

铁死亡在常见眼科疾病中的研究进展

杨子璇, 韩伟

引用: 杨子璇, 韩伟. 铁死亡在常见眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(6): 947-952

作者单位: (310009) 中国浙江省杭州市, 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心 浙江大学眼科医院

作者简介: 杨子璇, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、眼视光。

通讯作者: 韩伟, 毕业于浙江大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 香港理工大学客座教授, 研究方向: 白内障、眼视光。

hanweidr@zju.edu.cn

收稿日期: 2022-08-10 修回日期: 2023-04-28

摘要

铁死亡是近年发现的一种新型细胞死亡方式, 与过去已知细胞死亡方式有明显差异。铁死亡的机制为在细胞铁过载基础上发生的谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)失活和细胞内致死性脂质过氧化物累积, 电镜下可以观察到细胞膜破裂, 线粒体嵴减少, 线粒体外膜皱缩破裂等变化。目前研究发现眼科许多疾病涉及氧化还原稳态破坏、GPX失活、铁代谢紊乱、脂质过氧化物累积等铁死亡相关过程, 提示铁死亡在常见眼科疾病中发挥了重要作用。本文主要围绕铁死亡机制以及铁死亡在角膜损伤、白内障、青光眼、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变中的作用进行综述, 有助于进一步梳理常见眼科疾病的病理机制, 加深对眼科疾病的理解, 为眼科疾病的防治提供新思路。

关键词: 铁死亡; 铁代谢机制; 角膜损伤; 年龄相关性黄斑变性; 糖尿病视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.6.13

Research advances in the function of ferroptosis in ocular disease

Zi-Xuan Yang, Wei Han

Eye Center, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine; Zhejiang University Eye Hospital, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei Han. Eye Center, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine; Zhejiang University Eye Hospital, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. hanweidr@zju.edu.cn

Received: 2022-08-10 Accepted: 2023-04-28

Abstract

• Ferroptosis is a novel form of cell death that has been

discovered in recent years and differs markedly from previously known cell death. The mechanism of ferroptosis is the inactivation of glutathione peroxidase (GPX) and the accumulation of lethal intracellular lipid peroxides that occur on the basis of cellular iron overload. Changes such as cell membrane rupture, mitochondrial crest reduction, and outer mitochondrial membrane shrinkage rupture can be observed under electron microscopy. Current studies have found that many diseases in ophthalmology involve ferroptosis-related processes such as iron overload, the imbalance of redox homeostasis, the inactivation of GPX, and accumulation of lethal levels of lipid hydroperoxides, which identified the important role of ferroptosis in ocular disease. This review focuses on the mechanism of ferroptosis and its role in corneal injury, cataract, glaucoma, age-related macular degeneration and diabetic retinopathy, which helps to sort out the pathological mechanisms of common ocular diseases and provide new ideas for the prevention and treatment of ocular diseases.

• **KEYWORDS:** ferroptosis; iron metabolism; corneal disease; age-related macular degeneration; diabetic retinopathy

Citation: Yang ZX, Han W. Research advances in the function of ferroptosis in ocular disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(6): 947-952

0 引言

细胞是生物体基本的结构和功能单位, 细胞的生长、发育、死亡均对机体稳态维持至关重要。细胞死亡可分为坏死和调节性细胞死亡两大类, 后者包括凋亡、焦亡、自噬、铁死亡等。自从2012年Dixon等^[1]正式将Erastin引发的铁依赖性非凋亡性细胞死亡命名为“铁死亡”(ferroptosis)后, 铁死亡就引起了人们的广泛关注。铁死亡在机制与表型等方面与已知的细胞死亡方式差异明显(表1)^[1-7]。铁死亡主要表现为细胞内铁过载, 依赖铁离子的活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量产生和细胞内脂质过氧化物大量累积, 电镜下可以观察到细胞膜破裂, 线粒体嵴减少, 线粒体外膜皱缩破裂等变化^[1]。目前已经发现铁死亡参与了多种疾病的发生发展^[8-11]。具体到眼科, 铁死亡可能涉及从眼前段到眼后段各类疾病。进一步梳理铁死亡调控机制以及其在眼科疾病中的最新研究进展, 有助于加深对有关眼科疾病的理解, 进而探索新的防治策略。

