

基于铁死亡机制探讨防治动脉粥样硬化的研究进展

史振兴^{1*}, 陈 鹏^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘 要

动脉粥样硬化是许多严重心血管疾病的基本病理状态, 以脂代谢障碍为特征。铁死亡是一种新的程序性细胞死亡方式, 主要由铁依赖性脂质过氧化物介导。铁死亡参与许多疾病的病理过程, 包括癌症、创伤性脑损伤、神经退行性疾病以及多种心血管疾病。近年来, 大量的研究表明铁死亡是动脉粥样硬化病变进展的关键因素, 本文论述了铁死亡的机制以及铁死亡在血管内皮功能障碍、巨噬细胞极化、泡沫细胞形成、血管平滑肌增殖迁移等动脉粥样硬化病理过程中的作用, 并总结了多种可以抑制铁死亡治疗动脉粥样硬化的相关研究进展, 意在为以铁死亡为靶点的动脉粥样硬化的防治提供思路。

关键词

铁死亡, 动脉粥样硬化, 巨噬细胞, 泡沫细胞

Research Progress on the Prevention and Treatment of Atherosclerosis Based on the Mechanism of Ferroptosis

Zhenxing Shi^{1*}, Peng Chen^{2#}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Cardiovascular Disease, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 史振兴, 陈鹏. 基于铁死亡机制探讨防治动脉粥样硬化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 958-966.
DOI: 10.12677/acm.2025.153700

Abstract

Atherosclerosis is the underlying pathological state of many serious cardiovascular diseases and is characterized by impaired lipid metabolism. Ferroptosis is a new mode of programmed cell death mediated primarily by iron-dependent lipid peroxidation. Ferroptosis residues the pathologic processes of many diseases, including cancer, traumatic brain injury, neurodegenerative diseases, and many cardiovascular diseases. In recent years, a large number of studies have shown that ferroptosis is a key factor in the progression of atherosclerotic lesions. This article discusses the mechanism of ferroptosis and the role of ferroptosis in atherosclerotic pathological processes, such as vascular endothelial dysfunction, macrophage polarization, foam cell formation, and proliferation and migration of vascular smooth muscle. We also summarize the progress of various studies that can inhibit ferroptosis in the treatment of atherosclerosis, with the intention of providing ideas for the prevention and treatment of atherosclerosis targeting ferroptosis.

Keywords

Ferroptosis, Atherosclerosis, Macrophage, Foam Cell

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化是心血管疾病的重要病理生理基础, 心血管疾病是全世界人类死亡的主要原因之一。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性病变, 其病变部位为动脉壁。其病变过程涉及内皮细胞、血管平滑肌细胞以及巨噬细胞等。铁死亡是一种以细胞内铁积累以及脂质过氧化为特征的新型程序性细胞死亡, 有研究表明其是导致动脉粥样硬化的关键因素之一[1]。

2. 铁死亡概述

铁是人体必需的金属, 是制造血红蛋白和肌红蛋白的主要原料。此外, 铁对细胞活力至关重要, 并参与广泛的生化和生理过程, 包括氧气储存和运输, 线粒体呼吸, DNA 合成与修复, 以及细胞中的酶促反应。铁还与血色素沉着症、癌症、心血管疾病等多种疾病的病理机制有关[2][3]。2012 年, Dixon 首次提出了铁死亡的概念, 铁死亡是一种以脂质活性氧(ROS)积累为特征的铁依赖性非凋亡细胞死亡模式。传统上, 细胞死亡模式有四种分别为自噬、坏死、凋亡、焦亡, 它们具有独特的生物学过程和病理生理特征。铁死亡在细胞形态和功能上与上述四种细胞死亡模式存在明显不同[4][5]。形态学上, 铁死亡主要表现为线粒体明显萎缩、膜密度增加、线粒体嵴减少或消失[6], 不具有细胞体积缩小, 细胞核染色质凝聚、碎裂, 细胞肿胀、细胞膜破裂等特征。铁死亡的发生主要依赖于氨基酸抗氧化系统失衡、铁代谢紊乱、脂质过氧化物聚集。最近的研究表明, 铁死亡与许多疾病的病理生理过程联系密切, 抑制铁死亡成为了相关疾病预防、治疗以及改善预后提高患者生存质量的关键因素。

3. 铁死亡的相关机制

细胞在正常代谢过程中一方面可以产生过氧化物脂质的底物和氧化, 一方面又可以产生防治脂质过氧化的抑制剂。而铁死亡的发生过程必然存在着脂质过氧化, 并且阻止这种脂质过氧化积累的天然

