

铁死亡参与脊髓损伤后神经修复作用机制的研究进展

贾鸿飞¹ 邢晓辉² 肖以磊² 李学元²

【摘要】 脊髓损伤(SCI)是由各种致病因素引起的脊髓结构和功能的损害,导致损伤水平以下肢体的运动、感觉和自主神经功能障碍。由于其严重的致残率,极大地影响了病人及家庭的生活质量,然而到目前为止,SCI尚无效果显著的治疗方法。铁死亡作为一种新型细胞死亡方式,已被证实广泛存在于肿瘤、神经系统疾病、缺血再灌注损伤、肾损伤和血液疾病等多种疾病中。目前,已有研究证实铁死亡参与SCI后功能恢复的神经元修复,但其参与机制尚未被系统阐述。本文总结了铁死亡的机制、铁死亡及其抑制剂促进SCI恢复的关键分子机制,为治疗SCI提供新的思路。

【关键词】 脊髓损伤;铁死亡;神经修复;脂质氧化;抑制剂

脊髓损伤(SCI)是一种高致残性中枢神经系统损伤疾病,主要表现为损伤节段以下肢体严重的功能障碍,导致广泛的神经损伤和严重的运动或感觉功能缺陷^[1]。据统计发现,在2019年,全球范围内约有超过2 000万人患有SCI,新发病例数约为90万。SCI导致的残疾生活年数(years of life lived with disability, YLDs)约为620万年^[2]。我国现存SCI病人约200万,每年约新增10万人,78%左右为男性,为病人家庭及社会带来沉重负担^[3]。

细胞死亡是机体发育过程中的一个正常生理过程,不同形式的细胞死亡不仅在清除受损或衰老的细胞中发挥作用,也在抑制病原体扩散中扮演重要角色^[4]。铁死亡是一种铁依赖性的,以细胞内脂质过氧化物和活性氧堆积为特征的细胞程序性死亡方式。研究表明,SCI后细胞的铁代谢异常,特别是神经细胞内铁离子的积累,对损伤后的细胞反应至关重要^[5]。铁死亡的发生与脊髓神经元的大量丧失密切相关,同时也与疼痛等临床症状的加剧有着直接联系^[6]。为深入了解铁死亡在治疗SCI方面的潜能,本文梳理了铁死亡发生机制以及其与SCI相关研究的进展,以期治疗此类疾病提供新的依据。

一、文献检索策略选择

本文以主题词“spinal cord injury”、“ferroptosis”、“neuro repair”、“lipid oxidation”、“inhibitor”及其自由词分别在数据库PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane中进行检索,以“脊髓损伤”、“铁死亡”为关键词在中国知网数据库中进行检索。重点纳入近5年内的文献。

文献纳入标准:①纳入文献类型为发表在期刊上的论著和综述;②同类型研究文献纳入研究证据等级较高者;③研

究内容涉及铁死亡及其在SCI中的作用。文献排除标准:①重复发表及无法获取全文的文献;②与本文主题无关或相关性较低的文献;③非中、英文语种的文献;④会议论文、Meta分析等。本文共检索到文献873篇,其中中文文献32篇,英文文献841篇,应用EndNote软件查重,根据纳入及排除标准最终纳入文献71篇(图1)。

二、铁死亡的发现

2003年Domla等^[7]发现一类诱导非凋亡形式细胞死亡的小分子,这类小分子以铁依赖的形式调节细胞死亡,并对分子水平的扰动高度敏感。2008年Seiler等^[8]发现控制细胞氧化还原稳态的关键基因参与调控了这种非凋亡形式的细胞死亡。2012年Dixon等^[9]首次引入铁死亡这一术语,它被描述为一种铁依赖性的脂质过氧化、活性氧自由基大量堆积所致的非凋亡细胞死亡方式。顾名思义,铁死亡是一种铁离子依赖的细胞死亡方式,当细胞外的三价铁离子 Fe^{3+} 通过转铁蛋白被转运到细胞质中, Fe^{3+} 会被还原形成亚铁离子 Fe^{2+} ;在正常情况下, Fe^{2+} 会优先形成 Fe^{2+} 复合物,多余的 Fe^{2+} 则通