表1 常见细胞死亡方式及其特点

细胞死亡方式	形态学特点	生化特点
坏死(necrosis) ^[2]	细胞破裂,细胞器肿胀破裂,细胞核固缩,DNA 随机断裂	细胞内损伤相关分子模式(DAMP)溢出,引起继发的炎症反应
凋亡(apoptosis) ^[3]	细胞膜皱缩,细胞质内形成凋亡小体染色质凝集,DNA 降解	caspase 家族活化;产生不同长度的寡聚核小体片段;细胞膜内侧磷脂酰丝氨酸外翻
坏死性凋亡(necroptosis) ^[4]	细胞破裂,细胞器肿胀破裂	RIPK1-RIPK3-MLKL 通路活化;DAMP 溢出
焦亡(pyroptosis) ^[5-6]	细胞膜形成孔隙,细胞器肿胀,细胞内形成焦亡小体	caspase1 激活,产生大量 IL-1 β 、IL-18;GSDMD 的切割激活
自噬(autophagy) ^[3,7]	细胞膜结构完整,细胞内形成自噬体及自噬溶酶体	LC3-I 向 LC3-II 转化
铁死亡(ferroptosis) ^[1]	细胞膜密度增加,细胞膜破裂,细胞质线粒体外膜皱缩破裂,线粒体嵴减少,细胞核无明显变化	谷胱甘肽(GSH)消耗,铁累积,活性氧(ROS)累积,细胞内脂质过氧化

1 铁死亡的调控机制

铁死亡的核心机制为细胞内氧化损伤累积和抗氧化物缺乏。铁死亡时细胞内抗氧化系统中胱氨酸转运蛋白 System Xc⁻ 受到抑制导致谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成不足,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)4失活引起脂质过氧化物代谢受阻。在此基础上,细胞内不稳定铁池(labile iron pool, LIP)储存的大量 Fe²⁺通过 Fenton 反应产生大量的 ROS 可以进一步促进脂质过氧化物产生,过量的脂质过氧化物会改变细胞膜的通透性和流动性,最终导致细胞死亡^[12]。

1.1 铁代谢紊乱 铁稳态破坏是铁死亡的关键因素。正常情况下,细胞外 Fe³⁺由转铁蛋白运输,在细胞表面与转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)结合后,经内吞作用进入细胞并被前列腺跨膜上皮抗原3还原为 Fe²⁺,再由二价金属转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)运入细胞质。细胞外游离 Fe²⁺通过细胞膜表面的 DMT1 直接转运至细胞内 LIP 中。细胞质中的 Fe²⁺与铁蛋白(ferritin, FTH)结合,铁蛋白重链(ferritin heavy chains, FTH1)可将 Fe²⁺氧化为 Fe³⁺;铁蛋白轻链(ferritin light chains, FLH)可通过促进铁核形成储存更多 Fe²⁺。当细胞内 Fe²⁺含量过高时可以通过铁孔蛋白和 DMT1 外排^[13]。细胞浆中的铁调节蛋白(iron regulatory protein, IRP)/铁反应元件(iron response element, IRE)可以感知细胞内铁浓度进而调节铁蛋白、DMT1、TFR1 等的表达来维持细胞铁稳态^[14]。目前研究证实,铁死亡时细胞可以通过多种机制影响 Fe²⁺含量:(1)增加细胞表面 TFR1 表达,促进细胞外 Fe³⁺转入细胞内^[15];(2)过表达核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4),NCOA4 可以通过自噬选择性降解细胞内铁蛋白(即铁蛋白自噬),释放大量的结合态 Fe²⁺入 LIP,增加细胞内 Fe²⁺含量^[16-17];(3)抑制 DMT1,阻止细胞内过量 Fe²⁺外排^[18];(4)抑制 IRP/IRE,破坏 Fe²⁺稳态调节^[14]。

1.2 抗氧化 System Xc⁻-GSH-GPX4 轴受损 GSH 是细胞内最重要的抗氧化物之一, System Xc⁻-GSH-GPX4 轴是细胞铁死亡中最重要的抗氧化机制。System Xc⁻是细胞膜表面的一种氨基酸转运蛋白,由 SLC3A2 和 SLC7A11 二

聚体组成,其中 SLC7A11 是转运的关键成分,可以在 Na⁺介导下交换细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸。胱氨酸转入细胞内后被还原为半胱氨酸,与甘氨酸和谷氨酸一起合成 GSH。GPX4 是一种硒蛋白,需要硒代半胱氨酸作为活性中心,GPX4 可以在氧化两分子 GSH 的同时将脂质过氧化物还原为无毒性的脂醇^[12]。越来越多的证据提示,影响细胞内 System Xc⁻-GSH-GPX4 轴的任一环节都可调控细胞铁死亡。Erastin 可以直接影响 System Xc⁻的活性诱导细胞铁死亡^[19-20];抑癌基因 P53、BAP1 等也可以通过下调 SLC7A11 的表达抑制 System Xc⁻功能^[21-22]。BSO 可以通过抑制谷氨酸-半胱氨酸连接酶限制 GSH 的合成^[19],而 GLS2 可以在 p53 调控下催化谷氨酰胺分解为谷氨酸,促进细胞内 GSH 合成^[23]。RSL3 可以直接与 GPX4 的硒代半胱氨酸结合使其失活^[20],细胞内硒离子含量可以直接影响 GPX4 诱导铁死亡^[24]。