防御机制必然会受到损害。

3.1. GPX4 相关机制

胱氨酸(Cystine)经嵌于细胞膜表面的 SLC7A11 和 SLC3A2 二聚体(SystemXc-)进入细胞, 然后被氧化成半胱氨酸(Cysteine), 然后经谷氨酸-半胱氨酸连接酶(GCLC)和谷胱甘肽合成酶(GSS)催化合成谷胱甘肽(GSH)。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)作为一种硒蛋白, 能够利用 GSH 将细胞中过氧化磷脂(PUFA phospholipid hydroperoxides, PUFA-PL-ooHs)还原成非致命性 PUFA 磷脂醇(PUFA phospholipid alcohols, PUFA-PLoHs), 进而起到抵制细胞铁死亡的作用。Erastin 和 RSL3 代表着前两类铁死亡诱导化合物, 前者通过抑制 xc-阻滞胱氨酸的摄取, 引起细胞内半胱氨酸耗尽, 进而导致膜结构发生破坏导致细胞的死亡; 后者通过抑制 GPX4 发挥作用, 使过氧化磷脂堆积, 进而诱导细胞铁死亡的发生。

3.2. 铁代谢紊乱相关机制

铁在铁死亡中发挥重要作用, 主要以 Fe^{2+} 形式存在的小铁池被称为不稳定铁池(LIP), 可通过芬顿反应直接催化自由基的形成, 并进一步促进脂质过氧化。此外, 铁和铁的衍生物, 如血红素或铁硫[Fe-S]簇, 对产生 ROS 的酶的活性至关重要, 如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氢化物(NADPH)氧化酶(NOX)、lipoxygenase (LOX)和线粒体电子传递复合体, 它们可以促进 ROS 的产生。

3.3. 脂质过氧化物聚集相关机制

铁依赖的脂质活性氧积聚在所有铁死亡途径中都有参与, 脂质代谢和铁死亡紧密相连。多不饱和脂肪酸(PUFA)对脂质过氧化极为敏感, 属于铁死亡的关键要素之一。游离的 PUFAs 是合成脂质信号转导介质的底物, 不过它们得酯化成膜磷脂且被氧化后才能传递铁死亡信号。有研究显示, 包含花生四烯酸(AA)或其衍生物肾上腺素的磷脂酰乙醇胺(PE)是诱导细胞铁死亡的重要磷脂。乙酰辅酶 A 合成酶长链家族 4 (Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血卵磷脂酰基转移酶(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)会参与磷脂酰乙醇胺的生物合成与重塑, 激活多不饱和脂肪酸并对其跨膜特性产生影响。所以降低 ACSL4 和 LPCAT3 的表达能够减少过氧化脂质底物在细胞内的积聚, 进而对铁死亡起到抑制作用。最终, PUFA-PE 能够在脂氧合酶(LOX)的催化下进一步发挥氧化功效, 并最终促使细胞铁死亡。

3.4. 其他机制

3.4.1. 铁死亡抑制蛋白 1NAD(P)H/FSP1/CoQ10 途径

铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1)属于一种 CoQ 氧化还原酶。就其机制而言, 因为 FSP1 具备 NADH: 泛醌还原酶活性, 所以可以对泛醌进行还原以形成泛醇, 进而直接降低脂质自由基的产生, 或者推动维生素 E 的再生, 以此来对脂质的过氧化以及铁死亡起到抑制作用。

3.4.2. 二氢乳清酸脱氢酶 DHODH 途径

DHODH 可以通过产生线粒体内膜 CoQH₂ 从而在线粒体中抑制铁死亡, 这是因为 CoQH 可以作为一种自由基捕获型抗氧化(radical trapping antioxidant)来阻止脂质过氧化, 从而抑制铁死亡。

3.4.3. 环 GTP 水解酶 1 (GTP cyclohydrolase, GCH1)/四氢生物喋呤(BH₄)

GCH1 通过其代谢产物二氢喋呤(BH₂)和四氢喋呤(BH₄)来抑制铁死亡。

主要通过两个方面的机制来抑制铁死亡:

GCH1 产生亲脂性氧化剂 BH₄, 其功能类似于 CoQ10 以防止脂质过氧化;

