关系体现为:铁自噬正向调控铁死亡、铁死亡以潜在机制调控铁自噬。

铁自噬是铁死亡的上游调控机制^[20],铁自噬的过度激活会促进铁死亡的发生。铁自噬释放的铁不仅会与膜磷脂发生链式反应生成脂质过氧化物,还会与H₂O₂发生芬顿反应生成大量活性氧(reactive oxygen, ROS),造成严重的细胞损伤,诱导细胞铁死亡的发生^[21]。铁自噬作为铁死亡级联反应中的上游调控靶点,可通过影响自噬相关蛋白、NCOA4和铁蛋白水平来影响铁的释放量,进而影响铁死亡的发生。敲除ATG5和ATG7能抑制自噬体的形成,进而影响其向溶酶体的转运,从而抑制铁自噬和铁死亡^[3]。Gao等^[22]发现,沉默铁自噬的关键蛋白基因NCOA4可抑制铁死亡,反之增强铁死亡的敏感性。NCOA4的过表达可增强铁死亡的敏感性主要体现在两个方面:一方面,铁自噬产生的大量游离铁诱导细胞发生铁死亡的级联反应;另一方面,谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶4等抗氧化剂表达水平的降低,大大削弱了细胞清除氧化物的能力^[22]。此外,铁蛋白的FTH1亚基表达降低时,铁储量减少,游离铁含量的增加会导致细胞铁死亡。Mumbauer等^[23]发现,FTH1消耗促进了小鼠和果蝇的铁死亡。由此可知,铁自噬是铁死亡的正调控因子,但尚不明确在特定的生理病理背景下铁自噬对铁死亡是否依旧起正向调控作用。

此外,不同的铁死亡诱导剂介导铁自噬关键蛋白NCOA4的变化水平不同。索拉菲尼、Erastin和RSL3同为铁死亡诱导剂,但它们对铁自噬的作用机制并不相通。索拉菲尼可上调肝星状细胞的NCOA4水平,从而抑制肝星状细胞的增殖,发挥抗肝纤维化的作用^[24]。Erastin也可促进NCOA4的表达,降低铁蛋白水平,提升铁自噬水平,增强细胞对铁死亡的敏感性^[25]。RSL3则与铁蛋白的降解过程无关,不参与铁自噬的调节^[25]。由此表

明,NCOA4对不同铁死亡诱导剂的敏感性不同,铁蛋白-铁的释放也因诱导剂的不同而呈现出差异。

3 铁自噬与相关疾病

3.1 铁自噬与脑缺血再灌注损伤

脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)是由于闭塞的脑血管恢复血流供应后,造成缺血组织及神经系统发生不可逆的病理损害的疾病^[26]。CIRI发生后,脑组织缺血、缺氧坏死,神经细胞内NCOA4表达水平上调,伴随大量铁累积和脂质过氧化物生成的增加,提示铁自噬可能是参与CIRI的重要机制之一。CIRI中铁自噬的调控可从去泛素化酶介导NCOA4表达水平升高、相关信号通路的激活等两方面叙述。

在缺血再灌注损伤后,NCOA4表达增强上调了铁自噬水平。CIRI后NCOA4的增多可能与其消耗水平下降或生成水平提升有关。研究发现,小鼠大脑中动脉闭塞模型中NCOA4 mRNA水平保持不变^[27]。这提示,NCOA4蛋白水平的升高并不是因为mRNA合成的增多,而是由于蛋白质降解的降低使其消耗减少。在蛋白酶体抑制剂MG132的作用下,与正常细胞相比,暴露于氧糖剥夺/再灌注模型(oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/OGR)的神经元NCOA4泛素化显著减少,这意味着较少的NCOA4泛素化用于降解,解释了OGD神经元中NCOA4累积的原因^[27]。但神经元的OGD处理并没有改变HERC2水平或HERC2与NCOA4的结合,这表明OGD神经元中NCOA4泛素化的降低,可能是由于泛素特异性肽酶(ubiquitin specific peptidase, USP)导致NCOA4去泛素化^[28]。后经研究发现,因中枢神经系统中USP14功能的过度激活导致NCOA4去泛素化,使得NCOA4水平增加、铁自噬水平上调^[29]。可见,USP14是上调神经元NCOA4水平的前导者,是诱导神经元铁自噬发生的启动剂^[30]。