1.3 脂质过氧化物累积 铁死亡的最终环节为脂质过氧化物分解产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)与蛋白质和核酸反应,引起蛋白质与核酸的交联聚合,破坏细胞膜结构和功能^[25]。细胞内的不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)是发生脂质过氧化的关键底物。PUFA 在长链酯酰辅酶 A 合成酶4(acyl-coA synthetase long chain family member 4, ASCL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcho-line acyltransferase 3, LPCAT3)的共同作用下形成 PUFA-PE 并插入细胞膜,当细胞内 ROS 含量较高时,花生四烯酸 15-脂氧合酶(arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15)将 PUFA-PE 过氧化形成 PUFA-PE-OOH^[26]。在氧化还原稳态平衡时,PUFA-PE-OOH 可以通过 GPX4 还原为无毒性的脂醇。而铁死亡时, Fenton 反应产生大量的 ROS 和失活的 GPX4 共同导致细胞内脂质过氧化物大量累积^[12]。目前研究发现,铁死亡抑制剂 Fer-1 和 Lip-1 可以通过亲脂性自由基降低细胞内脂质过氧化物累积, Fer-1 还可以直接上调 GPX4 的表达抑制铁死亡^[27-28]。抑制 ASCL4、LPCAT3 或酯氧合酶可以减少脂质过氧化物的产生^[29]。MAPK 通路可以通过上调 ALOX15 的表达促进脂质过氧化物合成^[30], AMPK 可以通过介导乙酰辅酶 A 羧化酶发生磷酸化抑制 PUFA 的合成^[31]。

1.4 非经典机制 除了上述经典通路外,细胞内还存在其他机制调节细胞铁死亡。Bersuker 等^[32]和 Doll 等^[33]发现泛醌(ubiquinone, coenzyme Q10, CoQ10)可以通过 NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路还原脂质过氧化物抑制铁死亡。细胞膜内的铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)可以在 NAD(P)H 的作用下,将 CoQ10 还原为二氢泛醌(ubiquinol, CoQH2),而 CoQH2 可以与细胞膜内脂质过氧化物反应形成无毒的脂醇和 CoQ10。CoQ10 还可以通过促进 ATP 合成和抑制线粒体通透性清除线粒体内 ROS 协助抑制铁死亡。Sun 等^[34]发现在氧化应激下,细胞可以通过 p62-Keap1-Nrf2 通路促进铁代谢相关蛋白和 System Xc⁻的 SLC7A11 亚基表达抑制铁死亡,同时 Nrf2 可以激活血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)、CoQ10 等抗氧化通路抑制铁死亡。此外, Mao 等^[35]发现二氢乳酸脱氢酶可以在线粒体内将 CoQ10 还原为 CoQH2,作为一个独立于 GPX4 和 FSP1 的机制调控铁死亡的发生。

2 铁死亡与常见眼科疾病

目前研究认为细胞死亡与多种眼科疾病的发生高度相关,尤其是细胞凋亡、焦亡及自噬。角膜损伤后细胞凋亡介导角膜基质细胞受损,细胞自噬参与角膜新生血管形成;年龄相关性白内障的发生发展与晶状体上皮细胞凋亡及焦亡密切相关;青光眼视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)受损与神经营养因子剥夺、兴奋性氨基酸的毒性作用导致的细胞凋亡相关,而高眼压导致的小梁细胞损伤与细胞焦亡及自噬相关;年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)中细胞焦亡参与了各类视网膜细胞的损伤,此外细胞凋亡与视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞损伤密切相关,坏死性凋亡参与了光感受器细胞损害;糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)的发生与视网膜细胞应激后凋亡相关,同时高糖导致的 Müller 细胞自噬功能紊乱会进一步促进视功能损害^[36-39]。但这些研究仍不能完全解释相关眼科疾病的病理特点。目前的研究提示许多眼科疾病涉及 ROS 产生、GPX 失活、铁过载等铁死亡相关过程,或许可以为进一步了解这些疾病提供新思路。以下就铁死亡与常见眼科疾病的相关研究进行简单综述。

2.1 铁死亡与角膜损伤 目前涉及角膜的铁死亡相关研究主要聚焦于各种角膜外伤^[40],其中角膜上皮层损伤最为常见。角膜损伤时会引发强烈的氧化应激,GPX4 作为铁死亡的核心环节之一在角膜上皮细胞的氧化稳态、细胞存活和伤口愈合中发挥了重要作用。Sakai 等^[41]通过向角膜上皮细胞系 HCEC 内转染 GPX4 siRNA 发现,下调 GPX4 可促进 LDH 和脂质过氧化物 4-HNE 产生而诱导 HCEC 发生铁死亡,而 Fer-1 可改善 GPX4 基因敲除引起的细胞损伤,且进一步研究发现,角膜上皮出现损伤后,GPX4 部分敲除小鼠的角膜伤口比野生型小鼠恢复更慢。