GCH 介导脂膜环境的重塑从而增加还原 CoQ10 的丰度, 同时消耗铁死亡的诱导因素 PUFA-PL。

3.4.4. 铁蛋白自噬

铁蛋白自噬(Ferritinophagy)是指通过自噬途径降解铁蛋白(Ferritin),从而释放铁离子并调节细胞内铁代谢的过程。铁蛋白自噬主要通过核受体辅激活因子 4(NCOA4)介导。NCOA4 作为选择性自噬受体,能够识别铁蛋白重链(FTH1),将其包裹在自噬体中,并运输至溶酶体进行降解。这一过程释放的游离铁离子可增加细胞内不稳定铁池(LIP)水平,进而促进铁死亡。

3.4.5. 脂质自噬

脂质自噬通过降解脂滴,释放游离脂肪酸(FFAs),这些脂肪酸可以作为线粒体 β -氧化的底物,同时促进脂质过氧化。脂质过氧化是铁死亡的核心特征之一,其积累会导致细胞膜损伤,最终诱导铁死亡。脂质自噬过程中,脂滴的降解可能伴随铁离子的释放,增加细胞内不稳定铁池(LIP)水平。铁离子通过芬顿反应催化脂质过氧化,进一步推动铁死亡的发生。

3.4.6. 线粒体代谢障碍

线粒体代谢障碍是指由于遗传缺陷或环境因素导致线粒体代谢酶功能异常,影响 ATP 合成和能量供应的一类疾病。线粒体代谢障碍导致铁硫簇合成受损,进而使细胞内铁离子与 ROS 增加,促进铁死亡的发生。

4. 铁死亡与动脉粥样硬化相关细胞

4.1. 内皮细胞与铁死亡

血管内皮细胞损伤与功能障碍是动脉粥样硬化的起始环节。大多数心血管疾病的病理因素如感染、缺氧、高脂血症等均可引起内皮细胞活化导致内皮功能障碍及形态学改变[7]。铁离子过多可导致血管内皮细胞内铁超载,诱导脂质过氧化,破坏细胞膜的完整性,引发内皮细胞铁死亡。内皮细胞的损伤和死亡会破坏血管内皮的完整性,增加血管通透性,促进脂质和炎性细胞的浸润,加速动脉粥样硬化的发生。Bai 等[8]在对动脉粥样硬化小鼠模型的研究中发现了脂质过氧化、铁积累、GPX4 下调等铁死亡相关特征,在使用铁死亡抑制剂 Fer-1 干预后,发现脂质过氧化被抑制、铁离子明显减少、动脉粥样硬化斑块的面积减少。

4.2. 巨噬细胞与铁死亡

巨噬细胞是一种吞噬性免疫细胞,存在于各个组织中,在免疫系统中起着重要作用。巨噬细胞摄取有害颗粒或微生物维持宿主防御,产生细胞因子或 ROS,用于攻击外来物质,也可能损害正常细胞,引起慢性疾病。巨噬细胞可分为 M1 (典型激活或促炎症巨噬细胞)型和 M2 型(替代激活或抗炎巨噬细胞)。M1 型巨噬细胞可释放 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12 和 IL-23 等促炎因子,促进炎症反应。M2 型巨噬细胞则有助于斑块消退。铁代谢影响巨噬细胞极化, M1 型巨噬细胞中铁含量大于 M2 型巨噬细胞,铁超载可增加 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等 M1 型巨噬细胞标志物水平,促进巨噬细胞向 M1 型极化[9]。铁超载也可以通过增强糖分解来促进巨噬细胞向 M1 型极化,加剧动脉粥样硬化的发展[10]。铁超载引起的 ROS 产生和 p53 乙酰化也有助于 M1 极化。清道夫受体帮助巨噬细胞吞噬 ox-LDL,使巨噬细胞降解形成泡沫细胞[11]。研究表明,在 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞来源的泡沫细胞中,铁死亡相关因子 p53 表达明显升高,而抗氧化酶 GPX4 与 SLC7A11 的表达水平显著降低,脂质过氧化物 ROS、MDA 增多,Fe²⁺ 水平升高, GSH 水平下降表明 ox-LDL 可以诱导巨噬细胞经过铁死亡途径加快动脉粥样硬化进程。TREM2^{low} 泡沫状巨噬细胞是巨噬细胞的一种特殊亚群,具有低氧化磷酸化(OXPHOS)与高铁死亡敏感性的特征,在晚期动脉粥样硬化进程中起重要作用。在 TREM2^{low} 泡沫状巨噬细胞中 HMOX1 显著上调