在USP14的去泛素化作用下,神经元中NCOA4表达水平上调、铁蛋白在损伤早期含量下降^[27,31],并伴随ROS、丙二醛含量的升高^[27],提示神经元已发生铁自噬、铁死亡。Li等^[27]发现,使用USP14的特殊抑制剂IU1,可降低OGD神经元中

NCOA4含量、并能显著上调铁蛋白水平,从而降低细胞内游离铁含量,进而减轻脑卒中后小鼠的脑损伤。由此可见,USP14抑制剂可保护神经元免受铁自噬损伤,有望为CIRI的临床治疗提供新靶点。

相关信号通路也可以促进铁自噬的激活,来诱发早期CIRI损伤。Li等^[32]发现,环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic guanylate adenylate synthetase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)信号通路不仅是天然的免疫经典信号通路,也参与了早期CIRI的病理进程。随后李冰玉等^[33]在实验中证实了cGAS-STING信号通路通过激活铁自噬参与早期CIRI。实验发现,小鼠脑缺血再灌注6 h时cGAS和STING表达上调,此时铁自噬引起的铁蛋白降解速度更为显著。若使用RU.251抑制cGAS后,NCOA4介导的铁自噬同样受到抑制,同时伴随着自噬标志蛋白LC3B水平的下调和铁蛋白水平的上调。以上表明,cGAS-STING信号通路可促使铁自噬的过度激活,进而诱发早期CIRI的病理进程^[34]。因此,cGAS抑制剂能通过下调铁自噬水平,来减小脑梗死体积、改善神经功能,可在干预早期CIRI损伤中发挥重要作用。

由此可知,以上研究揭示了CIRI发生过程中NCOA4水平的变化及相关信号通路激活铁自噬的机制。铁自噬的关键标志物NCOA4蛋白和铁蛋白在预防和治疗CIRI中发挥着重要作用。抑制NCOA4表达、上调铁蛋白水平可以降低神经元的脂质过氧化水平,从而为I/R诱导的脑损伤提供新的治疗策略。

3.2 铁自噬与癌症

铁自噬机制在癌症的发展中发挥两面性:一方面,铁自噬释放的游离铁可为肿瘤细胞的无限增殖提供支持;另一方面,过度激活的铁自噬可能会导致癌细胞内大量铁累积,继而引发癌细胞铁死亡。研究发现,NCOA4在乳腺癌、胰腺癌的癌细胞中高表达有利于激活铁自噬,可使癌细胞发生铁死亡从而发挥抗癌功能^[35]。乳腺癌是全球性疾病,发病率居全球女性恶性肿瘤之首。研究发现,乳腺癌的发生与FTH1的下调密切相关,反之,FTH1的高表达具有抑制肿瘤生长的作用^[36,37]。关于MCF7乳腺癌细胞的研究发现,NCOA4的2种不

同亚基具有不同作用,NCOA4 α 为乳腺癌的抑制因子,NCOA4 β 则与乳腺癌的增殖和侵袭密切相关^[38]。此外,Zuo等^[39]发现,靶向治疗肿瘤的纳米分子颗粒药物FPBC@SN可通过上调NCOA4的表达来激活小鼠乳腺癌4T1细胞的铁自噬,释放游离Fe²⁺并产生大量ROS,从而导致4T1细胞死亡,从而抑制肿瘤的发展。

