

铁死亡与年龄相关性白内障的研究新进展

汪盛, 黄旭东

山东第二医科大学 临床医学院, 山东 潍坊 261053

摘要:铁死亡是一种铁依赖性的、以胞内活性氧和脂质过氧化物堆积为主要特征的新型细胞死亡方式。近年来,如何通过调节细胞铁死亡来预防相关疾病的发生和发展,已成为病原学研究和治疗的热点和焦点。白内障作为全球第一大致盲性眼病,在最新的研究中发现年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)可被铁死亡诱导剂和抑制剂所影响,这表明铁死亡似乎存在于 ARC 的发生发展过程中,因此探讨铁死亡在 ARC 中的功能变化和具体的分子机制具有深刻的研究价值。本文着重总结了铁死亡研究的最新进展及其在 ARC 相关领域的发现,旨在为进一步了解其发病机制和提出治疗 ARC 的新靶点提供参考。

关键词:铁死亡;年龄相关性白内障;晶状体上皮细胞;自由基;铁死亡抑制剂;铁死亡诱导剂

中图分类号:R776.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)05-0161-08

引用格式:汪盛,黄旭东. 铁死亡与年龄相关性白内障的研究新进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 39(5):161-168.
WANG Sheng, HUANG Xudong. Recent advancements in the research on ferroptosis and age-related cataracts[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(5):161-168.

Recent advancements in the research on ferroptosis and age-related cataracts

WANG Sheng, HUANG Xudong

School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong, China

Abstract: Ferroptosis is a form of iron-dependent cell death characterized by intracellular reactive oxygen species and lipid peroxide accumulation. In recent years, preventing the occurrence and development of related diseases by regulating cellular ferroptosis has become a focal point in pathogenic research and treatment. As the leading cause of blindness globally, cataracts, particularly age-related cataracts (ARC), can be influenced by inducers and inhibitors of ferroptosis. This suggests that ferroptosis is involved in ARC development; therefore, studying the functional changes and specific molecular mechanisms of ferroptosis in ARC has significant research value. This review discusses the latest progress in the study of ferroptosis and its findings in relation to ARC, thus providing a reference for further understanding its pathogenesis and proposing novel targets for the treatment of ARC.

Key words: Ferroptosis; Age-related cataract; Lens epithelial cells; Free radicals; Ferroptosis inhibitors; Ferroptosis inducers

铁死亡通常由 XC--GSH-GPX4 通路、铁代谢途径、脂质过氧化途径、p53 途径等多种机制触发^[1]。这一过程与许多疾病的病理生理过程紧密关联,如肿瘤、神经系统疾病、缺血再灌注损伤、肾损伤以及血液疾病等。而针对铁死亡相关机制的研究在这些疾病的治疗中也取得了重要的突破,表明铁死亡在靶向预防和治疗相关疾病方面具有巨大的应用潜力^[2]。

近些年发现在年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)中存在着自由基的生成增加、脂质过氧化过程加剧^[3]、细胞内还原性铁积累^[4]这些因素都与铁死亡的发生密切相关;且在最新研究中发现大鼠晶状体上皮细胞对铁死亡诱导剂 Erastin 和 RSL3 高度敏感以及铁死亡抑制剂褪黑素可延缓

ARC 的发展^[5-6],因此了解铁死亡在 ARC 中的相关机制和功能变化,进而通过调节铁死亡通路实现对白内障的干预和治疗成为相关领域的研究热点。

1 铁死亡的概述及其特点

铁死亡最初发现于 1980 年,直到 2012 年 Dixon 等^[7]将此新死亡方式正式命名为“铁死亡”。最新研究表明^[8],铁死亡中过量的二价铁离子在细胞内会引发脂肪酸过度氧化现象,此外,铁离子过载还会导致线粒体的氧化磷酸化异常,使其不仅产生 ATP,还会增加活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的释放,当 ROS 超过机体抗氧化水平时,会氧化不饱和脂肪酸,释放大量脂质过氧化物,进而破坏细胞的结构和功能,导致细胞损伤和死亡。

