

· 综 述 ·

铁死亡在视网膜纤维化疾病中的研究进展

郭思贝¹ 李晓华²¹河南医药大学, 新乡 453003; ²河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 河南省眼科与视觉科学重点实验室, 郑州 450003

通信作者: 李晓华, Email: xhl_6116@163. com

【摘要】 视网膜纤维化疾病是一类对视力影响极大的眼底疾病, 若不给予及时、有效的治疗会造成视力下降甚至盲。视网膜纤维化疾病以视网膜纤维化为特征, 病理过程涉及慢性炎症反应、转化生长因子- β 和结缔组织生长因子的协同诱导、成纤维细胞增殖和细胞外基质过度沉积, 最终导致视网膜瘢痕形成和视力损伤。铁死亡是一种不同于凋亡和坏死的程序性死亡方式, 与多种代谢性疾病密切相关。谷胱甘肽过氧化物酶 4 作为调节铁死亡的关键因子, 参与了多种疾病的发生和发展过程。本文系统阐述铁死亡发生的分子机制、铁死亡重要的调节因子谷胱甘肽过氧化物酶 4 的功能, 以及铁死亡在增生性视网膜疾病, 包括年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和增生性玻璃体视网膜病变中的作用, 探究其潜在的临床应用价值。

【关键词】 铁死亡; 视网膜纤维化疾病; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 年龄相关性黄斑变性; 糖尿病视网膜病变

基金项目: 国家自然科学基金 (81770952); 河南省自然科学基金面上项目指导性立项 (252300420123); 河南省立眼科医院基础研究专项重点项目 (24JCZD001)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20250420-00129

Research advances on ferroptosis in retinal fibrotic diseasesGuo Sibe¹, Li Xiaohua²¹Henan Medical University, Xinxiang 453003, China; ²Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Li Xiaohua, Email: xhl_6116@163. com

【Abstract】 Retinal fibrotic diseases represent a class of fundus disorders with profound impacts on visual function; if not treated promptly and effectively, they can lead to visual impairment or even blindness. Currently recognized retinal fibrotic conditions are characterized by retinal fibrosis, involving a pathological process manifested by chronic inflammatory responses, synergistic induction by transforming growth factor- β and connective tissue growth factor, fibroblast proliferation, and excessive extracellular matrix deposition, ultimately culminating in retinal scar formation and visual damage. Ferroptosis is a distinct form of programmed cell death, differing from apoptosis and necrosis, and is closely associated with various metabolic disorders. Ferroptosis is regulated by glutathione peroxidase 4, a key factor that functions not only as a pivotal antioxidant enzyme but also participates in the pathogenesis of multiple diseases. This article systematically elucidates the molecular mechanisms underlying ferroptosis, the functional significance of the critical ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4, and the role of ferroptosis in proliferative retinal diseases, including age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, and proliferative vitreoretinopathy, thereby exploring its potential clinical applications.

【Key words】 Ferroptosis; Retinal fibrotic diseases; Glutathione peroxidase 4; Age-related macular degeneration; Diabetic retinopathy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770952); Henan Provincial Natural Science Foundation General Program Guided Project (252300420123); Key Project of the Basic Research Special Program at Henan Provincial Eye Hospital (24JCZD001)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20250420-00129



视网膜纤维化疾病是威胁视功能的重要眼病,主要包括年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)^[1]、增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[2]、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)和增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)等。视网膜纤维化疾病以视网膜纤维化为特征,病理过程涉及慢性炎症反应、转化生长因子- β 和结缔组织生长因子的协同诱导、成纤维细胞的异常增殖和迁移,以及细胞外基质的过度沉积,最终导致视网膜瘢痕形成和视力损伤。

铁是人体细胞中必需的微量金属元素。当细胞内铁离子异常积累导致铁过载时,通过大量的脂质过氧化对细胞膜造成不可修复的损伤,最终导致细胞死亡,即铁死亡。这种新型细胞死亡方式在形态学特征和分子机制层面展现出独特的生物学特征,包括胞内游离铁蓄积、促氧化酶活化、线粒体形态学改变及含多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)脂质的代谢重构^[3]。硒依赖性谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)对膜脂过氧化氢产物具有特异性清除活性,能够有效识别并还原磷脂双分子层中的脂质过氧化物^[4]。作为铁死亡调控网络的“核心枢纽”,若 GPX4 表达异常或失活,将引发铁依赖性脂质过氧化反应,进而导致线粒体嵴碎裂、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)爆发等铁死亡特征性病理改变^[5]。此外,GPX4 还参与炎症、肿瘤、神经退行性疾病和视网膜纤维化等多种疾病的发生和发展^[6-7]。铁死亡在多种视网膜纤维化疾病的发病机制中具有重要作用^[8]。本文就铁死亡在视网膜纤维化疾病中的研究进展进行综述。