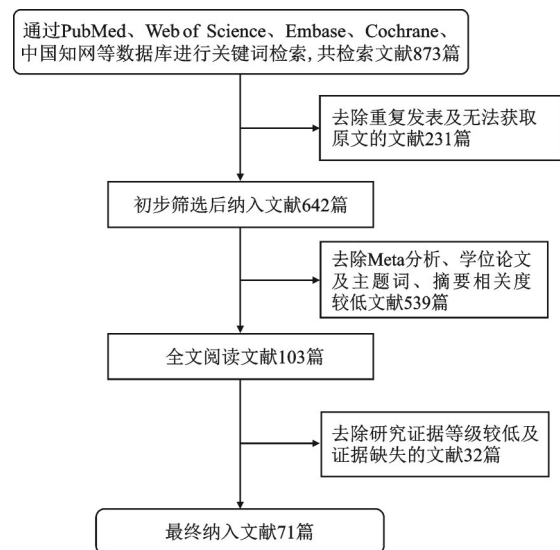


图1 文献纳入流程图

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2024.05.017

基金项目:山东省聊城市重点研发计划(2023YD42);山东省自然科学基金项目(ZR2021MH303)

作者单位:1. 山东第二医科大学临床医学院,山东潍坊 261000;2. 聊城市人民医院神经外科,山东聊城 252000

通信作者:李学元, E-mail: doctorlixueyuan@163.com

过亚铁转运蛋白运输到细胞外。当 Fe^{2+} 含量超负荷后,过量的 Fe^{2+} 无法及时排出细胞,并且在细胞质中大量聚集,游离的 Fe^{2+} 进一步通过芬顿反应产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)物质,这些 ROS 会造成细胞膜上不饱和脂肪酸过氧化,使得细胞膜功能丧失以及细胞膜破裂,最终导致细胞死亡^[10-12]。铁死亡在细胞学上的特征为细胞膜断裂和出泡、线粒体变小、膜密度增高、线粒体脊减少或消失、线粒体外膜断裂、细胞核大小正常但缺乏染色质凝聚^[13]。

三、铁死亡发生机制

研究表明,铁死亡的发生机制主要与氨基酸抗氧化系统失衡、铁代谢紊乱、脂质过氧化物聚集有关,其调控受多种信号通路影响^[14]。

(一)氨基酸代谢

胱氨酸/谷氨酸逆转运系统(xc-转运系统)是一种氨基酸转运系统,由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成,能够让胱氨酸进入细胞,作为生物合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)的重要前驱物^[15]。xc-转运系统以 1:1 的比例用胞内谷氨酸来换取胞外胱氨酸,胱氨酸在谷氨酸半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合成酶的催化作用下合成 GSH^[16]。GSH 是一种强效还原剂,可作为谷胱甘肽过氧化物酶 4(GSH peroxidase 4, GPX4)的辅因子,GPX4 是催化哺乳动物细胞中磷脂氢过氧化物的主要还原酶。GPX4 将 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽(GSSG),并将细胞毒性脂质过氧化物还原为相应的醇。因此,GPX4 活性的抑制可导致脂质过氧化物的积累^[17]。另外,p53 蛋白可以通过抑制 SLC7A11 表达来降低 xc-转运系统的活性,减少胱氨酸摄入,减少 GSH 的合成,进而抑制 GPX4 活性,引起铁死亡^[18]。

(二)铁代谢

一般情况下, Fe^{3+} 与细胞膜表面的转铁蛋白结合,并与转铁蛋白受体 1(TFR1)形成复合物,转运到细胞内。进入细胞的 Fe^{3+} 在核内体中被还原为 Fe^{2+} ,随后通过二价金属转运蛋白 1(DMT1)转运到细胞质中,从而维持生物体内铁的稳态。细胞质和线粒体中的 Fe^{2+} 通过铁泵蛋白转运到细胞外,从而减少胞内铁的蓄积量,调节胞内铁的稳态^[19]。进入细胞的铁被还原成 Fe^{2+} 后,会优先形成各种铁结合复合物,参与到各项生理和生化反应中去。当这些复合物含量接近饱和时,多余的 Fe^{2+} 会在细胞中积累,形成不稳定铁池。铁池中游离的 Fe^{2+} 参与芬顿反应,生成以羟基自由基为代表的 ROS,积累的 ROS 将膜脂过氧化,从而造成细胞功能丧失和细胞死亡^[20-21]。