铁死亡与传统细胞坏死和凋亡等死亡方式相比不仅机制不同,形态学也有所不同,相比于传统细胞死亡方式中出现的吞噬小体等形态学改变,铁死亡表现出不同的特征,例如,线粒体会出现体积缩小、双层膜密度增加,嵴的数量减少甚至消失,外壳破碎,而核的尺寸保持一致,没有染色体的聚集,这些特征与传统死亡方式明显不同^[9],但是目前并未发现其特征性形态学改变。此外,铁死亡过程不会受到细胞凋亡或坏死的抑制剂、诱导剂的影响^[1]。已有研究表明,铁死亡表现出铁积累、谷胱甘肽耗竭、NADPH 氧化增加、脂质过氧化以及释放花生四烯酸等生化特征,其中铁积累和脂质过氧化被认为是铁死亡的两个关键信号^[7]。

1.1 铁死亡的机制

1.1.1 XC--GSH-GPX4 通路

XC-系统是细胞中普遍存在的一种胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白,位于磷脂双分子层中。它是由一个重链亚基(SLC7A11)和一个轻链亚基(SLC3A2)构成的异二聚体^[10],在细胞的抗氧化系统中发挥重要作用,尤其是在推动半胱氨酸和谷氨酸的交换转运过程中^[11]。半胱氨酸和谷氨酸经由 XC-系统在细胞内外以 1:1 的比例互换^[7],一旦半胱氨酸进入细胞,它将被还原并参与还原性谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)的合成过程。作为细胞内的主要抗氧化剂,GSH 能够清除自由基,并具有对抗衰老和氧化的功能,其含有活性的巯基(-SH),在谷胱甘肽过氧化物酶的作用下,能够减少 ROS 的积累,从而构成了清除氧自由基的主要防御机制^[12]。某些研究表明,XC-系统活性的减弱会导致谷胱甘肽含量下降,这可能削弱细胞的抗氧化能力,进而增加 ROS 积累的可能性,最终可能促使氧化损伤和铁死亡的发生^[12-13]。

谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的主要作用是通过诱导脂质过氧化物的产生来引发铁死亡。GSH 在该过程中扮演着重要的角色,作为 GPX4 的有效还原剂和辅助因子,它有助于促进 GPX4 介导的毒性磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxides, PLOOHs)的还原,并生成相应的醇^[14]。研究指出,PLOOHs 是一种基于活性氧形式的脂质,GPX4 是其主要的中和酶,因此,Erastin/RSL3 诱导的铁死亡一般途径即通过使 GPX4 失活,从而引起内源性抗氧化反应^[15-16],这导致 PLOOHs 的积累,对细胞膜造成快速且无法修复的损伤,进而降低细胞的抗氧化能力,累积 ROS,引发铁死亡。此外,Yang 等^[17]研究发现,GPX4 表达

下调的细胞对铁死亡更为敏感,而提高 GPX4 的表达则能抑制铁死亡,这些研究结果进一步证实了 GPX4 在铁死亡过程中的关键作用。

1.1.2 铁代谢途径

首先,非酶促的铁依赖性芬顿反应可能是铁死亡的关键驱动力。当 GPX4 被抑制时,PLOOHs 可以持续存在更长时间,激活芬顿反应以快速增加 PLOOHs 的数量。PLOOHs 可以与 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 发生反应,产生自由基,这被认为是铁死亡的标志^[18]。其次,细胞铁稳态的控制主要通过铁调节蛋白 IRP1 和 IRP2 进行^[19],它们参与细胞内的铁储存、释放以及输入和输出过程。大量研究已经证实,许多细胞可以通过改变内部的铁含量来调节对铁死亡的敏感性。例如,通过增加铁储存蛋白和铁蛋白的自噬降解,可以提高细胞内铁的可利用性,从而促进铁死亡^[20-21]。类似地,转铁蛋白及其受体可以通过将铁转运至细胞内部,进一步促进铁死亡^[22]。反之,增强细胞铁输出的机制已被证实可以使细胞对铁死亡更为敏感^[23-24]。此外,通过血红素加氧酶 1 介导的血红素降解释放铁,可以补充铁以加速 erastin 诱导的铁死亡^[25-26]。铁离子的蓄积会导致二价铁离子进行芬顿反应,即将大量电子转移到氧分子上,使 Fe^{2+} 被铁蛋白氧化为 Fe^{3+} ,从而产生羟基自由基^[27],进一步损害细胞蛋白质、DNA 以及其他重要的生物分子。因此,调节铁代谢和铁自噬以调控铁死亡将会成为未来的研究重点。