导致线粒体功能障碍使细胞内铁积累和脂质过氧化, 最终引发铁死亡。

4.3. 血管平滑肌细胞与铁死亡

血管平滑肌细胞(VSMC)在动脉粥样硬化的形成和发展中起关键作用, 其作用贯穿于动脉粥样硬化的各个阶段。早期的动脉粥样硬化中, VSMC 的表型转换和功能失调是关键步骤。在缺氧、炎症等因素的作用下 VSMC 从收缩型向合成型转变, 并分泌炎症因子等多种物质, 使 VSMC 的增殖和迁移能力增强, 形成斑块的纤维帽, 促进动脉粥样硬化的进展[12]。铁死亡可以促进 VSMC 从收缩性转变为合成型, Zhang 等[13]发现铁死亡激活剂 RSL3 导致 VSMC 中收缩标志物(SM-MHC 和 calponin1)的蛋白质水平显著降低, 但合成标志物 OPN 显著增加。通过增强抗氧化系统的功能, 如补充 GSH 或使用抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC), 可以减轻铁死亡和 VSMC 表型转换; 使用靶向线粒体的 ROS 清除剂如 MitoTEMPO, 可以恢复 VSMC 的线粒体稳态, 减轻动脉粥样硬化[14]。铁死亡引发氧化应激和炎症反应导致斑块内微血管的红细胞渗漏, 是造成斑块破裂、出血的主要因素之一。研究表明, 红细胞脂质过氧化诱导铁死亡的发生, 导致动脉粥样硬化斑块内出血[15]。

5. 抑制铁死亡缓解动脉粥样硬化的策略

5.1. 铁死亡抑制剂

游离铁离子是铁死亡的关键因素, 因为它们可以参与芬顿反应, 生成有害的 ROS, 导致脂质过氧化和细胞损伤。铁螯合剂能够结合细胞内的游离铁离子, 减少铁离子的积累, 从而抑制铁死亡的发生。常用的铁螯合剂有去铁胺(Deferoxamine, DFO, 28)、右雷佐生(Dexrazoxane, DXZ)、铁螯合剂去铁酮(Deferiprone, DFP)、铁死亡终结者(FerroTerminator1, FOT1)等[16] [17]。Chen 等经过研究发现 Yes 相关蛋白 1 (YAP1)可以抑制 VSMC 的铁死亡, 稳定动脉粥样硬化斑块[18]。使用线粒体靶向 ROS 清除剂(如 MitoTEMPO)或抑制线粒体功能障碍相关蛋白(如 LONP1)可以抑制泡沫巨噬细胞的铁死亡, 缓解动脉粥样硬化[19]。NAC 通过多种机制清除 ROS 从而抑制铁死亡, 包括直接与 ROS 反应、增加 GSH 合成、调节细胞内氧化还原电势、保护抗氧化酶活性、调节 PI3K/AKT 信号通路[20]-[24]。ACSL4 抑制剂噻唑烷二酮(TZDs)可以抑制 RSL3 诱导的脂质过氧化与铁死亡[16]。Ferrostatin-1 (Fer-1)与 Liproxstatin-1 (Lip-1)是两种机制相似的铁死亡抑制剂, 通过抑制脂质过氧化物、保护细胞膜完整性、调节铁代谢来抑制铁死亡, 对抗动脉粥样硬化。自由基捕获抗氧化剂(RTAs)包括维生素 E 与二丁基羟基甲苯(BHT)二者通过抑制脂质过氧化来减少细胞死亡。依达拉奉(Edaravone)是一种自由基清除剂, 通过清除过氧自由基来抑制铁死亡[25]。

5.2. 中药单体

Teng 等经过研究发现刺五加叶乙醇提取物中的一种主要活性成分 Chiisanoside (CSS)可以激活 SLC7A11/GPX4 通路来减轻细胞的脂质过氧化从而抑制铁死亡[26]。黄芩中的黄芩素可能通过 Wnt/ β -catenin 信号传导通路通过上调 GPX4 来抑制铁死亡[27]。丹参酮IIA (tanshinoneIIA, TSA)具有广泛的药理作用例如扩张血管、抗病毒、抗菌、抗氧化、抗炎以及抗肿瘤等[28], 研究表明, TSA 通过降低细胞内铁含量、降低 ROS 积累、抑制 p53 表达、增加 SLC7A11 表达、抑制 Erastin/RSL3 轴、激活 NRF2 途径来减少细胞脂质过氧化, 抑制细胞铁死亡, 缓解动脉粥样硬化[29] [30]。黄芪甲苷IV (astragaloside IV, AS-IV) AS-IV 通过提高细胞内 GPX4、SLC7A11 的表达、降低细胞内游离铁与 ROS 的水平、来抑制铁死亡, 保护内皮细胞, AS-IV 也可以缓解线粒体功能和结构障碍[31]。木犀草素(luteolin)可以抗炎、抗氧化, 是一种具有多种心脏保护作用的黄酮类化合物[32]。木犀草素通过下调 ACSL4 表达以及提高 GPX4 表达,

