

铁死亡在腹主动脉瘤中的研究进展

牛帅,吴学君

(山东第一医科大学附属省立医院血管外科, 山东 济南 250021)

摘要:腹主动脉瘤在老龄人群中发病率高、破裂风险大,是血管外科常见的危重急症,然而目前还缺少腹主动脉瘤有效的治疗药物或靶点。铁死亡是近几年新发现的一种可调控的细胞死亡方式,特点是依赖于铁离子和脂质过氧化物堆积。铁死亡广泛参与了心血管、肿瘤、神经系统等多种疾病的发生发展,本文回顾近5年铁死亡与腹主动脉瘤的相关研究进展,总结铁死亡的主要机制及其在腹主动脉瘤中的作用,发现铁死亡可能通过影响血管平滑肌细胞的衰老、死亡和表型转换等来参与腹主动脉瘤的进展,提出铁死亡有望成为腹主动脉瘤防治的新靶点。

关键词:铁死亡;腹主动脉瘤;血管平滑肌细胞;氧化

中图分类号:R543.1

文献标志码:A

Research progress of ferroptosis in abdominal aortic aneurysm

NIU Shuai, WU Xuejun

(Department of Vascular Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Abdominal aortic aneurysm is a common critical emergency in vascular surgery with a high incidence and a high risk of rupture in the elderly population. However, there is still a lack of effective therapeutic drugs or targets for abdominal aortic aneurysm. Ferroptosis is a newly discovered regulated cell death mode in recent years, characterized by its dependence on the accumulation of iron ions and lipid peroxides. Ferroptosis is widely involved in the development of cardiovascular, neoplastic, neurological and other diseases. This article summarizes the main mechanism of ferroptosis and its role in abdominal aortic aneurysm by reviewing the progress of research related to ferroptosis and abdominal aortic aneurysm in the past five years. Ferroptosis may be involved in the progression of abdominal aortic aneurysm by affecting the senescence, death and phenotype transition of vascular smooth muscle cells, suggesting that ferroptosis may be a new target for the prevention and treatment of abdominal aortic aneurysm.

Key words: Ferroptosis; Abdominal aortic aneurysm; Vascular smooth muscle cell; Oxidation

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)定义为腹主动脉局限性扩张 $>50\%$ 正常动脉直径或 $>30\text{ mm}$ 。超声筛查显示AAA在75~84岁男性中的患病率达12.5%,在75~84岁女性中的患病率为5.2%^[1]。当动脉瘤直径超过5 cm时瘤体破裂率达20%,严重威胁患者的生命,破裂腹主动脉瘤患者3个月内总死亡率高达85%~95%^[2]。然而,目前临床上AAA主要依靠手术治疗,缺少预防AAA发展和破裂的有效药物或治疗靶点。血管平

滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的表型转化、衰老和死亡是动脉壁退化的最主要特点,也是造成AAA形成的最主要原因。VSMC过度的凋亡一直被认为是AAA形成的重要因素,也有研究提出抑制细胞凋亡可以延缓AAA的发展,但凋亡本身对于血管的稳态有正面作用,因此凋亡的干预可能会带来一定不良反应^[3]。近年来关于细胞死亡的形式不断被细化,如细胞凋亡、坏死、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡等^[4]。Dixon等^[5]在2012年提出

铁死亡(ferroptosis)是不同于凋亡的一种依赖于铁离子和脂质过氧化物堆积的可调控的细胞死亡方式,本质是细胞内氧化还原失衡,细胞膜磷脂双分子层氧化损伤,膜结构和功能破坏,引起细胞死亡。铁死亡广泛参与肿瘤、神经、心血管等多种疾病^[6-8],本文总结铁死亡的主要机制及其在AAA中的作用,希望为AAA的预防和治疗提供新的研究方向。

1 铁死亡的主要机制

铁死亡的核心是依赖于细胞内铁离子和脂质过氧化物的堆积,具体是指细胞膜上含多不饱和

脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的磷脂(phospholipid, PL)被氧化形成磷脂过氧化物(PUFA-PL-OOH),破坏膜结构。形态学的典型表现为线粒体体积缩小,线粒体嵴减少或消失,线粒体膜增厚^[9]。生化表现为细胞内铁含量增加,氧化还原失衡,细胞膜脂质过氧化物堆积。铁死亡的机制(图1)主要包括依赖于谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和不依赖于GPX4的信号途径,这两条途径在细胞内发挥抵抗铁死亡的作用;另外还涉及脂质代谢途径,铁离子代谢途径以及能量代谢途径,这些途径的异常激活会诱导铁死亡。