1.1.3 脂质过氧化过程

无限制的脂质过氧化是铁死亡的重要标志^[28],其中,脂质代谢和脂质过氧化物的产生及积累在脂质代谢途径中起到关键作用。脂质氧化应激及其引发的膜损伤是执行铁死亡的关键步骤,尤其是多聚不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的氧化应激。所产生的游离 PUFAs 是合成脂质信号转导介质的底物^[29],可以显著地促进脂质过氧化物的产生,从而引发铁死亡^[30-31],双烯丙基氢原子的存在使得多不饱和脂肪酸具备了提取的优势^[31]。这些脂肪酸在酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-coA synth-etase long-chain family member 4, ACSL4)的作用下发生脂肪酸活化,并进一步发生酯化^[32],这种反应过程可以通过脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)和 GPX4 的协同调控来实现,在 LOXs 中,15-LOX 发挥最大作用,它可以通过与磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (phosphatidylethanolamine-binding protein 1, PEBP1)形成 LOX/PEBP1 复合物^[33],从而识别不饱和脂肪酸,并完成氧化反应^[2]。

通过这个过程,产生的脂质过氧化物可以通过分解释放大量的 ROS,从而促进细胞铁死亡。

1.1.4 P53 途径

P53 基因是一个重要的抑癌基因。最近, Jiang 等^[34]发现在使用 ROS 处理时,具有沉默 P53 基因的 H1299 细胞活性保持稳定;但是,一旦 P53 被激活,90%的细胞在接受 ROS 处理后死亡,这一发现暗示了 P53 的激活可能导致这些细胞的抗氧化能力下降;使用铁死亡抑制剂治疗后,细胞死亡率明显降低,这表明 P53 可能诱导铁死亡。进一步的研究发现,SLC7A11 是 P53 基因的新靶点,而 XC-系统是由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成的异二聚体^[10],因此, P53 可以通过下调 SLC7A11 的表达来抑制 XC-系统吸收胱氨酸,从而显著降低依赖胱氨酸的谷胱甘肽过氧化物酶活性,使细胞抗氧化能力降低,这导致谷胱甘肽代谢加速,线粒体三羧酸循环增加,线粒体呼吸频率增加^[15],从而提升 ROS 含量,导致细胞发生铁死亡^[1]。此外, P53-SAT1-ALOX15 通路也参与调节铁死亡^[35],精胺 N1-乙酰转移酶 1 (spermidine N1-acetyltransferase 1, SAT1)是 P53 的转录靶点,也是多胺分解代谢中关键的限速酶;SAT1 的激活可能引发 ROS 引起的脂质过氧化和铁死亡,这与

花生四烯酸酯氧合酶 15 (arachidonate lipoxygenase, ALOX-15) 的表达水平密切相关^[11]。Tarangelo 等^[36]发现,稳定的野生型 P53 降低了 XC-系统的活性,同时也降低了一些细胞对铁死亡的敏感性。这些发现深入揭示了 P53 在铁死亡过程中的关键作用,但其具体调节机制仍待进一步研究。