角膜碱烧伤是临床上最严重的角膜化学伤,严重影响包括角膜在内的眼表结构。该病治疗难度大且预后较差,往往造成严重的视力损害甚至导致失明。角膜发生碱烧伤时会产生大量 ROS,高水平的 ROS 可以上调 Nox2、

Nox4、VEGF 和 MMP 的表达,导致角膜损伤和新生血管形成^[42]。Wang 等^[43]研究发现除了 ROS 外,脂质过氧化诱导的铁死亡在碱烧伤过程中起着关键作用,而铁死亡抑制剂 Fer-1 处理后可以部分逆转铁死亡相关的病理变化。但 Fer-1 是一种疏水性物质不能直接应用于临床。因此, Wang 等^[43]开发了负载 Fer-1 的脂质体(Fer-1-NPs)以提高 Fer-1 的生物利用度进而增强抗角膜混浊和抗新生血管形成的疗效。这些研究共同说明铁死亡参与了角膜损伤,抑制铁死亡可以起到角膜保护的作用,基于铁死亡机制开发出的相关药物对角膜损伤具有一定的治疗效果。

2.2 铁死亡与白内障 白内障是全球范围内可逆性视力丧失的最常见原因^[44]。目前研究发现,随着年龄的增加,晶状体氧化还原稳态破坏, GSH 合成通路相关酶活性下降导致 GPX 活性降低, ROS 积累增加以及脂质过氧化产物累积^[45],这些特点均提示铁死亡可能参与白内障的形成。Reddy 等^[46]在 GPX1 基因缺陷鼠晶状体内观察到晶状体核光散射增加,并且随着观察时间延长该鼠出现了年龄相关性白内障,而野生型鼠内未观察到此变化。Wei 等^[47]通过用铁死亡诱导剂处理晶状体上皮细胞系证明晶状体上皮细胞可发生铁死亡, GSH 浓度是影响其敏感度的关键因素。同时, Wei 等^[47]也发现晶状体上皮细胞对铁死亡诱导剂的敏感性与细胞老化程度呈正相关,转录组分析同样证明了在年老的细胞中 GPX4 表达下调, System Xc⁻功能被抑制,铁转入相关基因表达上调,铁运出相关基因表达下调。据此可以推测铁死亡在白内障的发生中具有一定作用,进一步研究铁死亡和白内障的关系可以为白内障预防提供新思路。

2.3 铁死亡与青光眼 青光眼是一组伴有进行性视神经病变的眼病,可导致 RGC 变性和周围视野丧失,是全球不可逆性视力损伤的最主要原因^[48]。目前已有证据表明,铁离子可能参与 RGC 的损伤过程。Lin 等^[49]发现高水平血清铁蛋白与青光眼发病率呈正相关。Yao 等^[50]发现病理性眼压增高会干扰铁稳态,青光眼早期可观察到视网膜中大量 Fe²⁺ 积累,这一变化破坏了视网膜尤其是 RGC 层的氧化还原系统,导致 RGC 发生铁死亡,口服去铁酮螯合过量视网膜 Fe²⁺ 显著抑制了 RGC 死亡。进一步研究证明,病理性眼压增高通过促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬促进 FTH1 降解,导致细胞内大量结合 Fe²⁺ 释放;敲除 NCOA4 可有效抑制 FTH1 降解,显著降低 Fe²⁺ 水平。据此可以推测铁死亡参与青光眼的发病过程,调节铁稳态可以为青光眼治疗提供新思路。

2.4 铁死亡与年龄相关性黄斑变性 ARMD 是一种伴有中心视力丧失的黄斑退行性疾病,是导致老年人失明的主要原因^[13]。RPE 细胞功能异常是 ARMD 的病理特征。已有多项研究证明 RPE 细胞存在铁死亡的易感因素:(1) RPE 细胞可以吞噬富含 PUFA 的视细胞外节盘膜从而累积大量 ROS^[51];(2) RPE 细胞内铁含量可随着年龄的增长而增加^[52]。动物实验也证实向鼠眼玻璃体腔内注射铁剂可以诱导类 ARMD 模型^[53]。

针对 RPE 的深入研究发现, IFN- γ 可以诱导 RPE 细胞发生铁死亡进而导致 ARMD^[54]。具体机制包括:直接

抑制 SLC40A1 的表达增加细胞内 Fe^{2+} ; 阻断 System Xc^- 以降低细胞内 GSH; 上调 ACSL4 和 5-LOX 的表达促进细胞脂质过氧化; 通过激活 JAK1-2/STAT1/SLC7A11 信号通路降低 SLC7A11、GPX4 和 GSH 的表达诱导铁死亡。除 IFN- γ 外, N-视黄醇-N-视黄醇乙醇胺(N-retinylidene-N-retinylethanolamine, A2E) 也参与 RPE 细胞的铁死亡。A2E 是 RPE 发色团循环反应中最具特征的荧光团之一。Scimone 等^[55] 进行全转录组分析发现, 蓝光刺激的 H-RPE 细胞中 A2E 表达上调, SLC7A11 表达下调, GSH 生物合成减少, 促进 RPE 细胞发生铁死亡。