铁自噬也参与肿瘤细胞增殖的抑制过程及胰腺癌的耐药过程。Santana等^[40]在胰腺癌PANC1细胞中发现,激活Atg5/Atg7-NCOA4轴可抑制FTH1表达并促进铁自噬过程,进而激发级联反应来诱导胰管腺癌细胞死亡。Qu等^[41]发现,亚甲基丁二酸可使PANC1的FTH1亚基表达降低,并伴随LC3-II水平的升高,可激活铁自噬通路来发挥抗肿瘤作用。青蒿琥酯也可提升溶酶体活性并介导铁蛋白靶向溶酶体降解^[42],引起细胞内游离铁离子水平和ROS的升高,使胰腺癌细胞发生铁死亡来发挥较强的抗肿瘤作用。此外,Shang等^[43]发现,与胰腺癌进展密切相关的蛋白质三基序蛋白家族11(tripartite motif-containing 11, TRIM11)的表达水平较高,TRIM11可调控UBE2N-TAX1BP1信号通路以抑制铁自噬过程,进而促进胰腺导管腺癌的发展及耐药。

由上可知,在大多数癌症的发生过程中NCOA4起促进作用,但NCOA4的2个不同转录变体NCOA4 α 和NCOA4 β 所起作用并不相同,其具体作用机制尚不清楚。而FTH1则在多数癌症发生过程中发挥抑制作用,但它对肿瘤发挥促进作用或抑制作用还应根据肿瘤的种类、阶段等具体情况而定。因此,上述问题可能会是未来值得研究的新方向。

3.3 铁自噬与心血管系统疾病

在心肌I/R损伤中,轻度的铁自噬可维持细胞内环境稳定,提高细胞存活率,但铁自噬的过度激活可引起细胞内氧化应激水平升高,造成对心肌细胞较为严重的病理损害^[44,45]。研究表明,在大鼠OGD/OGR模型中可观察到铁离子的明显蓄积及USP19、NCOA4、LC3 II/LC3 I表达水平的提高,这提示铁自噬的过度激活是诱导心肌I/R损伤的重要机制^[46,47]。Shan等^[47]发现,花青素-3-葡萄糖苷不仅可以抑制H9c2细胞的NCOA4水平和LC3 II、LC3 I的表达,还能降低USP19的水平,可抑制心

肌缺血时ST段的抬高、能有效减少心肌梗死体积。由此可知,花青素-3-葡萄糖苷可能是减轻心肌缺血再灌注损伤病理损害的潜在药物。

此外,铁自噬与脓毒症诱导的心肌损伤密切相关。研究表明,在脂多糖诱导脓毒症小鼠的H9c2细胞中,发现铁自噬标志物NCOA4蛋白表达水平升高、并伴随丙二醛和ROS水平的上调^[48]。这揭示了铁自噬是导致脓毒症引起的心脏损伤的重要机制之一。脂多糖可促进NCOA4的表达,NCOA4又会与铁蛋白结合并靶向溶酶体降解,来释放大量的铁离子,进而导致细胞内活性氧大量累积,从而诱导心肌细胞铁死亡^[49]。因此,靶向铁自噬来抑制铁死亡可以减轻心脏炎症和功能障碍,可能是预防脓毒症引起的心肌损伤的潜在治疗策略。

由上可知,铁自噬信号通路在心血管系统疾病的病理机制中发挥重要作用,但目前靶向铁自噬来防治心血管系统疾病的文献报道较为有限。因此,靶向铁自噬干预心肌细胞损伤可能是未来心血管系统疾病研究的新方向。

4 结语

本文综述了铁自噬的概念、调控因素及其与铁死亡的关系,介绍了铁自噬与脑缺血再灌注损伤、癌症和心血管系统疾病的关系。目前有关NCOA4介导铁自噬机制的研究越来越多,还将NCOA4作为铁自噬的关键靶点靶向相关疾病的治疗。青蒿琥酯、花青素等中医药也在铁自噬及相关疾病的防治中发挥独特优势。但目前研究仍有不足之处:铁自噬与其相关疾病的文献报道较少,且目前靶向铁自噬来防治疾病的研究大多处于动物试验阶段;铁自噬的标志物与相关疾病的研究大多只是揭示现象,有些疾病还尚不确定铁自噬的具体诱导机制;铁自噬的上游通路还未完全阐明,铁自噬与铁死亡的调控关系及具体机制还有待于进一步研究。因此,研究者应继续靶向铁自噬为疾病的防治提供新的策略和参考,以期为广大患者带来福音。