1 铁死亡机制

1.1 铁代谢与铁死亡

铁在氧气运输、氧化代谢、细胞增殖及多种催化反应中至关重要,但也具有毒性,可通过电子传递生成超氧化物和羟基自由基^[9]。生理状态下,血液中的铁经转铁蛋白受体 1 介导的内吞作用进入细胞,通过溶酶体释放的铁元素,以铁蛋白形式储存或转运至线粒体合成铁硫簇。当铁稳态破坏导致胞内游离铁异常蓄积时,过量游离铁通过芬顿反应催化过氧化氢,爆发性产生 ROS,造成蛋白质和脂质氧化损伤,并引发线粒体体积缩小、膜密度增高、嵴结构减少或消失及外膜完整性丧失等形态学改变^[10-12]。Dixon 研究团队将其定义为“铁死亡”^[11]。在此过程中,Fe²⁺作为关键催化剂,通过催化 PUFAs 的过氧化过程进一步推动脂质过氧化反应的链式传递^[13]。与此同时,Fe³⁺对维持脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)活性至关重要,该酶催化 PUFAs 氧化,促进铁依赖性氧化过程^[14]。

1.2 脂质代谢与铁死亡

细胞内脂质稳态与铁死亡密切相关,其中由于 PUFAs 对氧化应激的高度敏感性使其成为铁死亡中发生过氧化的主要脂质类别^[15]。生理状态下,游离型 PUFAs 可作为合成脂质信号传导介质的前体物质,但其生物活性依赖于酯化修饰后整合至膜磷脂结构中,并需通过氧化修饰方能激活铁死亡相关信号通路。该过程受长链脂酰辅酶 A 合成酶 4(acyl-CoA synthetase

long chain 4, ACSL4)和溶血卵磷脂酰基转移酶 3 协同催化。其反应产物累积可引发不可逆的细胞膜损伤,破坏细胞结构完整性并触发铁死亡^[16]。

研究表明,ACSL4 在多种肿瘤中异常高表达,其活性与癌细胞铁死亡敏感性呈正相关,是新兴抗癌靶点^[17]。同时,该酶还参与调控炎症反应和脂滴形成,在代谢性疾病及神经退行性疾病中具有重要研究价值^[18-19]。溶血卵磷脂酰基转移酶 3 的表达水平直接决定细胞对铁死亡的敏感性,过表达会增强 Erastin 或 RAS 选择性致死化合物 3 诱导的铁死亡,敲低表达则可阻断脂质过氧化级联反应实现细胞挽救^[20]。这一发现为铁死亡相关神经退行性疾病、缺血-再灌注损伤及恶性肿瘤的靶向干预提供了新路径。

1.3 氨基酸代谢与铁死亡

氨基酸代谢与糖、脂代谢精密耦联,在组织修复、免疫应答中发挥动态平衡作用^[21]。其中,胱氨酸/谷氨酸逆向转运体介导细胞外胱氨酸与细胞内谷氨酸等比例跨膜交换。胞内的胱氨酸还原为半胱氨酸后,在谷氨酸-半胱氨酸连接酶的催化下,与谷氨酸结合生成 γ -谷氨酰半胱氨酸,随后在谷胱甘肽合成酶的作用下与甘氨酸结合,最终合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)^[22]。GSH 通过激活 GPX4 将脂质氢过氧化物还原为脂醇,此过程是抑制铁死亡的关键环节。半胱氨酸耗竭可引发线粒体膜电位超极化与脂质过氧化物蓄积,而抑制三羧酸循环或呼吸链可阻遏铁死亡发生。此外,谷氨酸代谢具有双重调控特性,即既作为 GSH 前体清除 ROS,发挥保护作用,又可经谷氨酸脱氢酶催化生成 α -酮戊二酸进入三羧酸循环,或在胞质中代谢为乙酰辅酶 A 驱动脂质合成,从而双向调控铁死亡进程^[23]。

2 铁死亡重要的调节因子 GPX4

2.1 GPX4 的结构及功能

GPX4 凭借其独特的结构特征和抗氧化机制,在细胞命运调控中发挥核心作用。(1)分子结构 GPX4 是由 170 个氨基酸构成的硒蛋白,分子量约为 19 000,其催化活性依赖于活性中心的硒代半胱氨酸(Sec46)残基,该残基由 UGA 终止密码子通过重编码机制整合形成^[24]。GPX4 具有独特的底物选择性,能够特异性催化磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide, PLOOH)的还原与清除,这与其底物结合口袋独特的疏水性和空间构象有关。该酶的催化核心由保守的活性四分体——Sec46、谷氨酰胺、色氨酸和天冬酰胺构成,其中 Sec46、谷氨酰胺与色氨酸通过氢键及静电相互作用形成稳定的空间网络,这对催化过程的精确性至关重要^[25]。GPX4 的独特性还体现在 3 个方面:其一,能高效还原细胞膜内高度结构化的复杂脂质过氧化物;其二,既可依赖 GSH 也可利用蛋白质硫醇作为氢供体;其三,除常规单体外,在精子细胞中还能形成功能性聚集体,参与线粒体膜的形成^[26]。(2)生物学功能 GPX4 作为维持细胞膜稳态的关键抗氧化酶,通过催化脂质过氧化物转化为无毒脂醇来发挥生物学功能。当其功能异常时,将直接导致磷脂过氧化物异常蓄积,引发氧化损伤的病理级联反应,进而特异性激活铁死亡程序。这种特性使 GPX4 成为疾病中的“双