1.1.5 其他途径

铁死亡的机制不仅包括上述几大途径(图 1),还存在其他的机制途径,如电压阴离子通道性途径^[37]、甲羟戊酸途径产生辅酶泛醌^[38];P62-Keap1-NRF232^[26]、ATG5-ATG7-NCOA433^[20]和谷氨酰胺代谢途径^[39],这些途径可以有效调节细胞内铁离子和 ROS 的形成,并在铁死亡中发挥调节作用。此外,细胞内的两个重要系统,CoQ10-FSP1 系统和 GCH1-BH4-DHFR 系统,可能也与铁死亡有重要的相关性,在 CoQ10-FSP1 系统中,铁死亡抑制蛋白 FSP1 利用 NADPH 还原泛醌,产生还原性泛醌以抑制脂质过氧化^[40-41]。在 GCH1-BH4-DHFR 系统中, GCH1 是四氢生物蝶呤 (BH4) 合成的限速酶,最新的研究表明 BH4 是一种抗氧化剂,能够防止脂质过氧化^[42]。目前关于铁死亡的研究正在不断深入,其相关机制也将越来越明确。

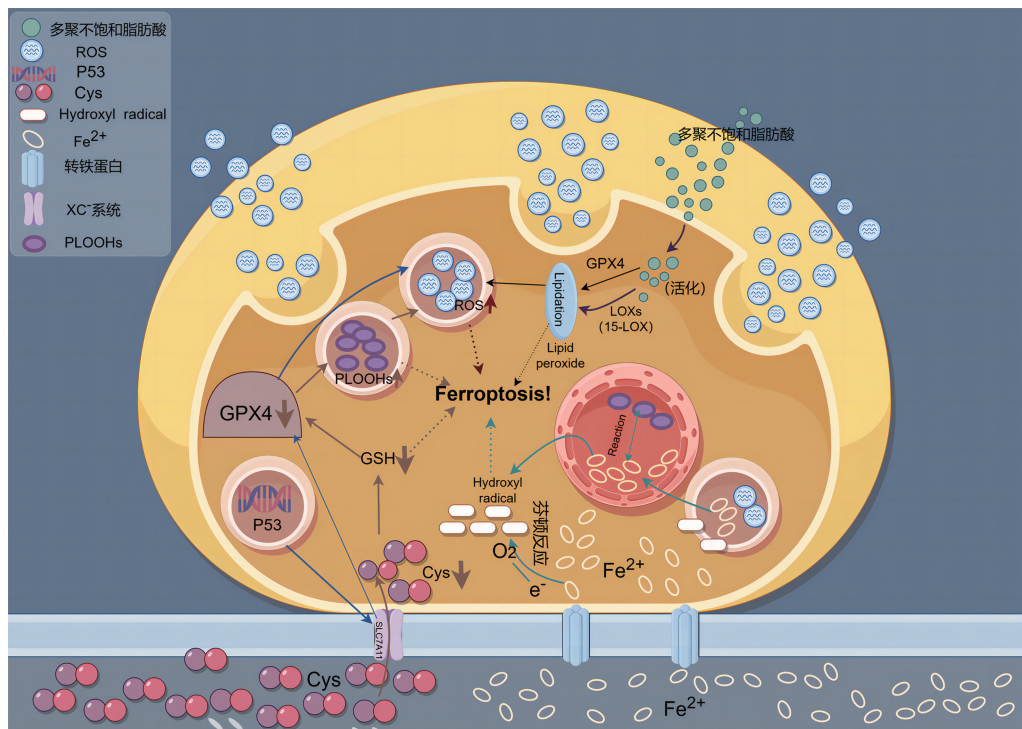


图 1 铁死亡主要机制通路

Figure 1 Primary mechanistic pathway of iron-dependent cell death

1.2 铁死亡的抑制剂和诱导剂

最近几年来,随着科研人员的不断研究,发现了越来越多能够抑制铁死亡的物质和促进铁死亡的物

质,见表 1,其中主要有两类小分子物质被用作诱导剂:第一类为能够抑制胱氨酸—谷氨酸转运体 (XC-) 的物质,主要包括柳氮磺胺吡啶、Erastin、丁

硫氨酸亚凤亚胺等,这类诱导剂主要抑制 XC-,它们能够明显降低细胞内 GSH 的水平,从而导致细胞内的氧化还原状态紊乱,引发铁死亡;第二类为 Ras 选择性致死物(常见的有 RSL、DPI7、DPI10 等),他们具有直接抑制 GPX4 的作用,从而提高细胞内脂质过氧化物的水平,导致铁死亡^[2](研究已发现,GPX4 可能通过降低脂质过氧化的作用,影响免疫调节脂质介质的分泌,进而通知免疫系统细胞处于铁死亡敏感状态,有助于免疫监测,发现损伤或恶性肿瘤^[15]);此外,其他药物如索菲拉尼(通过激活 P62-keap1-NRF2 途径)和青蒿素及其衍生物,也能引发铁死亡^[7,43]。抑制剂则有阻止脂质过氧化的 Ferrostatin-1(Fer-1)(最新观点认为 Fer-1 作为铁死