(三)脂质代谢

纳入磷脂的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)在富含铁和 ROS 的条件下易发生脂质过氧化,这种脂质过氧化物在细胞膜中的积累最终会破坏膜的完整性,从而诱导细胞死亡^[22]。细胞不稳定铁池的增加,如铁蛋白的自噬降解、转铁蛋白的摄取或抑制铁输出物运铁蛋白,都能使细胞对铁死亡敏感^[23]。此外,脂氧合酶蛋白家族(LOXs)催化下发生的脂质过氧化也在铁死亡中起着重要作用^[24]。脂质过氧化主要发生在 PUFAs 双烯丙基亚甲基的位置,这个位置的氢容易脱掉,进而引发脂质过氧化物的形成^[25]。Qiu 等^[26]

研究发现二乙酰基多不饱和脂肪酰基磷脂酰胆碱(PC-PUFA2s)的显著积累,诱发了强烈的铁死亡现象。Zhang 等^[27]发现蛋白激酶 C β II(PKC β II)磷酸化酰基辅酶 A 合成酶长链 4(ACSL4)T328 位点,促进 ACSL4 激活。激活的 ACSL4 显著促进含不饱和脂肪酸磷脂的合成,进一步诱导脂质过氧化物的产生。Von Krusenstiern 等^[28]发现铁死亡过程中膜过氧化物的有序进展模型最初在内质网膜中积累,后来在质膜中积累。这些研究为铁死亡相关疾病提供了新的治疗靶点。

(四)甲羟戊酸通路

甲羟戊酸合酶的催化作用会通过降解甲羟戊酸产生丙酮酸和乙酰辅酶 A,进而影响三羧酸循环,导致能源供应不足以及 ROS 产生增多^[29]。甲羟戊酸脱氢酶复合体(PDHC)的氧化应激敏感性增高,也是诱发铁死亡的又一重要因素。当 PDHC 被氧化修饰,其活性降低,继而减弱了对脂质过氧化物的代谢,促进了长链不饱和脂肪酸的氧化堆积^[30]。

(五)铁死亡调节其他途径

Bersuker 等^[31]、Doll 等^[32]研究发现铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)通过还原泛醌(CoQ10)/泛醌的不完全氧化产物半氢醌产生泛醇,能够直接减少脂质自由基,终止脂质自氧化反应,或者间接通过促进氧化型 α -生育酚自由基(维生素 E)再生。四氢生物蝶呤(BH4)被证明可能通过双重机制,既作为自由基捕获抗氧化剂,又参与 CoQ10 合成,保护含有两个多不饱和脂肪酸酰基尾部的磷脂(PL-PUFA2s)免受氧化降解^[33]。氨基酸氧化酶白介素 4 诱导蛋白 1(IL4i1)产生代谢物吡啶 3 丙酮酸(IPyA),通过自由基清除机制和协调基因表达谱来抑制铁死亡^[34]。胆固醇途径中的一种代谢物鲨烯的积累会在固醇缺陷型淋巴细胞系和原发肿瘤中具有抗铁死亡活性^[35]。Hippo-YAP 通路靶向多个铁死亡调控因子,包括 ACSL4、TFR1 等,因此铁死亡的发生最终依赖于 Hippo 通路的活性^[36]。当葡萄糖缺乏时,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)被激活,并通过控制乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)来限制 PUFA 生物合成^[37]。在缺氧期间,激活转录因子 3(ATF3)表达的增加可以缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α /HIF-141)依赖性方式促进铁死亡诱导剂(Erastin)诱导的铁死亡^[38]。

(六)铁死亡与自噬

2014 年 Goodall 等^[39]使用定量蛋白质组学技术鉴定了一种以核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)为受体介导的选择性自噬方式,并最终通过铁蛋白的自噬转换来调节细胞内的铁。铁自噬产生的游离铁会与细胞膜上的磷脂发生脂质过氧化反应,生成大量 ROS,诱导铁死亡的发生^[40]。在 Gao 等^[41]的研究中,铁蛋白因 NCOA4 介导的降解而过度释放游离铁,抑制 NCOA4 则抑制了铁死亡,而其过度表达则过度激活铁自噬,发生铁死亡。