刃剑”:在肿瘤治疗中,抑制 GPX4 可诱导癌细胞发生铁死亡;而在神经系统中,GPX4 高表达对神经元则具有保护效应,其功能缺陷与帕金森病等退行性疾病密切相关。值得注意的是,现有基因敲除研究揭示 GPX4 在哺乳动物生殖发育中发挥着不可或缺的作用,GPX4 缺失不仅导致雄性小鼠不育,还会造成胚胎在妊娠中期死亡^[27]。这些多层次的研究成果不仅拓展了对氧化还原调控网络的认知,也为疾病治疗策略的开发提供了新思路。

2.2 GPX4 对 RPE 的作用

作为视网膜外层的结构基础,RPE 细胞是呈单层极化分布的高度特化上皮组织,是构成血-视网膜屏障的关键组分,健康成人每眼约有 3.5×10^6 个 RPE 细胞^[28]。RPE 细胞通过其顶端密集分布的微绒毛与光感受器外节形成结构性互锁,同时在基底面经由 Bruch 膜与脉络膜毛细血管紧密相连。这一独特的结构特点赋予 RPE 显著的极性特征,使其能够分区执行关键生理功能:在顶端区域,RPE 主动吞噬并酶解光感受器周期性脱落的膜盘碎片,实现光感受器的代谢更新,维持视觉循环;在基底侧,参与维生素 A 代谢,通过异构化作用再生视黄醛,保障光信号传递;调控视网膜下腔离子平衡及营养运输,并提供抗氧化保护。由于长期暴露于高氧环境和光氧化压力,RPE 细胞富含黑色素颗粒及抗氧化酶,可中和光化学反应产生的 ROS^[29]。RPE 细胞的结构完整性与功能稳态是确保光感受器细胞发育成熟及其功能稳态的前提,RPE 功能异常会导致脂褐素沉积、代谢废物累积及屏障破坏,进而诱发 AMD 和 DR 等致盲性疾病。

GPX4 作为细胞内关键的抗氧化酶,通过与 RPE 细胞的功能协同,在维持视觉稳态及防御光氧化损伤中发挥重要作用,是 RPE 抵御脂质过氧化损伤的核心分子。线粒体是铁死亡发生的主要场所和调控中心,可调节与促铁死亡和抗铁死亡活动相关的基因表达,对于 RPE 细胞的增殖和功能维持是必需的^[30]。由于 RPE 长期暴露于高氧环境、强光辐射及光感受器代谢副产物(如脂质过氧化物)中,其氧化还原平衡的稳定性直接决定视网膜健康^[31]。GPX4 通过利用其活性中心的 Sec46 特异性清除 PLOOH,同时消耗 GSH 作为还原当量。这一反应阻断脂质过氧化的级联放大,保护 RPE 细胞的溶酶体膜、线粒体膜及外节吞噬体膜的稳定性。研究表明,RPE 细胞中 GPX4 的表达水平显著高于视网膜其他细胞,这提示其在视觉组织中具有特殊的保护功能。此外,GPX4 的线粒体亚型通过清除线粒体膜上的氧化产物,维持能量代谢与 ROS 生成的平衡,这对 RPE 细胞的吞噬功能至关重要^[9,32]。

2.3 GPX4 在铁死亡中的作用

GPX4 作为铁死亡调控网络的关键枢纽,在维持细胞氧化还原稳态中发挥关键作用。其核心作用是通过清除脂质过氧化物,防止细胞膜完整性被破坏及细胞器结构损伤,以阻断铁依赖性细胞死亡的发生^[33]。在哺乳动物体系中,GPX4 是唯一具有生物膜定位特性的抗氧化酶,能特异性催化膜结构中的脂质氢过氧化物还原。该酶以 GSH 作为必需辅因子,将具有细胞毒性的 PLOOH 转化为无害的磷脂醇,从分子层面阻断细胞

膜系统的氧化损伤进程^[27]。研究证实,GPX4 功能异常(如 RAS 选择性致死化合物 3 抑制剂干预或基因缺失)或其上游调控通路(如胱氨酸/谷氨酸逆向转运体介导的 GSH 合成途径)的失调,均会导致细胞内 ROS 的失控性积累,最终不可逆地引发铁死亡^[23,34]。这种独特的分子调控机制确立了 GPX4 在细胞抗氧化防御体系中的不可替代性。

3 铁死亡在视网膜纤维化疾病中的作用

3.1 铁死亡与 AMD

AMD 是我国退行性眼底疾病中主要的致盲性眼病之一,其病理本质是视网膜外层随年龄增长出现的进行性结构与功能退化,临床表现为中心视力不可逆丧失^[35]。从生理性衰老向病理性 AMD 演进的核心分子枢纽可归纳为血管内皮细胞慢性炎症及稳态失衡、线粒体氧化应激介导的 ROS 爆发,以及 RPE 细胞衰老相关分泌表型的累积,最终导致不可逆性中心视野缺损与视力损伤^[36]。根据临床表型差异,AMD 可分为 2 种类型,其中干性 AMD 占病例总数 80% 以上,以玻璃膜疣弥漫性沉积及后续黄斑地图状萎缩为主要特征;湿性 AMD 以脉络膜新生血管异常增生为典型病理标志,伴随视网膜出血、渗出等急性病变,晚期可进展为混合性萎缩灶^[37]。当前临床干预方案具有显著局限性:干性 AMD 仅能通过年龄相关性眼病研究配方等抗氧化剂延缓病程,缺乏病因治疗手段;湿性 AMD 虽可通过玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物抑制脉络膜新生血管生成及渗漏,但需反复给药且难以阻断黄斑区纤维瘢痕的终末期病理结局^[38-39]。