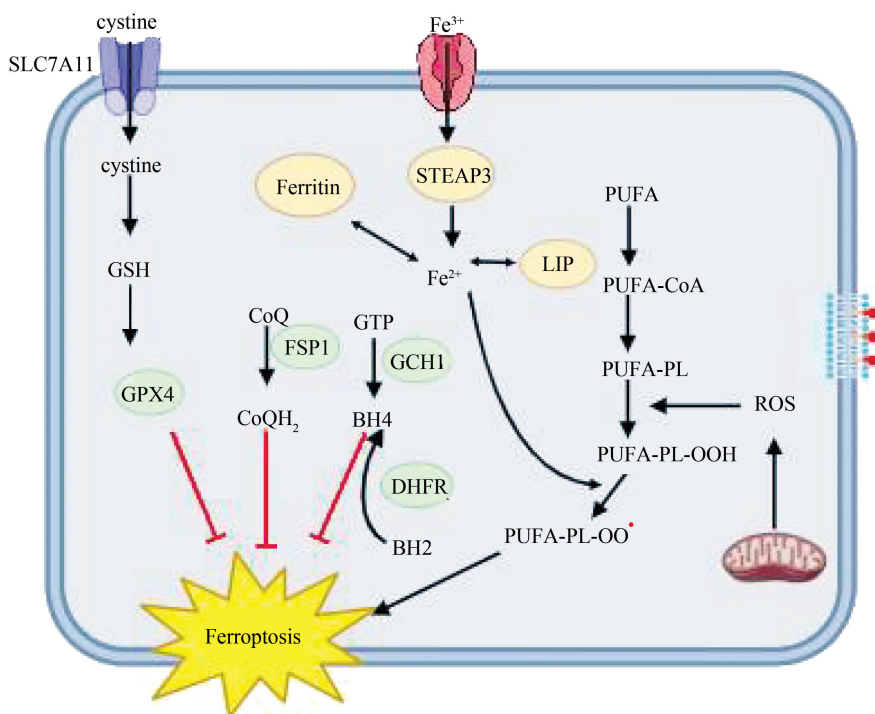


图1 铁死亡机制图

Figure 1 Diagram of ferroptosis mechanisms

1.1 SLC7A11-GSH-GPX4 途径

SLC7A11-GSH-GPX4 是铁死亡最早发现的通路,也是最主要的机制。Xc-转运体是细胞膜上胱氨酸/谷氨酸的转运通道,主要由溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和 SLC3A2 两个亚单位组成,轻链 SLC7A11 决定了转运体的活性,重链 SLC3A2 起到稳定的作用。胱氨酸通过 Xc-转运体进入细胞内并被还原成半胱氨酸,后者是合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)的重要底物。GPX4 将 GSH 氧化为氧化型谷胱甘肽同时将有毒性的脂质过氧化物(L-OOH)还原为无毒的醇(L-OH)。

抑制 SLC7A11-GSH-GPX4 途径会使 L-OOH

堆积进而引起铁死亡。埃拉斯汀(erastin)是 SLC7A11 的抑制剂,它通过抑制 SLC7A11 的活性减少细胞内 GSH 的合成^[10]。P53 基因可以通过抑制 SLC7A11 的表达来减少胱氨酸的转运,进而影响 GPX4 的活性,导致细胞内 L-OOH 的堆积和铁死亡^[11]。GPX4 是一种硒蛋白,补充硒可以促进 GPX4 的表达,增加细胞对铁死亡的抵抗力^[12]。

1.2 FSP1-CoQ10-NAD(P)H 途径

2019 年 Doll 团队^[13]和 Bersuker 团队^[14]同时发现细胞内存在另一种抵抗铁死亡的蛋白并将其命名为铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1),成果均发表在《Nature》。在此之前人们认为 FSP1 与细胞凋亡有关,因此又称线粒体