四、铁死亡与 SCI

SCI 在病理生理学上通常分为 2 类,即原发性损伤和继发性损伤。原发性 SCI 涉及最初的机械损伤,其物理冲击力直接传递到脊髓,破坏血管、轴突和神经细胞膜。原发性损伤后,级联事件开始,神经组织损伤区域扩大,并加剧了神经

功能缺损。继发性损伤是一种进行性疾病,其特征在于促炎细胞因子、活性氧、氧化损伤、兴奋性氨基酸(如谷氨酸)、离子稳态丧失、线粒体功能障碍和细胞死亡^[5]。研究发现,SCI后实验组大鼠出现了溶血现象,可导致铁过载;且随着时间推移,实验组出现了铁死亡的显著特征性变化,即线粒体皱缩^[42]。SCI后,脊髓大量出血,红细胞发生溶血释放大量的铁离子形成铁过载,同时应激反应激活ROS生成、GSH/GPX4代谢失调和脂质过氧化物的积累,从而导致脂质膜退变和铁死亡。研究发现SCI后铁蛋白表达增加且与病情程度呈正相关^[42]。关键基因的敲除或差异表达以及脂质过氧化抑制剂和铁螯合剂的应用可以阻断铁死亡并促进SCI后功能恢复的神经元修复^[5]。因此,寻找抑制铁死亡的方法有望成为新的治疗方向。

(一)铁死亡抑制剂

SCI发生后脊髓大量出血,血液中的红细胞及其他细胞死亡分解释放了大量铁离子。消除过多的铁离子是抑制铁死亡的直接方法。环吡罗胺(Ciclopirox, CPX)是一种铁螯合剂,也具有广谱抗真菌和抗菌能力^[9]。除了通过螯合铁离子抑制铁死亡,Radadiya等^[43]也通过实验证明环吡酮乙醇胺(Ciclopirox olamine, CPX-O)可以诱导多囊肾病小鼠铁蛋白降解。去铁胺(DFO)是另一种广泛使用的铁螯合剂,Yao等^[44]通过对SCI大鼠注射DFO发现,实验组在损伤后铁离子浓度下降,而GPX4、xc-转运系统、GSH蛋白以及铁死亡相关基因乙酰辅酶A合成酶2(Acsf2)、铁反应元件结合蛋白(Ireb2)的mRNA水平在SCI后明显升高,神经元存活率增加,证明DFO可以通过抑制铁死亡来修复SCI。除CPX和DFO外,还有许多其他铁螯合剂被报道,如去铁酮(DFP)和地拉罗丝(DFX)均可螯合游离的铁离子,限制芬顿反应的发生,进而防止脂质过氧化^[45]。目前,新型口服铁螯合剂CN128被证实更有效,不良反应更少^[46]。Geng等^[47]研究发现,SCI后铁超载引发的芬顿反应,不仅诱导神经元细胞死亡,而且是抑制神经再生的关键因素。动物实验表明开发多酚作为铁螯合剂和构筑基元合成水凝胶可用于SCI修复,逆转的铁过载可以促进神经干细胞/祖细胞分化为神经元,激发新生神经元的再生潜力,并伴有改善的轴突再神经支配和髓鞘再生。

铁抑素-1(ferrostatin-1, Fer-1)确定为铁死亡抑制剂,Fer-1能抑制HT-1080细胞中的铁死亡诱导剂RSL3或Erastin诱导的铁血病^[9]。Zhou等^[48]通过实验证明,Fer-1可以减少铁和ROS的积累,通过抑制脂质过氧化减少少突胶质细胞铁死亡,促进SCI小鼠的神经功能康复。Miotto等^[49]通过钙黄绿素荧光证实了Fer-1与铁在细胞中形成复合物,减少细胞中的不稳定铁池。值得一提的是,Fer-1也可抑制由于过度活跃的p53引起的铁死亡。p53蛋白可以通过抑制SLC7A11表达来阻止xc-转运系统的活性,引起铁死亡^[18]。Fer-1通过上调GPX4、下调脂质过氧化和铁死亡的标记物4HNE和15-脂氧合酶,在体外减少脑内皮细胞铁死亡。此外,在Fer-1治疗后,大鼠SCI模型炎症因子水平降低,星形胶质细胞增生得到减轻并增强了SCI后神经元存活^[50]。此外,Friedmann等^[51]