参考文献

[1] Mancias JD, Wang X, Gygi SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor

mediating ferritinophagy. *Nature*, 2014, 509(7498): 105-109

- [2] Tang M, Chen Z, Wu D, et al. Ferritinophagy/ferroptosis: iron-related newcomers in human diseases. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9179-9190
- [3] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428
- [4] Mancias JD, Pontano Vaites L, Nissim S, et al. Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis. *Elife*, 2015, 4: e10308
- [5] Ajoalabady A, Aslkhodapasandhokmabad H, Libby P, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in the management of metabolic diseases. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(7): 444-462
- [6] 于宁宁, 刘乃国. 铁自噬相关基因的研究进展. *国际遗传学杂志*, 2020, 43(3): 180-184
- [7] Fang Y, Chen X, Tan Q, et al. Inhibiting ferroptosis through disrupting the NCOA4-FTH1 interaction: a new mechanism of action. *ACS Cent Sci*, 2021, 7(6): 980-989
- [8] Quiles del Rey M, Mancias JD. NCOA4-mediated ferritinophagy: a potential link to neurodegeneration. *Front Neurosci*, 2019, 13: 238
- [9] Kong Z, Liu R, Cheng Y. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2043-2053
- [10] Goodwin JM, Dowdle WE, DeJesus R, et al. Autophagy-independent lysosomal targeting regulated by ULK1/2-FIP200 and ATG9. *Cell Rep*, 2017, 20(10): 2341-2356
- [11] Gryzik M, Srivastava A, Longhi G, et al. Expression and characterization of the ferritin binding domain of nuclear receptor coactivator-4 (NCOA4). *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(11): 2710-2716
- [12] Masaldan S, Clatworthy SAS, Gamell C, et al. Iron accumulation in senescent cells is coupled with impaired ferritinophagy and inhibition of ferroptosis. *Redox Biol*, 2018, 14: 100-115
- [13] Chen J, Wang J, Li C, et al. Dexmedetomidine reverses MTX-induced neurotoxicity and inflammation in hippocampal HT22 cell lines via NCOA4-mediated ferritinophagy. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 6182-6193
- [14] Moroishi T, Yamauchi T, Nishiyama M, et al. HERC2 targets the iron regulator FBXL5 for degradation and modulates iron metabolism. *J Biol Chem*, 2014, 289(23): 16430-16441
- [15] Yao F, Cui X, Zhang Y, et al. Iron regulatory protein 1 promotes ferroptosis by sustaining cellular iron homeostasis in melanoma. *Oncol Lett*, 2021, 22(3): 657
- [16] Li W, Li W, Wang Y, et al. Inhibition of DNMT-1