减少 ROS 积累, 抑制氧化应激和炎症反应, 来抑制内皮细胞铁死亡, 缓解内皮功能障碍, 且木犀草素的活性优于铁死亡抑制剂 Fer-1 [33]。有研究表明, 白藜芦醇(resveratrol)通过调节血脂水平、抗血小板聚集、抗炎、抑制低密度脂蛋白氧化修饰、抑制斑块内新生血管等作用发挥抗动脉粥样硬化作用[34]-[36]。白藜芦醇通过降低细胞内 Fe^{2+} 、ROS 和 MDA 的含量、提高 FTH1 和 GSH 的水平、激活 SLC7A11/GPX4 轴来对抗 ox-LDL 诱导的铁死亡[37]。银杏素(ginkgetin)通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞铁死亡, 使细胞内的 ROS、p53、 Fe^{2+} 水平明显降低[38]。柴胡皂苷 A 通过增加 GPX4 表达, 降低 ACSL4 表达来自 H_2O_2 诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)铁死亡, 从而对抗动脉粥样硬化的发展[39]。虎杖具有抗炎、抗氧化、调血脂、抗动脉粥样硬化等药理作用。虎杖含药血清能抑制细胞线粒体固缩、降低线粒体膜密度, 提高 SOD、GSH 水平, 升高 GPX4 蛋白表达, 降低 Fe^{2+} 、MDA、ROS 水平, 还可以激活 Nrf2/HO-1 通路, 这表明虎杖含药血清能抑制细胞铁死亡[40]。还有一些中药单体/活性成分如芍药苷、槲皮素、茯苓酸、乌头侧根多糖、人参皂苷 Rg1 等通过降低 ROS 和 Fe^{2+} 水平, 提升 SLC7A11/GSH/GPX4 表达来抑制铁死亡[41]。

5.3. 中药复方及中成药

二陈汤合桃红四物汤通过增加 AS 小鼠血清 SOD 和 GSH 水平, 降低 MDA 水平, 抑制 p53 表达, 提高 SLC7A11、GPX4 表达来抑制铁死亡, 对抗动脉粥样硬化[42]。清心解瘀方可以降低 LDL-C 和 TG 水平, 稳定动脉粥样硬化斑块, 通过减少细胞内铁含量、降低脂质过氧化物酶(lipid peroxidase, LPO)与 MDA 水平, 增加 SOD、GSH 表达, 减少 TNF- α 等炎症因子, 调节 GPX4/xCT 信号途径来抑制铁死亡[43], 周湘等经过对 88 名冠心病患者的研究后发现该方能抑制炎症反应, 改善血管通透性, 扩张血管, 故能改善冠心病临床症状, 降低心血管不良事件发生, 且清心解瘀方联合西医常规治疗的效果要优于单纯西医常规治疗[44]。四君子汤由人参、茯苓、白术、甘草组成, 有健脾益气, 化痰祛瘀之功效, 对动脉粥样硬化的防止可起到关键作用。四君子汤可以减少细胞内 Fe^{2+} 水平, 提高 GSH 水平, 显著提升 GPX4、xCT、SLC7A11 的表达[45]。宋玮等通过研究发现茺莢丸可以减少小鼠主动脉斑块的面积, 降低血清中铁离子与 MDA 含量, 降低 p53、COX2 的表达, 提高 SOD、GSH-Px 水平, 升高 FTH1、SLC7A11、GPX4 的表达[46]。孙孟艳等的研究发现经血管软化丸干预后小鼠主动脉粥样硬化得到改善, 这可能与血管软化丸激活 Nrf2/xCT/GPX4 通路, 抑制铁死亡有关[47]。秦合伟等通过对 120 名患者的临床研究发现血管软化丸可以抑制动脉粥样硬化发展, 并且治疗效果优于阿司匹林联合辛伐他汀[48]。芪仙颗粒是一种用于治疗绝经后动脉粥样硬化性心血管疾病的中药复方制剂。有研究发现其中的有效成分淫羊藿苷可以通过促进氧化低密度脂蛋白诱导的动脉粥样硬化小鼠血管内皮细胞损伤和自噬, 抑制铁死亡; 另一种有效成分丹酚酸 B 可以通过减少 GPX4 的泛素蛋白酶体降解和下调 ROS-c-Jun N-terminal kinases (JNK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK)通路, 抑制铁死亡[49]。