利用敲除GPX4大鼠模型证实脂质抑素-1(liproxstatin 1)也能够抑制细胞中的铁死亡。新一代铁死亡抑制剂如:SRS15-72B、SRS15-72A、SRS16-80和SRS16-86等均被证实可更稳定地上调抗铁死亡因子GPX4、GSH和xc-转运系统以及下调脂质过氧化标记物4HNE来增强SCI后的功能恢复^[52-53]。FSP1是一种NAD(P)H-泛醌还原酶,被发现可以有效地将维生素K还原为对苯二酚(VKH2),这是一种有效的自由基捕获抗氧化剂和(磷酸化)脂质过氧化抑制剂。因此,FSP1依赖性非经典维生素K循环可以保护细胞免受有害的脂质过氧化和铁死亡的影响,从而促进SCI后的功能恢复^[54]。

Chen等^[55]将亚硒酸钠注射到SCI大鼠模型的损伤部位,发现亚硒酸钠大大降低了铁浓度和脂质过氧化产物丙二醛、4-羟基壬烯醛的水平。此外,亚硒酸钠增加了特异性蛋白1、GPX4的蛋白和mRNA表达,促进了神经元和少突胶质细胞的存活,抑制了星形胶质细胞的增殖,促进了SCI大鼠的运动功能恢复。值得注意的是,Alim等^[56]报道药物补硒可有效抑制GPX4依赖性铁死亡以及由兴奋性毒性或内质网(ER)应激诱导的细胞死亡,这些细胞死亡与GPX4无关。Wu等^[57]研究发现2-氨基-5-氯-N,3-二甲苯基甲酰胺(CD-DO),一种可抑制热休克蛋白90(HSP90)的化合物,作为坏死性凋亡的抑制剂,也可以抑制铁死亡。Wu等^[58]通过建立SCI大鼠模型并局部注射脂肪源性干细胞外泌体(ADSC-Exos)证明ADSC-Exos可能通过NRF2/SLC7A11/GPX4通路抑制铁死亡并促进SCI后血管和神经功能的恢复。这可能是SCI的潜在治疗机制。Kang等^[59]通过动物实验证明促红细胞生成素抑制RSL3诱导的PC12细胞铁死亡,并增加xc-转运系统和GPX4的表达。这表明xc-转运系统和GPX4参与促红细胞生成素对SCI的神经保护作用。

一些核酸也具有抑制铁死亡作用。有研究表明,miRNAs会发生时间性改变,并对SCI后的细胞凋亡、炎症、血管生成、星形胶质细胞增生、少突胶质细胞发育、轴突再生和髓鞘再生有影响。Wan等^[60]通过建立小鼠SCI模型,证明miR-129-5p通过HMGB1/TLR4/NF- κ B通路,促进功能恢复、减少组织损失和细胞凋亡来改善神经功能。Jiang等^[61]也建立了SCI大鼠模型证实含有miR-145-5p的间充质干细胞来源的外泌体(exosome, Exo)通过调节TLR4/NF- κ B信号通路来减少SCI中的炎症,从而促进SCI后的功能恢复。随着研究的进展,更多的核酸如miR-324-5p、miR-146a-5p、miR-340-5p等被证实促进SCI后神经功能恢复方面具有重大潜力^[62-64]。

(二)靶向药物治疗

Ge等^[65]在研究中发现,锌可逆转SCI后小鼠的行为和结构变化。锌通过Nrf/HO-1和GPX4信号通路促进氧化应激产物和脂质过氧化物的降解,有效降低了SCI和炎症因子的水平。Brusatol 鸦胆子苦醇通过增加泛素蛋白酶体降解导致核因子相关因子2(NRF2)失活,是NRF2/HO-1通路抑制剂,逆转了锌的作用。此外,白青素、白藜芦醇、橙皮素、褪黑素、二甲双胍等均在实验中被证明可抑制铁死亡从而保护神经元^[66-71]。