亡抑制剂,其抗铁死亡活性实际上是通过清除脂质过氧化产物和亚铁离子以及其他产物所产生的烷氧基自由基共同发挥作用^[44]。亚铁离子和自由基的减少导致铁死亡的减少)、维生素 E 等;另外有报道称,铁螯合剂可以有效地阻止铁的摄取,从而防止 HCC 细胞受到索拉菲尼的毒性损伤,且最新的研究使用铁螯合剂来降低铁的积累,从而抑制脂质过氧化来有效保护神经元,将应用于神经退行性病变^[29];以及包括上调 GPX4 的多巴胺和激活 XC-系统的放线菌酮,β-巯基乙醇;硒则通过增加硒蛋白的方式提高 GPX4 酶的活性从而应用于抗肿瘤治疗,生产的硒蛹虫草可提高阿奇霉素的抗肿瘤的作用从而与阿奇霉素联用抗肿瘤。

表 1 常见铁死亡诱导剂和抑制剂作用机制

Table 1 Mechanisms of action of common ferroptosis inducers and inhibitors

名称	作用机制	试剂/药物
铁死亡诱导剂	抑制 XC-系统	Erastin, 柳氮磺胺吡啶, 索拉菲尼, 谷氨酸盐
	抑制 GPX4	RSL3, DPI 化合物, FIN56
	铁稳态失衡	枸橼酸铁铵
	GSH 耗竭	BSO, DPI2, 对乙酰氨基酚
	诱导脂质过氧化	FINO2
	抑制 CoQ10 合成	他汀类药物
	抑制 NRF2	葫芦巴碱
铁死亡抑制剂	铁螯合剂	DFO, DFP, CPX, DFX
	降低脂质过氧化	Fer-1, 维生素 E, CDC, BHT, trolox, BHA, 艾地苯醌
	激活 XC-系统	Alogliptin
	上调 GPX4	放线菌酮, β-巯基乙醇
	增加硒蛋白	多巴胺硒

2 年龄相关性白内障中的物质变化

2.1 年龄相关性白内障中铁的积累

在之前的研究中,人们发现在 ARC 晶状体中的铁离子含量远高于正常晶状体^[45],且有研究通过晶状体囊中 Fe²⁺/Fe³⁺水平的变化,证实了铁积累对紫外线 B 诱导大鼠白内障的催化作用。在 Garner 等^[46]的研究中发现 ARC 中的铁大都处于氧化还原状态并累积,且处于氧化还原状态的铁易发生芬顿反应,从而导致超氧化物自由基的形成,进而对晶体结构造成氧化损伤,最终影响其功能和结构稳定性^[4,47]。

2.2 年龄相关性白内障中活性氧自由基的生成

当人体晶状体积累大量铁离子时,常常会面临多种压力,如紫外线照射、电离辐射、吸烟和大气中的烟雾等,还有循环房水中的过氧化氢、细胞因子和 NADPH 氧化酶等,这些压力源可以直接产生(如铁离子与 H₂O₂ 相互作用)或间接促进最活泼的活性