AMD 的众多发病诱因中,氧化应激的核心作用已达成学界共识,但其引发 RPE 细胞死亡的具体分子机制仍有待阐明。铁元素作为具有细胞毒性的金属物质,当其发生病理性蓄积时会对 RPE 细胞造成多重损害。研究显示,老年大鼠 RPE 细胞中的铁储存量较年轻个体显著增加 300%,这一结果不但证明铁过载会损害 RPE 细胞的吞噬功能及溶酶体活性,更揭示了衰老过程中抗氧化防御体系的功能衰退会导致机体对氧化应激及铁介导氧化损伤的抵抗力逐渐丧失^[40]。

在 AMD 的病理发展过程中,RPE 细胞的吞噬功能异常导致无法被完全分解的光感受器外节碎片持续堆积。这些残留物质具有极强的细胞毒性,不仅直接损伤 RPE 细胞功能,最终还会沉积于 Bruch 膜形成特征性的玻璃膜疣^[41]。研究发现,AMD 患者视网膜组织中的铁离子浓度显著高于健康对照组,而过量的铁蓄积还能通过介导视网膜神经节细胞和 RPE 细胞中的 G 蛋白偶联受体信号传导促进 VEGF 的表达与分泌,参与新生血管形成的病理过程^[42]。同时,视网膜细胞特有的脂质组成使其对脂质过氧化作用具有高度易感性,铁超载状态可通过正反馈机制加剧氧化应激水平及其相关损伤敏感性^[43]。

3.2 铁死亡与 DR

DR 是糖尿病最常见的微血管并发症之一,其发生和发展与长期高血糖诱导的视网膜代谢紊乱密切相关^[44]。慢性高血糖可通过激活多元醇通路、促进晚期糖基化终产物积累及蛋白

激酶 C 信号异常,导致线粒体功能障碍和氧化应激增强,进而诱发视网膜血管内皮损伤、血-视网膜屏障破坏及 VEGF 异常表达^[45-47]。这些影响因素的共同作用导致病理性新生血管形成,但这些血管结构脆弱易渗漏,进一步释放促纤维化因子刺激成纤维细胞或视网膜细胞向肌成纤维细胞转化,分泌大量胶原蛋白并破坏细胞外基质降解平衡。尽管目前临床治疗手段可在一定程度上延缓疾病进展,但仍难以从分子层面有效阻断 DR 的发生和发展过程。DR 的发病机制涉及焦亡、坏死性凋亡和铁死亡 3 种程序性细胞死亡途径^[48-49],其病理进程由氧化应激、炎症反应及血管内皮损伤等多因素动态互作驱动,其中铁死亡近年被证实与 DR 进展存在显著关联,为治疗靶点开发提供了新思路。在 DR 的发病进程中,铁代谢紊乱与氧化应激起到了协同效应,DR 患者视网膜组织内转铁蛋白受体 1 转录异常上调与铁蛋白重链泛素化降解加速,通过分子互作网络驱动游离铁离子异常蓄积;铁过载经由芬顿反应催化 ROS 爆发性生成,导致线粒体功能紊乱及 RPE 和血管内皮细胞内脂质过氧化物堆积;同时,高糖环境下的 RPE 细胞中硫氧还原蛋白互作蛋白上调,使抗氧化系统解耦联,促使氧化型谷胱甘肽累积与 GSH 耗竭,通过 GPX4 通路触发铁死亡^[50-51]。

3.3 铁死亡与 ROP

ROP 的本质是早产儿视网膜血管发育受阻与氧环境剧烈波动共同触发的病理级联反应,视网膜血管化始于孕 16 周,由视盘向周边延伸,早产儿(尤其胎龄<32 周/体质量<1 500 g)视网膜周边区无血管,形成缺氧敏感带。这类患儿出生后往往会进行高氧治疗,而高氧治疗会抑制 VEGF/胰岛素样生长因子-1 表达,使血管发育停滞;脱离氧疗后视网膜缺氧状态加剧,引发 VEGF 水平爆发性升高,驱动病理性新生血管突破内界膜侵入玻璃体,同时激活胶质细胞释放转化生长因子- β 等细胞因子,产生大量病理性新生血管,最终导致牵拉性视网膜脱离与纤维瘢痕形成^[52]。虽然 ROP 发病机制尚不明确,但氧化应激在 ROP 发展过程中的作用已被充分证实。目前,临床前研究证实,缺氧诱导视网膜病变的小鼠模型中,线粒体依赖性铁死亡参与了血管闭塞阶段氧化应激介导的血管保护功能丧失。且在此小鼠模型的视网膜中,SLC7A11 和 GPX4 表达降低,FTTH1 和 TFRC 表达增加,脂质过氧化增加,铁死亡抑制剂,如铁调素-1(Ferrostatin-1, Fer-1),可减轻 ROP 模型视网膜新生血管及纤维化,提示靶向铁死亡通路或为 ROP 干预新策略^[53]。