6. 结语

动脉粥样硬化的发病机制复杂, 关联到三种关键的细胞类别, 内皮细胞、平滑肌细胞以及巨噬细胞。铁死亡的出现和 GSH 合成受到限制、机体内铁的平衡被打破、脂质过氧化物的积聚以及脂肪酸的合成等存在关联, 而这些又都和 AS 的产生紧密相连。在本文中, 我们描述了铁死亡信号途径和转录因子和其他调节分子在铁死亡发展中的作用, 重点关注这些信号途径和转录因子和其他调节因子在铁死亡和动脉粥样硬化之间的联系。血管不仅仅是一个简单的解剖器官, 而是一个具有复杂功能的器官。动脉粥样硬化是心肌梗塞和脑梗塞等多种心脑血管疾病的基础, 铁死亡于众多系统性心血管疾病中同样有着极为关键的作用。当下针对动脉粥样硬化和铁死亡的探究依旧处在极为初期的水准, 还有很多不足之处, 比如铁

死亡导致细胞死亡的具体机制尚未完全明确, 虽然脂质过氧化是铁死亡的特点, 但是具体的哪一类脂质、在哪个细胞器中触发死亡信号以及如何将氧化损伤转化为细胞死亡信号仍需要深入研究; 从细胞死亡途径上来看, 现有研究显示铁死亡与凋亡、焦亡、坏死等传统细胞死亡途径有明显区别, 但铁死亡是否真的独立于传统细胞死亡途径还需要研究与验证; 尽管实验室中已发现多种铁死亡调控靶点(如 SLC7A11、HMOX1 等), 但多数研究停留在细胞或动物模型阶段; 在研发铁死亡诱导剂与铁死亡抑制剂时需要注意可能产生的副作用与毒性; 目前缺乏能够特异性检测铁死亡的生物标志物, 尤其是在活体水平上, 现有的检测方法多依赖于脂质过氧化、铁离子水平等间接指标, 但这些指标可能受到其他因素的干扰; 铁死亡在动脉粥样硬化的致病机制当中以及其引发的其他器官病变的参与里究竟起着怎样的作用? 是否还有更有效地抑制铁死亡缓解动脉粥样硬化的方法? 我们希望本文能够为动脉粥样硬化与铁死亡之间的关系提供新的见解。

参考文献

- [1] Zhang, M., Li, J. and Hu, W. (2024) The Complex Interplay between Ferroptosis and Atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **178**, Article 117183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117183>
- [2] Gozzelino, R. and Arosio, P. (2016) Iron Homeostasis in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 130. <https://doi.org/10.3390/ijms17010130>
- [3] Fischer, C., Volani, C., Komlódi, T., Seifert, M., Demetz, E., Valente de Souza, L., et al. (2021) Dietary Iron Overload and Hfe^{-/-} Related Hemochromatosis Alter Hepatic Mitochondrial Function. *Antioxidants*, **10**, Article 1818. <https://doi.org/10.3390/antiox10111818>
- [4] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., et al. (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [5] Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., et al. (2016) Ferroptosis: Process and Function. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 369-379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- [6] Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., et al. (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
- [7] 高爽, 王臻楠, 顾耘. 血管内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(20): 2966-2970.
- [8] Bai, T., Li, M., Liu, Y., Qiao, Z. and Wang, Z. (2020) Inhibition of Ferroptosis Alleviates Atherosclerosis through Attenuating Lipid Peroxidation and Endothelial Dysfunction in Mouse Aortic Endothelial Cell. *Free Radical Biology and Medicine*, **160**, 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.026>
- [9] Handa, P., Thomas, S., Morgan-Stevenson, V., Maliken, B.D., Gochanour, E., Boukhar, S., et al. (2019) Iron Alters Macrophage Polarization Status and Leads to Steatohepatitis and Fibrogenesis. *Journal of Leukocyte Biology*, **105**, 1015-1026. <https://doi.org/10.1002/jlb.3a0318-108r>
- [10] Hu, X., Cai, X., Ma, R., Fu, W., Zhang, C. and Du, X. (2019) Iron-Load Exacerbates the Severity of Atherosclerosis via Inducing Inflammation and Enhancing the Glycolysis in Macrophages. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 18792-18800. <https://doi.org/10.1002/jcp.28518>
- [11] Garrido-Urbani, S., Meguenani, M., Montecucco, F. and Imhof, B.A. (2013) Immunological Aspects of Atherosclerosis. *Seminars in Immunopathology*, **36**, 73-91. <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0402-8>
- [12] 温婷, 王若楠, 张小燕, 等. 血管平滑肌细胞表型转变的机制及在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 心脏杂志, 2023, 35(3): 337-343.
- [13] Zhang, S., Bei, Y., Huang, Y., Huang, Y., Hou, L., Zheng, X., et al. (2022) Induction of Ferroptosis Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Aggravates Neointimal Hyperplasia in Mice. *Molecular Medicine*, **28**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00549-7>
- [14] Xie, Z., Guo, J., Deng, Y., Yu, P., Zhi, C., He, Y., et al. (2024) The Suppression of FSP1 Expression via NRF2 Promotes Ferroptosis Induced by Reactive Oxygen Species in Vascular Smooth Muscle Cells. *Process Biochemistry*, **143**, 277-291. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2024.05.007>
- [15] 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.
- [16] 朱秀萍, 徐亚萍, 陆扬, 董晓武, 鲁亮. 铁死亡及其抑制剂研究进展[J/OL]. 中国现代应用药学, 2024: 1-12.