除了对 RPE 细胞的直接影响, 铁死亡也参与了一些经典 ARMD 模型的构建^[56]。Liu 等^[57] 发现在氧化剂碘酸钠(sodium iodate, SI) 诱导的 ARMD 细胞模型中, SI 虽然不影响细胞内 GPX4 活性, 但可以直接消耗细胞内 GSH, 释放 LIP 中的 Fe^{2+} , 增加细胞内 ROS, 促进脂质累积, 进而诱导 ARPE-19 细胞出现铁死亡。Lee 等^[58] 也发现 SI 可以诱导线粒体 ROS 产生以促进 RPE 细胞铁死亡。Tang 等^[59] 认为 SI 诱导的 RPE 细胞铁死亡与 Nr2-SLC7A11-HO-1 通路相关, HO-1 上调会导致 TFR 上调和 SLC40A1 下调进而引起 Fe^{2+} 积累, 而 LIP 中 Fe^{2+} 积累可以正反馈促进 HO-1 表达, 进一步促进铁死亡, 敲除 HO-1 或使用 HO-1 抑制剂 ZnPP 抑制 HO-1 的表达则可以减轻铁死亡对 RPE 细胞和光感受器形态和功能方面的损害。tBH 作为另一种常用的氧化剂也被证实可以诱导 RPE 细胞出现脂质过氧化累积、GSH 消耗, 细胞内 Fe^{2+} 水平升高和铁稳态相关蛋白的表达量变化等铁死亡表现^[60]。

除 RPE 细胞外, 光感受器的铁死亡也参与 ARMD 尤其是干性 ARMD 的发病过程。在视觉周期中, 光感受器和 RPE 之间的 atRAL 中 11-顺式 RAL 的再生在维持视觉中起着关键作用。ATP 结合盒转运蛋白 A4(ATP-binding cassette transporter proteins A4, ABCA4) 参与将 atRAL 从光感受器外节膜盘运送到胞质, 全反式视黄醇脱氢酶 8(all-trans-retinol dehydrogenase 8, RDH8) 将 atRAL 还原为全反式视黄醇^[61]。在 Abca4 和 Rdh8 基因缺失(Abca4^{-/-}Rdh8^{-/-}) 小鼠模型中, 可以观察到光感受器外节膜盘清除缺陷, 光暴露后视网膜光感受器层变薄, 视网膜内 atRAL 累积, GSH 减少, 脂代谢相关蛋白 COX2、ACSL4 表达异常, 脂质过氧化增加等铁死亡特点^[62]。进一步研究证明 atRAL 可以通过抑制 System Xc^- 、提高 Fe^{2+} 浓度、增强线粒体 ROS 共同诱导视锥细胞系 661W 发生铁死亡。Tang 等^[63] 也同样证明了 661W 细胞和雄性 Sprague Dawley 大鼠中, 光暴露可以通过铁死亡诱导视网膜光感受器细胞退化。

在治疗策略方面, 针对 ARMD 患者 RPE 细胞和 Bruch 膜内 Fe^{2+} 浓度较高, 螯合 Fe^{2+} 可能成为一个潜在的治疗手段。目前常用的 Fe^{2+} 螯合剂 DFO 主要结合溶酶体 Fe^{2+} , 但线粒体 Fe^{2+} 也是 RPE 细胞发生铁死亡的一个重要因素, 因此 Tang 等^[64] 构建了一个高生物相容性低细胞毒性的强铁结合钙代铁结合普鲁士蓝类似物 $KCa[FeIII(CN)_6]$ (CaPB), CaPB 可以通过离子交换的方式选择性消耗细胞内 Fe^{2+} , 同时可以抑制 RPE 细胞中 SLC39A14 和 IREB2 的

表达, 降低氧化应激, 对细胞铁死亡的抑制作用较 DFO 更强。这些研究表明干扰铁死亡可以作为治疗和预防 ARMD 的一个有效靶点。

2.5 铁死亡与糖尿病视网膜病变 DR 是成年人群及老年人视力丧失的主要原因之一^[65]。DR 作为一种常见的糖尿病微血管并发症, 其关键病理特征是视网膜微血管结构和功能的异常, 目前研究发现铁死亡可以通过破坏毛细血管内皮细胞参与 DR。尿酸是 2 型糖尿病的关键标志之一, 糖尿病患者血中调控血清尿酸水平的 TRIM46 转录增加^[66], 高糖处理的微血管内皮细胞 HRCEC 细胞内 TRIM46 过表达, 且其表达量与细胞死亡程度平行, 进一步研究证明过表达 TRIM46 可以通过促进 HRCEC 细胞内 GPX4 泛素化降解进而促进铁死亡^[67]。