3.4 铁死亡与 PVR

铁死亡作为一种应激反应,其在 PVR 发病机制中的作用尚未见报道。PVR 的特征性病理改变主要表现为视网膜内纤维化进程,以及具有收缩特性的视网膜前膜形成。其中,RPE 细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程被认为是 PVR 发生和发展的核心环节^[54]。铁死亡的发生已被证实与 EMT 过程存在关联。尽管 EMT 与铁死亡发生的具体机制不同,但脂质过氧化、GSH 耗竭和 SLC7A11 抑制是二者共同的病理机制^[55]。EMT 通过改变细胞黏附特性、增强细胞运动能力等分子机制,促进恶性肿瘤的侵袭与扩散,并增强耐药性,从而降低治疗效果^[56-57]。而铁死亡诱导剂可逆转癌细

胞对各种抗癌药物(如拉帕替尼、顺铂、多西他赛、索拉非尼等)的获得性耐药能力,即在 EMT 过程中诱导铁死亡,对消除耐药癌细胞更加有效^[58]。因此,我们推测铁死亡同样影响着 PVR 的发生和发展,但其具体作用机制亟待进一步研究。

4 铁死亡在视网膜纤维化疾病中的治疗潜力

铁死亡在多种视网膜纤维化疾病的病理进程中具有核心作用。研究证实,通过靶向铁死亡调控策略不仅能够有效干预疾病进展,更为建立创新性诊疗体系提供了分子层面的突破方向,对推动眼部疾病的发病机制解析与精准治疗策略的研发具有重要意义。

在视网膜保护领域,针对铁死亡的干预策略主要包括 4 类机制明确的药物作用途径。首先,铁螯合剂通过特异性结合铁离子实现“解毒效应”,通过有效阻断铁诱导的氧化损伤过程发挥视网膜保护作用。临床常用且有代表性的铁螯合剂类治疗药物包括去铁胺、去铁酮和水杨醛异烟酰肼等^[59-60]。其中,去铁胺因具有多靶点神经保护效应而展现出显著优势,其不仅能螯合溶酶体中的游离铁以阻断铁死亡发生,还可通过抑制铁离子介导的芬顿反应显著降低视网膜组织的 ROS 生成^[41]。

其次,抗氧化剂维生素 E、辅酶 Q10 和 Fer-1 等能捕获脂质过氧化中的自由基。其中,芳胺类抗氧化剂 Fer-1 可抑制视网膜组织出现铁含量升高、线粒体萎缩等典型的铁死亡特征,降低脂质过氧化产物表达水平,同时还可上调 SLC7A11 和 GPX4 等抗氧化关键蛋白的表达^[61-62]。值得注意的是,有研究发现 Fer-1 同时兼具抗炎和视网膜功能保护作用^[42,63]。由于 Fer-1 在血浆中和代谢的不稳定性,且在肝脏中代谢迅速、半衰期极短,无法维持治疗所需的稳定血药浓度,因此其体内作用效果弱于体外作用效果^[61]。此外, Fer-1 溶解性差,且从眼表清除迅速,这导致其生物利用度低^[64]。因此, Fer-1 的治疗作用目前仅局限于实验研究,临床转化需进一步验证。

第 3 类干预靶点聚焦于 LOXs 代谢通路,特别是 5-LOX 的调控。视网膜纤维化病变微环境普遍存在 ROS 增加,这会导致 LOXs 代谢产物(如白三烯 B4)的病理性沉积,而 LOXs 与 ROS 发生反应可导致铁死亡。临床常用抗哮喘药物齐留通作为特异性抑制剂,可通过竞争性结合酶活性中心,显著抑制碘酸钠诱导的人视网膜色素上皮细胞系 ARPE-19 细胞脂质过氧化反应水平,同时改善线粒体功能异常、DNA 损伤等^[65]。

最后,针对介导细胞膜磷脂重构过程的 ACSL4 抑制剂研究也提供了新方向。在被发现通过特异性抑制 ACSL4 可预防细胞铁死亡发生的作用之前,噻唑烷二酮类药物已是临床常用的胰岛素增敏剂。尽管该机制已在肠道缺血-再灌注模型中得到验证^[66],但其对视网膜纤维化疾病的潜在干预价值仍需大样本研究进一步证实。

上述多靶点干预策略不仅深化了对铁死亡分子机制的理解,更为视网膜纤维化疾病的防治提供了新的药物研发方向。值得注意的是,各药物在作用途径上形成互补,上游铁离子调控(去铁胺)、中游抗氧化防御(Fer-1)、下游脂代谢调控(齐留通、ACSL4 抑制剂)构成多层次防护网络,为联合用药方案的开