(三)铁死亡、铁自噬与SCI

NCOA4 是铁自噬发生过程中的关键基因,抑制 NCOA4 则抑制了铁死亡。有研究发现,NCOA4 通过受损神经元中的去泛素化过程被泛素特异性肽酶 14(ubiquitin specific peptidase 14, USP14)上调,使用 USP14 抑制剂 IU1,可有效降低 NCOA4 水平,以保护神经元免受铁蛋白自噬介导的铁死亡。因此,靶向铁自噬来抑制铁死亡可以促进神经元的存活,这可能是 SCI 的潜在治疗策略。

五、小结

随着研究的深入,铁死亡的分子机制已经从最初的 GPX4 调控途径研究到铁代谢、脂代谢以及其他众多非 GPX4 调控途径,但关于这些途径何时、何地以及如何激活的问题仍有待研究。许多与铁死亡相关的调控分子已被证实参与到其他类型细胞死亡中,关于其是否有协同或者对抗作用也需要进一步的实验验证。目前已证实铁死亡参与 SCI 后的炎症调控、神经元保护及功能恢复,研究者们开发出众多靶向铁死亡通路的药物,但几乎所有的体内铁死亡相关研究都是基于临床前动物模型,药代动力学不佳、人与动物之间的差异等限制了其在临床实践中的转化。新开发的一种智能纳米药物,能够高效且特异性靶向特定神经元,通过减轻铁死亡和重新编程炎症微环境促进 SCI 后的功能恢复,并伴随神经再生。中医干预铁死亡已被证实可以改善 SCI 后脊髓微环境、促进神经元的修复,在此基础上与西医结合治疗可能对 SCI 治疗有重大帮助。利用规律间隔成簇短回文重复序列(CRISPR)技术、高通量基因芯片技术等已发现众多铁死亡靶点基因,基因靶向治疗有望为 SCI 治疗提供新的策略。

参 考 文 献

- [1] Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. *Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.
- [2] GBD. Spinal cord injuries collaborators. Global, regional, and national burden of spinal cord injury, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(11): 1026-1047.
- [3] Reinhardt JD, Zheng Y, Xu G, et al. People with Spinal Cord Injury in China[J]. *Phys Med Rehabil*, 2017, 96(2 Suppl 1): S61-S65.
- [4] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death[J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [5] Zhao Q, Liu F, Zhou B, et al. Ferroptosis: a novel therapeutic direction of spinal cord injury[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 7906218.
- [6] Ding Z, Liang X, Wang J, et al. Inhibition of spinal ferroptosis-like cell death alleviates hyperalgesia and spontaneous pain in a mouse model of bone cancer pain[J]. *Redox Biology*, 2023, 62: 102700.
- [7] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296.
- [8] Seiler A, Schneider M, Förster H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent and AIF-mediated cell death[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3): 237-248.
- [9] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [10] Bai Q, Liu J, Wang G. Ferroptosis, a regulated neuronal cell death type after intracerebral hemorrhage[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 591874.
- [11] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [12] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [13] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [14] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024. Epub ahead of print.
- [15] Liu T, Sun L, Zhang Y, et al. Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death[J]. *Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(1): e22942.
- [16] Hu S, Sechi M, Singh PK, et al. A novel redox modulator induces a GPX4-mediated cell death that is dependent on iron and reactive oxygen species[J]. *Med Chem*, 2020, 63(17): 9838-9855.
- [17] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. *Mol Sci*, 2022, 24(1): 449.
- [18] Zeng C, Lin J, Zhang K, et al. SHARPIN promotes cell proliferation of cholangiocarcinoma and inhibits ferroptosis via p53/SLC7A11/GPX4 signaling[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(11): 3766-3775.
- [19] Fillebeen C, Charlebois E, Wagner J, et al. Transferrin receptor 1 controls systemic iron homeostasis by fine-tuning hepcidin expression to hepatocellular iron load[J]. *Blood*, 2019, 133(4): 344-355.
- [20] Jiang X, Peng Q, Peng M, et al. Cellular metabolism: a key player in cancer ferroptosis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(2): 185-204.
- [21] Wan S, Zhang G, Liu R, et al. Pyroptosis, ferroptosis, and autophagy cross-talk in glioblastoma opens up new avenues for glioblastoma treatment[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 115.
- [22] Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1077-1087.
- [23] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227.
- [24] Zhou Y, Fang C, Xu H, et al. Ferroptosis in glioma treatment: current situation, prospects and drug applications[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 989896.
- [25] Mortensen MS, Ruiz J, Watts JL. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 804.
- [26] Qiu B, Zandkarimi F, Bezjian CT, et al. Phospholipids with two polyunsaturated fatty acyl tails promote ferroptosis[J]. *Cell*, 2024, 187(5): 1177-1190. e18.
- [27] Zhang HL, Hu BX, Li ZL, et al. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 88-98.
- [28] Von Krusenstiern AN, Robson RN, Qian N, et al. Identification of essential sites of lipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(6): 719-730.
- [29] Kitsugi K, Noritake H, Matsumoto M, et al. Simvastatin inhibits hepatic stellate cells activation by regulating the ferroptosis signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166750.
- [30] Song G, Li M, Fan S, et al. Boosting synergism of chemo- and immuno-therapies via switching paclitaxel-induced apoptosis to mevalonate metabolism-triggered ferroptosis by bisphosphonate coordination lipid nanogranules[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(2): 836-853.
- [31] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [32] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [33] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tet-

- rahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. ACS Cent Sci, 2020, 6(1): 41-53.
- [34] Zeidler L, Fiore A, Meyer C, et al. Anti-ferroptotic mechanism of IL4i1-mediated amino acid metabolism[J]. Elife, 2021, 10: e64806.
- [35] Sun Q, Liu D, Cui W, et al. Cholesterol mediated ferroptosis suppression reveals essential roles of Coenzyme Q and squalene [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 1108.
- [36] Wu J, Minikes AM, Gao M, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling [J]. Nature, 2019, 572(7769): 402-406.
- [37] Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(2): 225-234.
- [38] Akyüz E, Saleem QH, Sari Ç, et al. Enlightening the mechanism of ferroptosis in epileptic heart [J]. Curr Med Chem, 2023. Epub ahead of print.
- [39] Goodall M, Thorburn A. Identifying specific receptors for cargo-mediated autophagy [J]. Cell Res, 2014, 24(7): 783-784.
- [40] Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation[J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(4): 420-435.
- [41] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [42] Feng Z, Min L, Chen H, et al. Iron overload in the motor cortex induces neuronal ferroptosis following spinal cord injury [J]. Redox Biol, 2021, 43: 101984.
- [43] Radadiya PS, Thornton MM, Puri RV, et al. Ciclopirox olamine induces ferritinophagy and reduces cyst burden in polycystic kidney disease[J]. JCI Insight, 2021, 6(8): e141299.
- [44] Yao X, Zhang Y, Hao J, et al. Deferoxamine promotes recovery of traumatic spinal cord injury by inhibiting ferroptosis [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(3): 532-541.
- [45] Zheng H, Jiang J, Xu S, et al. Nanoparticle-induced ferroptosis: detection methods, mechanisms and applications [J]. Nanoscale, 2021, 13(4): 2266-2285.
- [46] Chen W, Yuan X, Li Z, et al. CN128: a new orally active hydroxypyridinone iron chelator [J]. Med Chem, 2020, 63(8): 4215-4226.
- [47] Geng H, Li Z, Li Z, et al. Restoring neuronal iron homeostasis revitalizes neurogenesis after spinal cord injury [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(46): e2220300120.
- [48] Zhou Z, Luo H, Yu H, et al. Ferrostatin-1 facilitated neurological functional rehabilitation of spinal cord injury mice by inhibiting ferroptosis [J]. Med Res, 2023, 28(1): 336.
- [49] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin - 1 [J]. Redox Biol, 2020, 28: 101328.
- [50] Li W, Zhao X, Zhang R, et al. Ferroptosis inhibition protects vascular endothelial cells and maintains integrity of the blood-spinal cord barrier after spinal cord injury [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(11): 2474-2481.
- [51] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [52] Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(47): 16836-16841.
- [53] Zhang Y, Sun C, Zhao C, et al. Ferroptosis inhibitor SRS 16-86 attenuates ferroptosis and promotes functional recovery in contusion spinal cord injury [J]. Brain Res, 2019, 1706: 48-57.
- [54] Mishima E, Ito J, Wu Z, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor [J]. Nature, 2022, 608(7924): 778-783.
- [55] Chen YX, Zuliyaer T, Liu B, et al. Sodium selenite promotes neurological function recovery after spinal cord injury by inhibiting ferroptosis [J]. Neural Regen Res, 2022, 17(12): 2702-2709.