- alleviates ferroptosis through NCOA4 mediated ferritinophagy during diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 267
- [17] Zhang Y, Kong Y, Ma Y, et al. Loss of COPZ1 induces NCOA4 mediated autophagy and ferroptosis in glioblastoma cell lines. *Oncogene*, 2021, 40(8): 1425-1439
- [18] Sui S, Zhang J, Xu S, et al. Ferritinophagy is required for the induction of ferroptosis by the bromodomain protein BRD4 inhibitor (+)-JQ1 in cancer cells. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 331
- [19] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125
- [20] Zhou B, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100
- [21] Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435
- [22] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032
- [23] Mumbauer S, Pascual J, Kolotuev I, et al. Ferritin heavy chain protects the developing wing from reactive oxygen species and ferroptosis. *PLoS Genet*, 2019, 15(9): e1008396
- [24] Zhang Z, Yao Z, Wang L, et al. Activation of ferritinophagy is required for the RNA-binding protein ELAVL1/HuR to regulate ferroptosis in hepatic stellate cells. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2083-2103
- [25] Gryzik M, Asperti M, Denardo A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy promotes ferroptosis induced by erastin, but not by RSL3 in HeLa cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(2): 118913
- [26] Li M, Tang H, Li Z, et al. Emerging treatment strategies for cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neuroscience*, 2022, 507: 112-124
- [27] Li C, Sun G, Chen B, et al. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy contributes to cerebral ischemia-induced ferroptosis in ischemic stroke. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105933
- [28] Caldeira MV, Salazar IL, Curcio M, et al. Role of the ubiquitin-proteasome system in brain ischemia: friend or foe? *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 50-69
- [29] Wang F, Ning S, Yu B, et al. USP14: structure, function, and target inhibition. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 801328
- [30] Sun K, Li C, Liao S, et al. Ferritinophagy, a form of autophagic ferroptosis: New insights into cancer treatment. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1043344
- [31] He J, Li Z, Xia P, et al. Ferroptosis and ferritinophagy in diabetes complications. *Mol Metab*, 2022, 60: 101470
- [32] Li Q, Cao Y, Dang C, et al. Inhibition of double-strand DNA-sensing cGAS ameliorates brain injury after ischemic stroke. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(4): e11002
- [33] 李冰玉, 高文蔚, 李亚男, 等. 小鼠脑缺血再灌注早期 cGAS-STING 信号通路 with 铁自噬的关系. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(8): 953-956
- [34] Li B, Wang W, Li Y, et al. cGAS-STING pathway aggravates early cerebral ischemia-reperfusion injury in mice by activating NCOA4-mediated ferritinophagy. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114269
- [35] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849
- [36] Liu NQ, De Marchi T, Timmermans AM, et al. Ferritin heavy chain in triple negative breast cancer: a favorable prognostic marker that relates to a cluster of differentiation 8 positive (CD8+) effector T-cell response. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(7): 1814-1827
- [37] Funauchi Y, Tanikawa C, Yi Lo PH, et al. Regulation of iron homeostasis by the p53-ISCU pathway. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 16497
- [38] Wu X, Chen F, Sahin A, et al. Distinct function of androgen receptor coactivator ARA70 α and ARA70 β in mammary gland development, and in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 391-400
- [39] Zuo T, Fang T, Zhang J, et al. pH-Sensitive molecular-switch-containing polymer nanoparticle for breast cancer therapy with ferritinophagy-cascade ferroptosis and tumor immune activation. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(21): e2100683
- [40] Santana-Codina N, del Rey MQ, Kapner KS, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy is a pancreatic cancer dependency via maintenance of iron bioavailability for iron-sulfur cluster proteins. *Cancer Discov*, 2022, 12(9): 2180-2197
- [41] Qu C, Dai E, Lai T, et al. Itaconic acid induces ferroptosis by activating ferritinophagy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 583: 56-62
- [42] Yang ND, Tan SH, Ng S, et al. Artesunate induces cell death in human cancer cells via enhancing lysosomal function and lysosomal degradation of ferritin. *J Biol Chem*, 2014, 289(48): 33425-33441
- [43] Shang M, Weng L, Xu G, et al. TRIM11 suppresses ferritinophagy and gemcitabine sensitivity through UBE2N/TAX1BP1 signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 6868-6883
- [44] Przyklenk K, Dong Y, Undyala VV, et al. Autophagy as a therapeutic target for ischaemia/reperfusion injury? Concepts, controversies, and challenges. *Cardiovasc Res*,

- 2012, 94(2): 197-205
- [45] Fei Q, Ma H, Zou J, et al. Metformin protects against ischaemic myocardial injury by alleviating autophagy-ROS-NLRP3-mediated inflammatory response in macrophages. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 145: 1-13
- [46] Fan Z, Cai L, Wang S, et al. Baicalin prevents myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ACSL4 mediated ferroptosis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 628988
- [47] Shan X, Lv ZY, Yin MJ, et al. The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8880141
- [48] 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
- [49] 郭立春, 曹国栋, 罗茜晴, 等. NCOA4介导的铁蛋白自噬参与LPS诱导的心肌细胞铁死亡. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(23): 2401-2408