发奠定了理论基础。

5 总结与展望

铁死亡作为近年新发现的程序性细胞死亡形式,其分子机制与视网膜纤维化疾病的病理相关性研究已取得重要突破。既往研究表明,该过程主要受脂质过氧化级联反应、铁代谢紊乱及内源性抗氧化防御系统失衡等核心机制调控。基于以上病理特征,当前临床干预策略已形成多维度靶向治疗体系,包括铁螯合剂调控铁稳态、脂氧合酶抑制剂阻断脂质过氧化以及 ACSL4 特异性抑制剂调控细胞膜磷脂重构等。值得注意的是,虽然以 Fer-1 为代表的脂质过氧化链式反应抑制剂在基础研究中展现出显著效果,但其临床应用仍受限于水溶性差、视网膜穿透性低及潜在的脱靶效应。因此,未来仍需在多层次、多维度上突破现有认知瓶颈。一方面,可考虑通过构建靶向性纳米递药系统(如脂质体、外泌体)提升药物生物利用度,或开发具有血-视网膜屏障穿透能力的 *GPX4* 基因编辑载体;另一方面,探索多靶点联合干预方案以实现铁死亡关键节点的协同调控。同时需特别强调的是,铁死亡调控具有显著的双向性特征,过度抑制可能导致促癌微环境形成,而过度激活则会加速神经元退行性病变;这要求治疗方案的研发必须建立精准的剂量-效应评价体系。该领域的持续突破不仅有望改写视网膜纤维化疾病的治疗范式,更将为程序性细胞死亡机制的基础研究提供新的研究视角,因此,对铁死亡调控网络的进一步研究具有重要的理论价值与临床转化意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu D, Du J, Xie H, et al. Wnt5a/ β -catenin-mediated epithelial-mesenchymal transition: a key driver of subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 75. DOI: 10.1186/s12974-024-03068-w.
- [2] Palanisamy K, Karpagavalli M, Nareshkumar RN, et al. Adiponectin-induced activation of ERK1/2 drives fibrosis in retinal pigment epithelial cells[J]. Hum Cell, 2024, 38(1): 8. DOI: 10.1007/s13577-024-01131-5.
- [3] Wang Y, Yu G, Chen X. Mechanism of ferroptosis resistance in cancer cells[J]. Cancer Drug Resist, 2024, 7: 47. DOI: 10.20517/cdr.2024.127.
- [4] 程峰, 张庸, 王祥, 等. 谷胱甘肽过氧化物酶 GPX4 在铁死亡中的作用与机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1254-1258. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.07.033. Cheng F, Zhang Y, Wang X, et al. Research progress on the role and mechanism of GPX4 in ferroptosis[J]. J Modern Oncol, 2021, 29(7): 1254-1258. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.07.033.
- [5] Wei S, Yu Z, Shi R, et al. GPX4 suppresses ferroptosis to promote malignant progression of endometrial carcinoma via transcriptional activation by ELK1[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 881. DOI: 10.1186/s12885-022-09986-3.
- [6] Tu LF, Zhang TZ, Zhou YF, et al. GPX4 deficiency-dependent phospholipid peroxidation drives motor deficits of ALS[J]. J Adv Res, 2023, 43: 205-218. DOI: 10.1016/j.jare.2022.02.016.
- [7] Wojciechowski AM, Bell BA, Song Y, et al. Inducible RPE-specific GPX4 knockout causes oxidative stress and retinal degeneration with features of age-related macular degeneration[J]. Exp Eye Res, 2024, 247: 110028. DOI: 10.1016/j.exer.2024.110028.
- [8] Huang X, Zhang Y, Jiang Y, et al. Contribution of ferroptosis and SLC7A11 to light-induced photoreceptor degeneration[J]. Neural Regen Res, 2026, 21(1): 406-416. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01741.
- [9] Henning Y, Blind US, Larafa S, et al. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 662. DOI: 10.1038/s41419-022-05121-z.
- [10] Formanowicz D, Radom M, Rybaczek A, et al. The role of Fenton reaction in ROS-induced toxicity underlying atherosclerosis - modeled and analyzed using a Petri net-based approach[J]. Biosystems, 2018, 165: 71-87. DOI: 10.1016/j.biosystems.2018.01.002.
- [11] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [12] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- [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. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [14] Dufresne B, Di Francesco A, Oddi S, et al. Iron-dependent trafficking of 5-lipoxygenase and impact on human macrophage activation[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1347. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01347.
- [15] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(34): E4966-E4975[2025-04-16]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506793/. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [16] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [17] Hou J, Jiang C, Wen X, et al. ACSL4 as a potential target and biomarker for anticancer: from molecular mechanisms to clinical therapeutics[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 949863. DOI: 10.3389/fphar.2022.949863.
- [18] Lin J, Zhang P, Liu W, et al. A positive feedback loop between ZEB2 and ACSL4 regulates lipid metabolism to promote breast cancer metastasis[J]. Elife, 2023, 12: RP87510. DOI: 10.7554/eLife.87510.
- [19] Ding K, Liu C, Li L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism[J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(21): 2521-2537. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002533.
- [20] Cui J, Wang Y, Tian X, et al. LPCAT3 is transcriptionally regulated by YAP/ZEB/EP300 and collaborates with ACSL4 and YAP to determine ferroptosis sensitivity[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 39(7-9): 491-511. DOI: 10.1089/ars.2023.0237.
- [21] Furuya S, Fukuwatari T. Physiological functions of proteinogenic amino acid[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2022, 68 (Supplement): S28-S30. DOI: 10.3177/jnsv.68.S28.
- [22] Ran S, Gao X, Ma M, et al. NaAsO₂ decreases GSH synthesis by inhibiting GCLC and induces apoptosis through Hela cell mitochondrial damage, mediating the activation of the NF- κ B/miR-21 signaling pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 234: 113380. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113380.
- [23] Gao M, Yi J, Zhu J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. Mol Cell, 2019, 73(2): 354-363. e3. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.042.
- [24] 刘汝雄, 杨万镇, 涂杰, 等. 铁死亡调控蛋白 GPX4 的小分子抑制剂研究进展[J]. 药学实践与服务, 2024, 42(9): 375-378. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312075. Liu RX, Yang WZ, Tu J, et al. Research progress on small-molecule inhibitors of ferroptosis regulatory protein GPX4[J]. J Pharm Service, 2024, 42(9): 375-378. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312075.
- [25] Scheerer P, Borchert A, Krauss N, et al. Structural basis for catalytic activity and enzyme polymerization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase-4 (GPx4)[J]. Biochemistry, 2007, 46(31): 9041-9049. DOI: 10.1021/bi700840d.
- [26] Savaskan NE, Ufer C, Kühn H, et al. Molecular biology of glutathione peroxidase 4: from genomic structure to developmental expression and neural function[J]. Biol Chem, 2007, 388(10): 1007-1017. DOI: 10.1515/BC.2007.126.
- [27] Xie Y, Kang R, Klionsky DJ, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. Autophagy, 2023, 19(10): 2621-2638. DOI: 10.1080/15548627.2023.2218764.
- [28] Zhou M, Geathers JS, Grillo SL, et al. Role of epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelium dysfunction[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 501. DOI: 10.3389/fcell.2020.00501.
- [29] 王海青, 牛国桢, 张晓波, 等. RPE 细胞的正常功能及其在眼科疾病中的作用[J]. 生命科学, 2013, 25(09): 878-885. DOI: 10.