氧物种的产生—羟氧自由基,这些活性氧的形成累积在 ARC 的发生发展过程中起着至关重要的作用^[48-50]。

2.3 年龄相关性白内障中的脂质过氧化作用

值得注意的是, GSH 耗竭、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性降低以及脂质过氧化标志物的增加都是 ARC 发病机制的关键因素^[3]。近期研究发现, GSH、维生素 C 和其他还原性分子构成了晶状体细胞的氧化还原系统,然而随着晶状体的衰老, GSH 和维生素 C 的含量显著下降,导致氧化型谷胱甘肽的浓度增加,从而破坏了晶状体内的氧化还原状态;研究还指出,在分子氧水平较高的情况下,晶状体的年龄相关混浊可能会加速^[49,51]。SOD 酶是晶状体抵抗脂质过氧化的重要屏障,然而,研究发现在 ARC 发生时,晶体内 SOD 酶活性急剧下降,同时,脂质过氧化产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的浓度明显增加^[52]。Babizhayev 等^[53]研究者发现,过氧化脂质在 ARC

的进展过程中会逐渐积累,其程度与白内障的严重程度相关。特别是对于老年患者,由于硫氧还蛋白 2 的活性降低,他们的抗氧化应激能力可能会受到影响^[54]。此外,还有研究发现 ARC 伴随着晶状体内色氨酸、酪氨酸等物质的代谢紊乱,从而产生的醌型物质可能会导致晶状体的氧化损伤^[3]。这些证据均表明 ARC 的发生和发展伴随着脂质过氧化现象。

3 铁死亡与晶状体上皮细胞和年龄相关性白内障

上述研究结果表明,ARC 患者的晶状体主要呈现出 ROS 生成的增加、脂质过氧化的升高以及细胞内氧化还原活性铁的积累,这三个特征构成了 ARC 发生的主要特点。随着对铁死亡认知的不断加深,研究人员发现 ARC 所具备的这三个重要特征与铁死亡的表现完全相符,因此推测铁死亡可能在 ARC 的发生和发展过程中起到了作用。

3.1 甘氨酸延缓晶状体上皮细胞中的铁死亡

Wang 等^[4]研究者证明了晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 中存在精确的铁储存和分布调节系统,并且在白内障发育过程中,铁蛋白被溶酶体过度降解,导致铁代谢紊乱和铁死亡的失衡。通过使用甘氨酸影响溶酶体膜上的质子偶联氨基酸转运蛋白,调节细胞铁稳态,有效地减少了铁蛋白的降解,从而纠正铁稳态障碍,缓解氧化应激,最终逆转了 LECs 的铁死亡,延缓 ARC 的发展。这代表甘氨酸可能被用作预防和治疗 ARC 的一个有前景的靶点。

3.2 晶状体的衰老可能伴随着铁死亡

在最新的研究中发现极低浓度的 XC-系统抑制剂 Erastin (0.5 μM) 和 GPX4 抑制剂 RSL3 (0.1 μM) 可显著诱导人 LECs (FHL124) 和小鼠晶状体上皮细胞发生铁死亡,而且都表现出与年龄相关的铁死亡敏感性,并且在衰老状态下 (55 代后) 的晶状体上皮细胞更易发生铁死亡^[5],这是第一次发现了白内障与铁死亡之间可能存在着的联系。故研究人员认为,铁死亡可能存在于 ARC 的发生过程中。

3.3 Erastin 和 RSL3 这两种铁死亡诱导剂能够促进年龄相关性白内障的发展

在之前的研究中,学者们发现在 ARC 的发生过程中,伴随着脂质过氧化物的增加,导致晶状体内的氧化还原状态被破坏。在使用 Erastin 和 RSL3 处理人晶状体上皮细胞以诱导其死亡时,研究者发现这些处理诱导了高水平的膜脂质过氧化。此外,他们还发现了两种常见的脂质过氧化产物 (MDA 和 4-羟