除微血管损伤外, 高糖导致的 RPE 细胞铁死亡也参与 DR 的进展。Liu 等^[68] 在糖尿病大鼠中发现高糖可以刺激 Müller 细胞分泌 GMFB, 高浓度 GMFB 可以通过影响 RPE 细胞数量和细胞连接影响视网膜功能。实验发现 GMFB 可以阻止溶酶体组装并碱化 RPE 的溶酶体, 溶酶体功能不足导致 ACSL4 被受体 HSC70 识别后无法通过伴侣介导的自噬进行降解, 而 ACSL4 的累积则会加强 ARPE19 细胞的脂质过氧化, 降低线粒体活性, 进而使其发生铁死亡。除 GMFB 外, 脂肪酸结合蛋白 4(FABP4) 可以通过调节 PPAR γ 介导的铁死亡减轻 DR 的脂质过氧化和氧化应激^[69]。FABP4 在维持糖脂稳态中起着重要作用, 可作为 2 型糖尿病视网膜病变患者的独立预后标志物。PPAR γ 是脂肪酸储存和葡萄糖代谢的关键调控因子。FABP4 基因的增殖受 PPAR γ 调控; 而 FABP4 可以触发 PPAR γ 泛素化和随后的蛋白酶体降解^[70]。链霉素诱导的糖尿病小鼠视网膜组织中 FABP4 蛋白和 PPAR γ 蛋白显著高表达, 抑制 FABP4 可以逆转 SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达下调以减轻 RPE 细胞的铁死亡^[69]。此外, Tang 等^[71] 也证实高糖刺激的 RPE 细胞会发生铁死亡。因此, 通过抑制铁死亡减少视网膜氧化损伤可以作为研究 DR 的新方向。

2.6 其他 除了上述疾病, 其他眼科疾病的发生发展也与铁死亡相关。Chen 等^[72] 对高度近视和低度近视患者全飞秒 SMILE 手术后取出的角膜透镜进行生物信息学分析发现, 铁稳态紊乱可能与近视的发展密切相关, 且高度近视患者眼内的铁紊乱可以加速角膜中的氧化应激进而导致铁死亡。Ma 等^[73] 对 Graves 眼病(Graves' orbitopathy, GO) 患者和正常人的眼眶成纤维细胞(orbital fibroblast, OF) 进行研究发现, GO 患者可以通过增强 OF 糖酵解, 抑制线粒体 ROS 产生进而抑制铁死亡。这些研究均说明铁死亡可能参与诸多眼病的病理过程, 调控铁死亡可以成为眼病治疗的一个新方向。

3 总结与展望

综上所述, 铁死亡作为调控性细胞死亡的重要形式之一, 与多种眼科疾病相关。铁死亡通过影响细胞内铁稳态、氧化还原体系等多种方式积累脂质过氧化物导致的细胞损伤在角膜损伤、白内障、青光眼、ARMD、DR 等眼科疾病的发病过程中起到了关键作用。通过螯合过量 Fe^{2+} 、调

控 GPX4、System Xc⁻、TFR 和 SLC40A1 等蛋白的表达对铁死亡相关通路进行调控是防治这些眼科疾病的潜在治疗靶点之一。然而,目前对这些疾病与铁死亡之间的关系研究尚浅,发病和预后相关的内在分子机制尚未完全阐明,铁死亡与已研究机制之间的相互关系也不明确,因此需要进一步探究铁死亡具体的调控机制和其对眼科疾病的影响。随着后续对铁死亡相关通路的深入研究,希望能研发出新的抗铁死亡药物,为眼科疾病的防治提供新方法。