- 13376/j. cbbs/2013. 09. 006.
- Wang HQ, Niu GZ, Zhang XB, et al. The normal functions of RPE cell and its roles in eye disease [J]. Chin Bull Life Sci, 2013, 25(09): 878-885. DOI: 10.13376/j. cbbs/2013. 09. 006.
- [30] Singh MK, Singh L, Atilano S, et al. Retinal pigment epithelium and monocytes' mitochondrial control of ferroptosis and its relevance to age-related macular degeneration [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(7): 9306-9323. DOI: 10.1007/s12035-025-04832-6.
- [31] Rogers BS, Symons RC, Komeima K, et al. Differential sensitivity of cones to iron-mediated oxidative damage [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(1): 438-445. DOI: 10.1167/iov.06-0528.
- [32] Lee JJ, Ishihara K, Notomi S, et al. Lysosome-associated membrane protein-2 deficiency increases the risk of reactive oxygen species-induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(2): 414-419. DOI: 10.1016/j. bbr. 2019. 10. 138.
- [33] Qiu Y, Cao Y, Cao W, et al. The application of ferroptosis in diseases [J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 104919. DOI: 10.1016/j. phrs. 2020. 104919.
- [34] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(11-12): 2195-2209. DOI: 10.1007/s00018-016-2194-1.
- [35] Deng Y, Qiao L, Du M, et al. Age-related macular degeneration: epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy [J]. Genes Dis, 2022, 9(1): 62-79. DOI: 10.1016/j. gendis. 2021. 02. 009.
- [36] Nashine S. Potential therapeutic candidates for age-related macular degeneration (AMD) [J]. Cells, 2021, 10(9): 2483. DOI: 10.3390/cells10092483.
- [37] Markowitz SN, Devenyi RG, Munk MR, et al. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration [J]. Retina, 2020, 40(8): 1471-1482. DOI: 10.1097/IAE. 0000000000002632.
- [38] Bandello F, Sacconi R, Querques L, et al. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: a review [J]. F1000Res, 2017, 6: 245. DOI: 10.12688/f1000research.10664.1.
- [39] Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to anti-VEGF therapy in neovascular AMD: exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 82: 100906. DOI: 10.1016/j. pretyeres. 2020. 100906.
- [40] Chen H, Lukas TJ, Du N, et al. Dysfunction of the retinal pigment epithelium with age: increased iron decreases phagocytosis and lysosomal activity [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(4): 1895-1902. DOI: 10.1167/iov.08-2850.
- [41] Totsuka K, Ueta T, Uchida T, et al. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells [J]. Exp Eye Res, 2019, 181: 316-324. DOI: 10.1016/j. exer. 2018. 08. 019.
- [42] Zhao X, Gao M, Liang J, et al. SLC7A11 reduces laser-induced choroidal neovascularization by inhibiting RPE ferroptosis and VEGF production [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 639851. DOI: 10.3389/fcell. 2021. 639851.
- [43] Wu P, Zhao L, Du Y, et al. Melatonin protects retinal pigment epithelium cells against ferroptosis in AMD via the PI3K/AKT/MDM2/P53 pathway [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1543575. DOI: 10.3389/fphar. 2025. 1543575.
- [44] Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy [J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(8): 1322-1325. DOI: 10.1111/jdi. 13480.
- [45] Sun WJ, An XD, Zhang YH, et al. The ideal treatment timing for diabetic retinopathy: the molecular pathological mechanisms underlying early-stage diabetic retinopathy are a matter of concern [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1270145. DOI: 10.3389/fendo. 2023. 1270145.
- [46] Zhang C, Gu L, Xie H, et al. Glucose transport, transporters and metabolism in diabetic retinopathy [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(3): 166995. DOI: 10.1016/j. bbadis. 2023. 166995.
- [47] Lepre CC, Russo M, Trotta MC, et al. Inhibition of galectins and the P2X7 purinergic receptor as a therapeutic approach in the neurovascular inflammation of diabetic retinopathy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9721. DOI: 10.3390/ijms24119721.
- [48] Gao S, Zhang Y, Zhang M. Targeting novel regulated cell death: pyroptosis, necroptosis, and ferroptosis in diabetic retinopathy [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 932886. DOI: 10.3389/fcell. 2022. 932886.