凋亡诱导因子 2 (apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2, AIFM2)。FSP1 利用 NAD(P)H 将辅酶 Q (coenzyme Q, CoQ) 还原为 CoQH₂, 后者是一种有效的自由基捕获抗氧化剂 (radical-trapping antioxidant, RTA), 可以清除细胞膜上的脂质过氧化物, 抵抗铁死亡。

1.3 GCH1-BH4-DHFR 途径

GCH1-BH4-DHFR 是细胞内另一条不依赖 GPX4 的信号途径, 其中四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH₄) 作为细胞膜上的一种 RTA, 可以直接清除某些特定的 PUFA-PL-OOH, 另外 BH₄ 也参与 CoQH₂ 的合成间接清除 PUFA-PL-OOH。鸟苷三磷酸环水解酶 (GTP cyclohydrolase-1, GCH1) 是 BH₄ 生成的限速酶, 过表达 GCH1 或补充 BH₄ 可以抑制铁死亡。BH₄ 捕获自由基后会被氧化成二氢生物喋呤 (dihydrobiopterin, BH₂), 二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR) 可以将 BH₂ 还原为 BH₄ 循环利用, 抑制 DHFR 同样会增加铁死亡的敏感性^[15-16]。

1.4 脂质代谢与铁死亡

细胞内游离的 PUFA 如花生四烯酸和肾上腺酸在酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 的催化下形成 PUFA-CoA, 溶血卵磷脂酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 再将 PUFA-CoA 转移至细胞膜与磷脂结合形成 PUFA-PL。细胞膜上的 PUFA-PL 由于含有双烯丙基十分容易被氧化形成 PUFA-PL-OOH, PUFA-PL 的氧化有酶促反应和非酶促反应两条途径。脂氧合酶 (lipoxygenases, LOXs) 是一种含非血红素铁的酶, 可以直接将细胞膜上的 PUFA-PL 氧化, 也有研究提出细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR) 和 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidases, NOXs) 也参与了 PUFA 的氧化。非酶促反应则是依赖于铁离子介导的自由基连锁反应 (自氧化)^[17-18]。通过抑制脂质代谢通路上的 ACSL4、LPCAT3、LOXs 或 POR, 可以减少细胞膜上磷脂过氧化物的形成, 从而抑制铁死亡^[19]。

1.5 铁代谢与铁死亡

无论是酶促反应还是非酶促反应, PUFA-PL 的氧化均离不开铁离子的存在, 因此铁死亡的核心是依赖于铁离子的脂质过氧化物形成。血液循环中的铁离子以 Fe³⁺ 的形式与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合, 通过细胞膜上转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 的内吞作用进入细胞内, 在内吞

体中 Fe³⁺ 被金属还原酶前列腺六次跨膜蛋白 3 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3) 还原为 Fe²⁺, Fe²⁺ 随后被释放到细胞质内, 形成游离铁池 (labile iron pool, LIP) 或与铁蛋白结合, LIP 增多会引起铁死亡。铁蛋白是由轻链和重链组成的球形蛋白, 其中重链具有亚铁离子氧化酶的作用, 可以将 Fe²⁺ 氧化为 Fe³⁺ 并与其结合, 避免游离的 Fe²⁺ 产生自由基。核受体辅激活蛋白 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 可引起铁蛋白自噬, 释放大量游离铁^[20]。细胞质内 Fe²⁺ 通过铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 运出细胞, 从而实现细胞内外铁离子的稳态。因此, 影响细胞内铁离子转入、转出、储存的每一个环节都会改变铁死亡的敏感性。

1.6 线粒体与铁死亡

线粒体是细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生的最主要细胞器, 能促进脂质过氧化物的形成, 作用于线粒体的 ROS 清除剂 Mitoquinone 可以抵抗抑制 GPX4 引起的铁死亡^[21]。其次, 线粒体产生大量 ATP, 能量应激 (例如糖饥饿) 可以激活腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK), 进而抑制 PUFA 的合成和铁死亡^[22]。另外, 线粒体也是细胞代谢的中心, 三羧酸循环以及许多与三羧酸循环有关的代谢反应均与铁死亡有关, 如谷氨酰胺的降解, 研究发现谷氨酰胺分解产物 α 酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α KG) 可以促进铁死亡, 而抑制 α KG 脱氢酶复合物会抑制铁死亡^[23-24]。