参考文献

- 1 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149 (5) : 1060–1072
- 2 Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005; 73 (4) : 1907–1916
- 3 Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, *et al.* Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8 (9) : 741–752
- 4 Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature* 2015; 517(7534) : 311–320
- 5 Liu X, Xia SY, Zhang ZB, *et al.* Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20(5) : 384–405
- 6 Yuan JY, Najafov A, Py BF. Roles of caspases in necrotic cell death. *Cell* 2016; 167(7) : 1693–1704
- 7 Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms. *Autophagy* 2018; 14(2) : 207–215
- 8 Wu XG, Li Y, Zhang SC, *et al.* Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease. *Theranostics* 2021; 11(7) : 3052–3059
- 9 Chen X, Kang R, Kroemer G, *et al.* Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18(5) : 280–296
- 10 Angeli JPF, Schneider M, Proneth B, *et al.* Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16(12) : 1180–1191
- 11 Kenny EM, Fidan E, Yang Q, *et al.* Ferroptosis contributes to neuronal death and functional outcome after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2019; 47(3) : 410–418
- 12 Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22(4) : 266–282
- 13 Zhao TT, Guo XJ, Sun Y. Iron accumulation and lipid peroxidation in the aging retina: implication of ferroptosis in age-related macular degeneration. *Aging Dis* 2021; 12(2) : 529–551
- 14 Scindia PhD Y, Leeds Md J, Swaminathan Md S. Iron homeostasis in healthy kidney and its role in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2019; 39 (1) : 76–84
- 15 Tang LJ, Zhou YJ, Xiong XM, *et al.* Ubiquitin-specific protease 7 promotes ferroptosis via activation of the p53/Thr1 pathway in the rat hearts after ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2021; 162 : 339–352
- 16 Zhou BR, Liu J, Kang R, *et al.* Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. *Semin Cancer Biol* 2020; 66: 89–100
- 17 Du J, Wang TT, Li YC, *et al.* DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin. *Free Radic Biol Med* 2019; 131: 356–369
- 18 Turcu AL, Versini A, Khene N, *et al.* DMT1 inhibitors kill cancer

- stem cells by blocking lysosomal iron translocation. *Chemistry* 2020; 26 (33) : 7369–7373
- 19 Yang W, SriRamaratnam R, Welsch M, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156(1–2) : 317–331
- 20 Shintoku R, Takigawa Y, Yamada K, *et al.* Lipoygenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3. *Cancer Sci* 2017; 108(11) : 2187–2194
- 21 Jiang L, Kon N, Li TY, *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature* 2015; 520(7545) : 57–62
- 22 Zhang YL, Shi JJ, Liu XG, *et al.* BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol* 2018; 20 (10) : 1181–1192
- 23 Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, *et al.* Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (16) : 7461–7466
- 24 Ingold I, Berndt C, Schmitt S, *et al.* Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. *Cell* 2018; 172 (3) : 409–422.e21
- 25 Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2019; 1863(9) : 1398–1409
- 26 Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, *et al.* Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS Chem Biol* 2015; 10(7) : 1604–1609
- 27 Miotto G, Rossetto M, di Paolo ML, *et al.* Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1. *Redox Biol* 2020; 28: 101328
- 28 Kagan VE, Mao GW, Qu F, *et al.* Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13(1) : 81–90
- 29 Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017; 171(2) : 273–285
- 30 Li YQ, Chen FF, Chen J, *et al.* Disulfiram/copper induces antitumor activity against both nasopharyngeal cancer cells and cancer-associated fibroblasts through ROS/MAPK and ferroptosis pathways. *Cancers* 2020; 12(1) : 138
- 31 Lee H, Zandkarimi F, Zhang YL, *et al.* Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis. *Nat Cell Biol* 2020; 22 (2) : 225–234
- 32 Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, *et al.* The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 2019; 575 (7784) : 688–692
- 33 Doll S, Freitas FP, Shah R, *et al.* FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575(7784) : 693–698
- 34 Sun XF, Ou ZH, Chen RC, *et al.* Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2016; 63(1) : 173–184
- 35 Mao C, Liu XG, Zhang YL, *et al.* DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature* 2021; 593(7860) : 586–590
- 36 Abdulhusein D, Kanda M, Aamir A, *et al.* Apoptosis in health and diseases of the eye and brain. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2021; 126 : 279–306
- 37 Boya P, Esteban-Martínez L, Serrano-Puebla A, *et al.* Autophagy in the eye: development, degeneration, and aging. *Prog Retin Eye Res* 2016; 55: 206–245
- 38 Meng CR, Gu CF, He S, *et al.* Pyroptosis in the retinal neurovascular

unit; new insights into diabetic retinopathy. *Front Immunol* 2021; 12:763092

39 Yang M, So KF, Lam WC, *et al.* Novel programmed cell death as therapeutic targets in age-related macular degeneration? *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7279

40 Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:1-16

41 Sakai O, Uchida T, Imai H, *et al.* Glutathione peroxidase 4 plays an important role in oxidative homeostasis and wound repair in corneal epithelial cells. *FEBS Open Bio* 2016;6(12):1238-1247

42 Kubota M, Shimmura S, Kubota S, *et al.* Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):427-433

43 Wang K, Jiang L, Zhong YY, *et al.* Ferrostatin-1-loaded liposome for treatment of corneal alkali burn via targeting ferroptosis. *Bioeng Transl Med* 2022;7(2):e10276

44 Asbell PA, Dualan I, Mindel J, *et al.* Age-related cataract. *Lancet* 2005;365(9459):599-609

45 Babizhayev MA, Deyev AI, Linberg LF. Lipid peroxidation as a possible cause of cataract. *Mech Ageing Dev* 1988;44(1):69-89

46 Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, *et al.* Glutathione peroxidase - 1 deficiency leads to increased nuclear light scattering, membrane damage, and cataract formation in gene-knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(13):3247-3255