- <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232168>, 2025-03-09.
- [17] Tao, L., Yang, X., Ge, C., Zhang, P., He, W., Xu, X., *et al.* (2024) Integrative Clinical and Preclinical Studies Identify Ferroterminator1 as a Potent Therapeutic Drug for Mash. *Cell Metabolism*, **36**, 2190-2206.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.013>
 - [18] Chen, Y., Cui, Y., Li, M., Xia, M., Xiang, Q., Mao, Y., *et al.* (2024) A Novel Mechanism of Ferroptosis Inhibition-Enhanced Atherosclerotic Plaque Stability: YAP1 Suppresses Vascular Smooth Muscle Cell Ferroptosis through GLS1. *The FASEB Journal*, **38**, e23850. <https://doi.org/10.1096/fj.202401251r>
 - [19] Peng, X., Sun, B., Tang, C., Shi, C., Xie, X., Wang, X., *et al.* (2024) HMOX1-LDHB Interaction Promotes Ferroptosis by Inducing Mitochondrial Dysfunction in Foamy Macrophages during Advanced Atherosclerosis. *Developmental Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2024.12.011>
 - [20] 汤金焰, 徐琦敏, 卢甜, 等. N-乙酰半胱氨酸对肝脏保护作用的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(8): 759-762.
 - [21] 杨中澜, 王敏, 周莉莉, 等. 乙酰半胱氨酸的药理作用与临床应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1932-1936.
 - [22] 王舒婷, 夏宁, 袁记方, 等. NAC 通过不同机制抑制激动剂依赖和非依赖的过表达 mGlu1a 介导的细胞凋亡[J]. 疾病监测, 2013, 28(3): 172-177.
 - [23] Liu, J., Liu, Q., Han, J., Feng, J., Guo, T., Li, Z., *et al.* (2021) N-Acetylcysteine Inhibits Patulin-Induced Apoptosis by Affecting Ros-Mediated Oxidative Damage Pathway. *Toxins*, **13**, Article 595. <https://doi.org/10.3390/toxins13090595>
 - [24] Meng, Z., Liu, J., Feng, Z., Guo, S., Wang, M., Wang, Z., *et al.* (2022) N-Acetylcysteine Regulates Dental Follicle Stem Cell Osteogenesis and Alveolar Bone Repair via ROS Scavenging. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 466. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03161-y>
 - [25] Homma, T., Kobayashi, S., Sato, H. and Fujii, J. (2019) Edaravone, a Free Radical Scavenger, Protects against Ferroptotic Cell Death in Vitro. *Experimental Cell Research*, **384**, Article 111592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111592>
 - [26] Teng, H., Sun, X., Eglitis, R., Wang, X., Zhang, W., Wang, H., *et al.* (2024) Chiisanoside from the Leaves of *Acanthopanax sessiliflorus* Can Resist Cisplatin-Induced Ototoxicity by Maintaining Cytoskeletal Homeostasis and Inhibiting Ferroptosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **72**, 25720-25742. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c07994>
 - [27] 郭冰清. 黄芩素对 erastin 诱导成骨细胞铁死亡的影响及潜在机制[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
 - [28] Feng, J., Liu, L., Yao, F., *et al.* (2021) The Protective Effect of Tanshinone IIA on Endothelial Cells: A Generalist among Clinical Therapeutics. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **14**, 239-248.
 - [29] 吴瑶, 宋囡, 贾连群, 等. 丹参酮 IIA 对 ApoE^{-/-}小鼠肝脏脂质沉积及铁死亡相关蛋白表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(7): 1261-1268.
 - [30] He, L., Liu, Y.Y., Wang, K., *et al.* (2021) Tanshinone IIA Protects Human Coronary Artery Endothelial Cells from Ferroptosis by Activating the NRF2 Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **575**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.08.067>