1.7 铁死亡的诱导剂与抑制剂

铁死亡的诱导剂 (ferroptosis inducers, FINs) 可以分为四类^[18], 第一类的作用靶点是 SLC7A11, 通过抑制 SLC7A11 的活性使细胞内半胱氨酸减少, 从而减少 GSH 的合成, 如 erastin 及其衍生物, 柳氮磺吡啶, 索拉非尼。第二类的作用机制是直接抑制 GPX4, 如 1S, 3R-RSL3, RSL3 可以与 GPX4 共价结合抑制 GPX4 的活性。第三类的作用机制是间接抑制 GPX4 或减少 CoQ, 如 FIN56。第四类的作用机制是增加细胞内游离铁含量或加强铁离子的氧化作用, 如 FINO2。抑制铁死亡的机制或药物主要包括: 抑制脂质代谢通路的关键分子如 ACSL4 和 LPCAT3; 抑制细胞内铁离子含量, 如铁离子螯合剂 (deferoxamine, DFO); 清除细胞膜上的脂质过氧化物, 如非罗司他丁-1 (ferrostatins, Fer-1), 利普司他丁-1 (lipoxstatins, Lip-1) 和维生素 E。

2 铁死亡与腹主动脉瘤

铁离子过载和脂质过氧化物堆积是铁死亡的两

大特点,早期研究发现人体和动物模型中 AAA 壁组织中的铁离子和氧化应激水平均高于正常动脉组织^[25-26]。随着铁死亡的提出,越来越多的证据支持铁死亡参与了 AAA 的病理生理机制。

2.1 铁死亡与 VSMC

动脉中膜层 VSMC 减少是动脉瘤形成的主要组织学特点, Sun 等^[27] 发现过表达平滑肌细胞 GPX4 可以抑制 VSMC 衰老,延缓血管老化,抑制动脉瘤的形成,机制上过表达 GPX4 可以促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 核质之间的运动,阻碍 NCOA4 与铁蛋白的结合,进而抑制铁蛋白自噬。主动脉瘤具有遗传倾向,如 Marfan 综合征、Loeys-Dietz 综合征和 Ehlers-Danlos 综合征,最近研究还发现与硒蛋白合成相关的硒代半胱氨酸插入序列结合蛋白 2 (selenocysteine insertion sequence binding protein 2, SECISBP2) 基因突变可导致 GPX4 失活,引起血管中膜 VSMC 数量减少和囊性坏死,主动脉直径增宽^[28]。

除了 VSMC 数量减少,VSMC 表型转化也是动脉瘤形成的另一个特点,正常动脉组织中 VSMC 表现为一种相对静止的收缩表型,而当 VSMC 受到刺激时会向一种高增殖、高迁移和高分泌的分泌表型转换,常见于动脉硬化、动脉瘤、内膜增生等。关于细胞死亡是如何参与 VSMC 表型转换的认识还不够充分,以往有学者提出凋亡可能参与其中^[29]。Ji 等^[30] 发现分泌型的 VSMC 细胞内存在一种铁死亡应激,与 VSMC 去分化有关,通过过表达 GPX4 抑制铁死亡,可以促进 VSMC 向收缩表型转换。Zhang 等^[31] 也在相似的动物模型中发现,铁死亡诱导剂 RSL3 能够促进 VSMC 向分泌表型转换,相反铁死亡抑制剂 Fer-1 可以促进 VSMC 向收缩表型转换,这说明铁死亡与 VSMC 表型密切相关。另外铁死亡可以引起炎症因子释放,炎症反应可以加重细胞铁死亡,两者之间存在正反馈,抑制铁死亡可以减轻血管的炎症反应^[32]。

2.2 铁死亡与血管内皮细胞

血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 功能受损后可出现一氧化氮生物利用度降低,进一步表达多种炎症因子以及破坏内皮屏障,这些均是加速 AAA 进展的危险因素。Bai 等^[33] 发现氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 可以诱导 VEC 发生铁死亡, Fer-1 和 DFO 可以缓解 ox-LDL 对 VEC 的杀伤作用,抑制血管内皮生长因子、细胞间黏附因子和血管细胞黏附因子