- [56] Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke [J]. Cell, 2019, 177(5): 1262-1279. e25.
- [57] Wu Z, Geng Y, Lu X, 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.
- [58] Wu S, Chen Z, Wu Y, et al. ADSC-Exos enhance functional recovery after spinal cord injury by inhibiting ferroptosis and promoting the survival and function of endothelial cells through the NRF2/SLC7A11/GPX4 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 172: 116225.
- [59] Kang Y, Zhu R, Li S, et al. Erythropoietin inhibits ferroptosis and ameliorates neurological function after spinal cord injury [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(4): 881-888.
- [60] Wan G, An Y, Tao J, et al. MicroRNA-129-5p alleviates spinal cord injury in mice via suppressing the apoptosis and inflammatory response through HMGB1/TLR4/NF-κB pathway [J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): BSR20193315.
- [61] Jiang Z, Zhang J. Mesenchymal stem cell-derived exosomes containing miR-145-5p reduce inflammation in spinal cord injury by regulating the TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Cell Cycle, 2021, 20(10): 993-1009.
- [62] Wang C, Guo X, Wang Y, et al. Silencing of miR-324-5p alleviates rat spinal cord injury by Sirt1 [J]. Neurosci Res, 2021, 173: 34-43.
- [63] Lai X, Wang Y, Wang X, et al. miR-146a-5p-modified hUCMSC-derived exosomes facilitate spinal cord function recovery by targeting neurotoxic astrocytes [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 487.
- [64] Qian Z, Chang J, Jiang F, et al. Excess administration of miR-340-5p ameliorates spinal cord injury-induced neuroinflammation and apoptosis by modulating the P38-MAPK signaling pathway [J]. Brain Behav Immun, 2020, 87: 531-542.
- [65] Ge MH, Tian H, Mao L, et al. Zinc attenuates ferroptosis and promotes functional recovery in contusion spinal cord injury by activating Nrf2/GPX4 defense pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(9): 1023-1040.
- [66] Zhang L, Xu J, Yin S, et al. Albiflorin attenuates neuroinflammation and improves functional recovery after spinal cord injury through regulating LSD1-mediated microglial activation and ferroptosis [J]. Inflammation, 2024. Epub ahead of print.
- [67] Ni C, Ye Q, Mi X, et al. Resveratrol inhibits ferroptosis via activating NRF2/GPX4 pathway in mice with spinal cord injury [J]. Microsc Res Tech, 2023, 86(10): 1378-1390.
- [68] Liu Z, Tu K, Zou P, et al. Hesperetin ameliorates spinal cord injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through enhancing Nrf2 signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110103.
- [69] Wang H, Huang H, Qu Z, et al. Melatonin attenuates spinal cord injury in mice by activating the Nrf2/ARE signaling pathway to inhibit the NLRP3 inflammasome [J]. Cells, 2022, 11(18): 2809.
- [70] Wang Z, Wu Z, Xie Z, et al. Metformin attenuates ferroptosis and promotes functional recovery of spinal cord injury [J]. World Neurosurg, 2022, 167: e929-e939.
- [71] Li C, Sun G, Chen B, et al. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy contributes to cerebral ischemia-induced ferroptosis in ischemic stroke [J]. Pharmacol Res, 2021, 174: 105933.

(收稿日期: 2024-05-21)

(本文编辑:陈姗姗)

引用格式

贾鸿飞, 邢晓辉, 肖以磊, 等. 铁死亡参与脊髓损伤后神经修复作用机制的研究进展 [J]. 骨科, 2024, 15(5): 472-476. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2024.05.017.