- [49] 于欣悦, 张晓敏, 李筱荣. 视网膜细胞死亡方式在糖尿病视网膜病变中的研究现状 [J]. 中华实验眼科杂志, 2025, 43(11): 1076-1080. DOI: 10.3760/cma. j. cn115989-20211109-00615.
- Yu XY, Zhang XM, Li XR. Research progress on retinal cell death modes in diabetic retinopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(11): 1076-1080. DOI: 10.3760/cma. j. cn115989-20211109-00615.
- [50] Singh LP, Yumnamcha T, Devi TS. Mitophagy, ferritinophagy and ferroptosis in retinal pigment epithelial cells under high glucose conditions: implications for diabetic retinopathy and age-related retinal diseases [J]. JOJ Ophthalmol, 2021, 8(5): 77-85.
- [51] Liu C, Sun W, Zhu T, et al. Glia maturation factor- β induces ferroptosis by impairing chaperone-mediated autophagic degradation of ACSL4 in early diabetic retinopathy [J]. Redox Biol, 2022, 52: 102292. DOI: 10.1016/j. redox. 2022. 102292.
- [52] Niu R, Wang J, Pan X, et al. Curcumin inhibits ferroptosis-mediated vascular occlusion by regulating the CXCL10/CXCR3 axis in retinopathy of prematurity [J]. Mol Med, 2025, 31(1): 113. DOI: 10.1186/s10020-025-01161-1.
- [53] Liu CQ, Liu XY, Ouyang PW, et al. Ferrostatin-1 attenuates pathological angiogenesis in oxygen-induced retinopathy via inhibition of ferroptosis [J]. Exp Eye Res, 2023, 226: 109347. DOI: 10.1016/j. exer. 2022. 109347.
- [54] Gao AY, Link PA, Bakri SJ, et al. Dopamine receptor signaling regulates fibrotic activation of retinal pigmented epithelial cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323(1): C116-C124. DOI: 10.1152/ajpcell. 00468. 2021.
- [55] Sun L, Dong H, Zhang W, et al. Lipid peroxidation, GSH depletion, and SLC7A11 inhibition are common causes of EMT and ferroptosis in A549 cells, but different in specific mechanisms [J]. DNA Cell Biol, 2021, 40(2): 172-183. DOI: 10.1089/dna. 2020. 5730.
- [56] Yan Y, Cai J, Huang Z, et al. A novel ferroptosis-related prognostic signature reveals macrophage infiltration and EMT status in bladder cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 712230. DOI: 10.3389/fcell. 2021. 712230.
- [57] Liu Z, Wang J, Li S, et al. Prognostic prediction and immune infiltration analysis based on ferroptosis and EMT state in hepatocellular carcinoma [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1076045. DOI: 10.3389/fimmu. 2022. 1076045.
- [58] Zhang H, Chen N, Ding C, et al. Ferroptosis and EMT resistance in cancer: a comprehensive review of the interplay [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1344290. DOI: 10.3389/fonc. 2024. 1344290.
- [59] 刘宇轩, 夏清艳. 铁死亡在年龄相关性黄斑变性中的研究近况 [J]. 医学信息, 2024, 37(9): 173-178+183.
- Liu YX, Xia QY. Recent research on ferroptosis in age-related macular degeneration [J]. Medical Information, 2024, 37(9): 173-178+183.
- [60] Ye Z, Yan Y, Jin F, et al. Deferiprone protects photoreceptors by inhibiting ferroptosis after experimental retinal detachment [J]. Exp Eye Res, 2025, 250: 110156. DOI: 10.1016/j. exer. 2024. 110156.
- [61] Liu P, Feng Y, Li H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 25: 10. DOI: 10.1186/s11658-020-00205-0.
- [62] Yang B, Yang K, Chen Y, et al. Exposure of A2E to blue light promotes ferroptosis in the retinal pigment epithelium [J]. Cell Mol Biol Lett, 2025, 30(1): 22. DOI: 10.1186/s11658-025-00700-2.
- [63] Tang W, Guo J, Liu W, et al. Ferrostatin-1 attenuates ferroptosis and protects the retina against light-induced retinal degeneration [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 548: 27-34. DOI: 10.1016/j. bbr. 2021. 02. 055.
- [64] Wang K, Jiang L, Zhong Y, et al. Ferrostatin-1-loaded liposome for treatment of corneal alkali burn via targeting ferroptosis [J/OL]. Bioeng Transl Med, 2022, 7(2): e10276[2025-04-19]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/35600640/. DOI: 10.1002/btm2. 10276.
- [65] Lee JJ, Chang-Chien GP, Lin S, et al. 5-Lipoxygenase inhibition protects retinal pigment epithelium from sodium iodate-induced ferroptosis and prevents retinal degeneration [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1792894. DOI: 10.1155/2022/1792894.
- [66] Li Y, Feng D, Wang Z, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(11): 2284-2299. DOI: 10.1038/s41418-019-0299-4.

(收稿日期: 2025-05-20 修回日期: 2025-12-28)

(本文编辑: 张宇)