47 Wei ZB, Hao CL, Huangfu JR, *et al.* Aging lens epithelium is susceptible to ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2021;167:94-108

48 Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311(18):1901-1911

49 Lin SC, Wang SY, Yoo C, *et al.* Association between serum ferritin and glaucoma in the South Korean population. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(12):1414-1420

50 Yao F, Peng JJ, Zhang ED, *et al.* Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma. *Cell Death Differ* 2023;30(1):69-81

51 Cai J, Nelson KC, Wu M, *et al.* Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(2):205-221

52 He XN, Hahn P, Iacovelli J, *et al.* Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(6):649-673

53 Liu YR, Bell BA, Song Y, *et al.* Intraocular iron injection induces oxidative stress followed by elements of geographic atrophy and sympathetic ophthalmia. *Ageing Cell* 2021;20(11):e13490

54 Wei TT, Zhang MY, Zheng XH, *et al.* Interferon- γ induces retinal pigment epithelial cell Ferroptosis by a JAK1 - 2/STAT1/SLC7A11 signaling pathway in Age-related Macular Degeneration. *FEBS J* 2022; 289(7):1968-1983

55 Scimone C, Donato L, Alibrandi S, *et al.* N - retinylidene - N - retinylethanolamine adduct induces expression of chronic inflammation cytokines in retinal pigment epithelium cells. *Exp Eye Res* 2021; 209:108641

56 Hanus J, Anderson C, Sarraf D, *et al.* Retinal pigment epithelial cell necroptosis in response to sodium iodate. *Cell Death Discov* 2016; 2:16054

57 Liu BH, Wang WY, Shah A, *et al.* Sodium iodate induces ferroptosis

in human retinal pigment epithelium ARPE - 19 cells. *Cell Death Dis* 2021;12(3):230

58 Lee JJ, Chang-Chien GP, Lin SF, *et al.* 5-lipoxygenase inhibition protects retinal pigment epithelium from sodium iodate - induced ferroptosis and prevents retinal degeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022:1792894

59 Tang ZM, Ju YH, Dai XC, *et al.* HO - 1 - mediated ferroptosis as a target for protection against retinal pigment epithelium degeneration. *Redox Biol* 2021;43:101971

60 Totsuka K, Ueta T, Uchida T, *et al.* Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2019;181:316-324

61 Chen Y, Okano K, Maeda T, *et al.* Mechanism of all-trans-retinal toxicity with implications for stargardt disease and age-related macular degeneration. *J Biol Chem* 2012;287(7):5059-5069

62 Chen C, Chen JM, Wang Y, *et al.* Ferroptosis drives photoreceptor degeneration in mice with defects in all-trans-retinal clearance. *J Biol Chem* 2021;296:100187

63 Tang W, Guo J, Liu W, *et al.* Ferrostatin-1 attenuates ferroptosis and protects the retina against light-induced retinal degeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;548:27-34

64 Tang ZM, Huo MF, Ju YH, *et al.* Nanoprotection against retinal pigment epithelium degeneration via ferroptosis inhibition. *Small Methods* 2021;5(12):e2100848

65 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735):124-136

66 Bone RN, Oyebamiji O, Talware S, *et al.* A computational approach for defining a signature of β -cell Golgi stress in diabetes. *Diabetes* 2020; 69(11):2364-2376

67 Zhang JF, Qiu QH, Wang HY, *et al.* TRIM46 contributes to high glucose-induced ferroptosis and cell growth inhibition in human retinal capillary endothelial cells by facilitating GPX4 ubiquitination. *Exp Cell Res* 2021;407(2):112800

68 Liu CY, Sun W, Zhu T, *et al.* Glia maturation factor- β induces ferroptosis by impairing chaperone-mediated autophagic degradation of ACSL4 in early diabetic retinopathy. *Redox Biol* 2022;52:102292

69 Fan XE, Xu MH, Ren QF, *et al.* Downregulation of fatty acid binding protein 4 alleviates lipid peroxidation and oxidative stress in diabetic retinopathy by regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated ferroptosis. *Bioengineered* 2022;13(4):10540-10551

70 Itoh K, Furuhashi M, Ida Y, *et al.* Detection of significantly high vitreous concentrations of fatty acid-binding protein 4 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2021;11(1):12382

71 Tang XY, Li XY, Zhang DY, *et al.* Astragaloside-IV alleviates high glucose-induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by disrupting the expression of miR - 138 - 5p/Sirt1/Nrf2. *Bioengineered* 2022;13(4):8240-8254

72 Chen J, Wu W, Wang Z, *et al.* Novel corneal protein biomarker candidates reveal iron metabolic disturbance in high myopia eyes. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:689917

73 Ma RQ, Gan L, Guo J, *et al.* Insights into ferroptosis; targeting glycolysis to treat Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107 (7):1994-2003