的释放,上调内皮型一氧化氮合酶的表达,改善内皮功能。Li 等^[34] 报道内皮祖细胞来源的 miR-199a-3p 能够促进 SLC7A11 和 GPX4 的表达,抑制主动脉内皮细胞脂质过氧化损伤,减轻炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的释放。除了 SLC7A11/GPX4 途径,细胞内铁离子过载也会诱导 VEC 铁死亡,电离辐射会激活 p38/NCOA4 介导的铁蛋白自噬,引起 VEC 游离铁增加,加重细胞氧化损伤,导致 VEC 铁死亡^[35]。在大鼠股静脉血栓模型中, TFR1 表达量高于正常静脉组织,抑制内皮细胞 TFR1 表达量可以缓解细胞内铁过载和氧化应激,减少血栓负荷^[36]。可见铁死亡在血管内皮损伤中起到了一定作用,但目前大多局限在动脉粥样硬化模型,其在 AAA 中的作用有待进一步研究。

2.3 铁死亡是腹主动脉瘤的潜在靶点

许多动物实验证明铁死亡特异的诱导剂和抑制剂可以影响 AAA 的进展。在小鼠 AAA 模型中, Fer-1 可以缓解血管紧张素 II 诱导的主动脉扩张,相反, RSL3 可以进一步加重主动脉扩张程度^[37]。在小鼠动脉硬化模型中, Lip-1 可以抑制主动脉平滑肌细胞衰老,延缓主动脉重塑和硬化, RSL3 在低剂量时虽然不会引起 VSMC 死亡但会激活细胞铁死亡信号,引起 VSMC 衰老相关蛋白表达升高,增加腹主动脉扩张率^[27]。Schoenmakers 等^[28] 发现硒蛋白缺陷的斑马鱼主动脉显著扩张,原因是 GPX4 功能受限,将这种斑马鱼暴露于 H₂O₂ 或 erastin 中会进一步加重主动脉扩张程度,然而 DFO 可以抑制主动脉的扩张。这些基础实验表明铁死亡可能是 AAA 的潜在治疗靶点,铁死亡的靶向抑制剂具有一定的临床转化价值。

3 小 结

铁死亡概念的提出已有 10 余年,随着机制的研究不断深入,越来越多的研究证明铁死亡参与了多种疾病的进展,如肿瘤、神经退行性变、缺血再灌注等,其在 AAA 中的作用是一个全新的方向。虽然目前有多项研究提出铁死亡与 VSMC 的衰老、死亡和表型转换相关,也参与了 VEC 的损伤,但仍然缺少直接的证据支持铁死亡在 AAA 中的关键性作用,这需要后续更多的动物实验在基因层面直接证明通过抑制铁死亡可以延缓 AAA 的进展。总体来说,目前的证据支持铁死亡有望成为 AAA 防治的新靶点。

参考文献:

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 腹主动脉瘤诊断和治疗中国专家共识(2022版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(4): 380-387.
Society for Vascular Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of abdominal aortic aneurysm (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2022, 42(4): 380-387.
- [2] 种振岳, 王默, 高斌斌, 等. 腹主动脉瘤破裂的外科急救(附19例报告)[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(8): 111-112, 116.
ZHONG Zhenyue, WANG Mo, GAO Binbin, et al. Experience of emergency surgery on ruptured abdominal aortic aneurysm(a report of 19 cases)[J]. Journal of Shandong University(Health Sciences), 2010, 48(8): 111-112, 116.
- [3] Lu HC, Du W, Ren L, et al. Vascular smooth muscle cells in aortic aneurysm: from genetics to mechanisms[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(24): e023601. doi: 10.1161/JAHA.121.023601.
- [4] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [6] Wu XG, Li Y, Zhang SC, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3052-3059.
- [7] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5): 280-296.
- [8] Ding XS, Gao L, Han Z, et al. Ferroptosis in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. Ageing Res Rev, 2023, 91: 102077. doi:10.1016/j.arr.2023.102077.
- [9] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285.
- [10] Feng HZ, Stockwell BR. Unsolved mysteries: how does lipid peroxidation cause ferroptosis? [J]. PLoS Biol, 2018, 16(5): e2006203. doi: 10.1371/journal.pbio.2006203.
- [11] Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62.
- [12] Conrad M, Proneth B. Selenium: tracing another essential element of ferroptotic cell death[J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(4): 409-419.
- [13] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. Nature, 2019, 575(7784): 693-698.
- [14] Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 688-692.
- [15] Soula M, Weber RA, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers[J]. Nat Chem Biol, 2020, 16(12): 1351-1360.
- [16] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling[J]. ACS Cent Sci, 2020, 6(1): 41-53.
- [17] Yin HY, Xu LB, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis[J]. Chem Rev, 2011, 111(10): 5944-5972.
- [18] Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(12): 1137-1147.
- [19] Kagan VE, Mao GW, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 81-90.
- [20] Gao MH, Monian P, Pan QH, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [21] Jelinek A, Heyder L, Daude M, et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 117: 45-57. doi: 10.1016/j.free-radbiomed.2018.01.019.
- [22] Lee H, Zandkarimi F, Zhang YL, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(2): 225-234.
- [23] Gao MH, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. Mol Cell, 2015, 59(2): 298-308.
- [24] Shin D, Lee J, You JH, et al. Dihydroliipoamide dehydrogenase regulates cystine deprivation-induced ferroptosis in head and neck cancer[J]. Redox Biol, 2020, 30: 101418. doi:10.1016/j.redox.2019.101418.
- [25] Sawada H, Hao H, Naito Y, et al. Aortic iron overload with oxidative stress and inflammation in human and murine abdominal aortic aneurysm[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(6): 1507-1514.
- [26] Delbosc S, Diallo D, Dejouvencel T, et al. Impaired high-density lipoprotein anti-oxidant capacity in human abdominal aortic aneurysm[J]. Cardiovasc Res, 2013, 100(2): 307-315.

- [27] Sun DY, Wu WB, Wu JJ, et al. Pro-ferroptotic signaling promotes arterial aging via vascular smooth muscle cell senescence[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1429. doi:10.1038/S41467-024-45823-w.
- [28] Schoenmakers E, Marelli F, Jørgensen HF, et al. Sele-noprotein deficiency disorder predisposes to aortic aneu-rysm formation[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7994. doi:10.1038/S41467-023-43851-6.
- [29] Colie S, Pecher C, Girolami JP, et al. Modulation by bradykinin and nitric oxide of angiotensin II-induced apoptosis in a vascular smooth muscle cell phenotype [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(2): 231-236.
- [30] Ji QX, Zeng FY, Zhou J, et al. Ferroptotic stress facilitates smooth muscle cell dedifferentiation in arterial remodelling by disrupting mitochondrial homeostasis [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 457-474.
- [31] Zhang SC, Bei YR, Huang YL, et al. Induction of fer-roptosis promotes vascular smooth muscle cell phenotypic switching and aggravates neointimal hyperplasia in mice [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 121. doi: 10.1186/S10020-022-00549-7.
- [32] Chen Y, Yi X, Huo B, et al. BRD4770 functions as a novel ferroptosis inhibitor to protect against aortic dissec-tion[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106122. doi:10.1016/j.phrs.2022.106122.
- [33] Bai T, Li MX, Liu YF, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxi-dation and endothelial dysfunction in mouse aortic endo-thelial cell [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 92-102. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.026.
- [34] Li L, Wang HN, Zhang J, et al. Effect of endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles on endothe-lial cell ferroptosis and atherosclerotic vascular endothelial injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 235. doi: 10.1038/S41420-021-00610-0.
- [35] Wu ZN, Chen TW, Qian YX, et al. High-dose ionizing radiation accelerates atherosclerotic plaque progression by regulating P38/NCOA4-mediated ferritinophagy/ferrop-tosis of endothelial cells [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(1): 223-236.
- [36] Ma HT, Huang YT, Tian WR, et al. Endothelial trans-ferrin receptor 1 contributes to thrombogenesis through cascade ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103041. doi:10.1016/j.redox.2024.103041.
- [37] He X, Xiong YC, Liu Y, et al. Ferrostatin-1 inhibits ferroptosis of vascular smooth muscle cells and alleviates abdominal aortic aneurysm formation through activating the SLC7A11/GPX4 axis[J]. *FASEB J*, 2024, 38(2): e23401. doi:10.1096/fj.202300198RRR.

(编辑:房红娟)