 - [31] Sheng, S., Xu, J., Liang, Q., *et al.* (2021) Astragaloside IV Inhibits Bleomycin-Induced Ferroptosis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Mediating LPC. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article 6241242. <https://doi.org/10.1155/2021/6241242>
 - [32] Luo, Y., Shang, P. and Li, D. (2017) Luteolin: A Flavonoid That Has Multiple Cardio-Protective Effects and Its Molecular Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article 692. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00692>
 - [33] 李敏, 张丹, 张林, 等. 银杏花化学成分对血管内皮细胞铁死亡的抑制作用[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 857-862.
 - [34] Guo, S., Zhou, Y. and Xie, X. (2022) Resveratrol Inhibiting TGF/ERK Signaling Pathway Can Improve Atherosclerosis: Backgrounds, Mechanisms and Effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **155**, Article 113775. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113775>
 - [35] Zhang, X., Jiang, L., Chen, H., *et al.* (2022) Resveratrol Protected Acrolein-Induced Ferroptosis and Insulin Secretion Dysfunction via ER-Stress-Related PERK Pathway in MIN6 Cells. *Toxicology*, **465**, Article 153048. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153048>
 - [36] Khalil, A. and Berrougui, H. (2009) Mechanism of Action of Resveratrol in Lipid Metabolism and Atherosclerosis. *Clinical Lipidology*, **4**, 527-531. <https://doi.org/10.2217/clp.09.53>
 - [37] 游福蓉, 杜占慧, 宗丽娟, 等. 白藜芦醇对 ox-LDL 诱导的内皮细胞铁死亡影响[J]. 青岛大学学报(医学版), 2023, 59(5): 633-638.
 - [38] 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.
- [39] 黄紫霞, 吴明月, 许峰, 等. 柴胡皂苷 A 通过抑制氧化应激和铁死亡减轻过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 43-48.
- [40] 赵梦涵, 刘婷, 范超文, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路探讨虎杖含药血清对血管内皮细胞铁死亡的干预作用[J]. 中药材, 2023, 46(11): 2831-2836.
- [41] 白晶雪, 雷根平, 王婷, 等. 基于铁死亡探讨中医药干预肾脏疾病作用机制研究进展[J]. 中草药, 55(18): 6393-6401.
- [42] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2344-2348.
- [43] Zhang, J., Wang, X., Guan, B., *et al.* (2023) Qing-Xin-Jie-Yu Granule Inhibits Ferroptosis and Stabilizes Atherosclerotic Plaques by Regulating The GPX4/xCT Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **301**, Article 115852. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115852>
- [44] 周湘, 钟正龙, 王宇, 等. 清心解瘀方对稳定性冠心病疗效及相关指标的变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 3065-3069.
- [45] 杨莹, 王群, 王莹, 等. 四君子汤通过 miR-375/xCT/GPX4 途径改善 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积的分子机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2868-2870.
- [46] 宋玮, 张钟艺, 张小波, 等. 茺莢丸调控 p53/SLC7A11 信号通路介导氧化损伤及铁死亡减轻动脉粥样硬化[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(15): 4118-4127.
- [47] 孙孟艳, 秦合伟, 李彦杰, 等. 血管软化丸调控 Nrf2/xCT/GPX4 通路抑制血管内皮细胞铁死亡改善动脉粥样硬化的作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(3): 383-393.
- [48] 徐晔, 秦合伟. 血管软化丸对颈动脉粥样硬化斑块病人内皮功能及血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(24): 3604-3607.
- [49] Zhang, M., Mao, C., Dai, Y., *et al.* (2024) Qixian Granule Inhibits Ferroptosis in Vascular Endothelial Cells by Modulating TRPML1 in the Lysosome to Prevent Postmenopausal Atherosclerosis. *Journal of Ethnopharmacology*, **328**, Article 118076. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118076>