基壬烯醛) 的含量明显升高,同时 GSH 的合成也有所减少,从而导致 GSH 的浓度下降。并且,Erastin 和 RSL3 能够显著加速其死亡过程。这些因素为细胞死亡过程中可能发生铁死亡提供了重要的生物学证据,充分说明了晶状体上皮细胞对铁死亡的高度敏感性^[5]。

3.4 铁死亡抑制剂褪黑素可延缓白内障进展

有研究表明褪黑素 (melatonin, MT) 可以有效阻断 H_2O_2 引发的人晶状体上皮细胞死亡,并且可以降低细胞内的自由基水平,提示 MT 可能在预防 ARC 中具有潜在的治疗作用^[55]。Yu 等^[6]研究者发现在紫外线 B 照射下,注射 Fer-1 与结膜下注射 MT 的 SD 大鼠白内障程度明显低于单纯紫外线 B 照射组,说明作为铁死亡抑制剂的 MT 和 Fer-1 抑制了白内障的发生,证实了紫外线 B 照射诱发大鼠白内障的过程中可能发生了铁死亡;且发现单纯暴露于紫外线 B 中 9 周后的大鼠晶状体囊中的沉默信息调控蛋白 2 同源物 6 (sirtuin 6, SIRT6)、GPX4、铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH1) 的表达和磷酸化的核因子红细胞 2 相关因子 2 (phosphorylated nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, p-Nrf2) 水平显著下调,而核受体共激活因子 4 (nuclear R-ceptor Coactivator 4, NCOA4) 水平上调,然而,在紫外线 B 组大鼠接受 Fer-1 和 MT 后,这些蛋白的水平恢复了,后通过在眼内人工敲除 SIRT6,MT 处理的紫外线 B 组的大鼠白内障晶状体囊中 GPX4 和 FTH1 的表达水平明显低于阴性对照组晶状体囊,这意味着 MT 的抗铁死亡作用可能是由 SIRT6 介导的;且在宏观外观方面,存在着其他研究结果支持这一结论,SIRT6 缺乏的晶状体也比 SIRT6 充足的晶状体发生更严重的白内障,过量的 SIRT6 显著减轻了晶状体的浑浊度,同时使用 MT 时,晶状体保持更透明。该研究第一次证实了 MT 分别通过激活 SIRT6/p-Nrf2/GPX4 和 SIRT6/NCOA4/FTH1 信号通路来延缓白内障的进展,但是 MT 介导的铁死亡的具体机制,即 MT 如何显著上调 GPX4 和 FTH1 的表达亟待我们进一步去发掘。

4 小结与展望

综上所述,随着对铁死亡研究的深入,学者们发现铁死亡在白内障的发生发展过程中起着至关重要的作用,本文从铁死亡的机制以及其在白内障中的相关发现出发,阐述了白内障与铁死亡的关联性。尽管当前的研究已经在白内障中的铁死亡过程方面取得了重大进展,但其具体的机制以及如何调控相

关信号因子仍亟待解决。

铁死亡的发现为白内障研究领域开辟了一个新的平台,其在白内障发生、发展和治疗中的临床意义逐渐显现。目前,对白内障中铁死亡的研究仍处于初级阶段,通过深入探讨铁死亡的发病机制及其在白内障中的作用,我们可以在使用特定生物标志物和精确评估患者病因背景的指导下,提出有效、靶向性强的治疗方法,这不仅具有重要的理论意义,同时也具有实践价值,这也是未来白内障中铁死亡研究的重要方向。

参考文献:

- [1] 黄琴, 夏中元, 雷少青, 等. 新近细胞死亡形式: 铁死亡发生的机制及其潜在信号通路的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16): 3171-3177. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.16.010
HUANG Qin, XIA Zhongyuan, LEI Shaoqing, et al. Research progress in mechanism of a newly discovered form of cell death—ferroptosis and its potential signaling pathway[J]. *Medical Recapitulate*, 2020, 26(16): 3171-3177. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.16.010
- [2] Chen X, Li JB, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081. doi:10.1080/15548627.2020.1810918
- [3] Lee B, Afshari NA, Shaw PX. Oxidative stress and antioxidants in cataract development[J]. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024, 35(1): 57-63. doi:10.1097/ICU.0000000000001009
- [4] Wang LD, Liu JX, Ma DY, et al. Glycine recalibrates iron homeostasis of lens epithelial cells by blocking lysosome-dependent ferritin degradation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 210: 258-270. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.020
- [5] Wei ZB, Hao CL, Huangfu JR, et al. Aging lens epithelium is susceptible to ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 167: 94-108. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.010
- [6] Mi Y, Wei CQ, Sun LY, et al. Melatonin inhibits ferroptosis and delays age-related cataract by regulating SIRT6/p-Nrf2/GPX4 and SIRT6/NCOA4/FTH1 pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114048. doi:10.1016/j.biopha.2022.114048
- [7] 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
- [8] Hassan W, Noreen H, Khalil S, et al. Ethanolic extract of *Nigella sativa* protects Fe(II) induced lipid peroxidation in rat's brain, kidney and liver homogenates[J]. *Pak J Pharm Sci*. 2016, 29(1): 231-237.
- [9] Bai YT, Chang R, Wang H, et al. ENPP2 protects cardiomyocytes from erastin-induced ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(1): 44-51. doi:10.1016/j.bbrc.2018.03.113
- [10] Lin CH, Lin PP, Lin CY, et al. Decreased mRNA expression for the two subunits of system xc⁻, SLC3A2 and SLC7A11, in WBC in patients with schizophrenia: evidence in support of the hypo-glutamatergic hypothesis of schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 72: 58-63. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.10.007
- [11] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88. doi:10.1038/s41419-020-2298-2
- [12] Jones DP, Sies H. The redox code[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(9): 734-746. doi:10.1089/ars.2015.6247
- [13] Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62. doi:10.1038/nature14344
- [14] Jiang XJ, 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
- [15] Distéfano AM, Martin MV, Córdoba JP, et al. Heat stress induces ferroptosis-like cell death in plants[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(2): 463-476. doi:10.1083/jcb.201605110
- [16] 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. doi:10.1038/s41571-020-00462-0
- [17] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245. doi:10.1016/j.chembiol.2008.02.010
- [18] Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(12): 1137-1147. doi:10.1038/s41589-019-0408-1
- [19] Zhang DL, Ghosh MC, Rouault TA. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis—an update[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 124. doi:10.3389/fphar.2014.00124
- [20] Hou W, Xie YC, Song XX, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428. doi:10.1080/15548627.2016.1187366
- [21] Gao MH, Monian P, Pan QH, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032. doi:10.1038/cr.2016.95
- [22] Gao MH, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis

- and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308. doi:10.1016/j.molcel.2015.06.011
- [23] Tuo QZ, Lei P, Jackman KA, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1520-1530. doi:10.1038/mp.2017.171
- [24] Brown CW, Amante JJ, Chhoy P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export [J]. *Dev Cell*, 2019, 51(5): 575-586. e4. doi:10.1016/j.devcel.2019.10.007
- [25] Kwon MY, Park E, Lee SJ, et al. Heme oxygenase-1 accelerates erastin-induced ferroptotic cell death [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27): 24393-24403. doi:10.18632/oncotarget.5162
- [26] Sun XF, Ou ZH, Chen RC, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184. doi:10.1002/hep.28251
- [27] Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(5): 342-355. doi:10.1038/nrc3495
- [28] 孙汝文, 骆春雨, 李志鹏, 等. 铁死亡在呼吸道炎症性疾病中的作用及研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(6): 24-32. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.241
- SUN Xiwen, LUO Chunyu, LI Zhipeng, et al. Role of ferroptosis in inflammatory diseases of the respiratory tract: a review of recent advances [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(6): 24-32. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.241
- [29] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49. doi:10.1038/s41392-020-00428-9
- [30] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975. doi:10.1073/pnas.1603244113
- [31] Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285. doi:10.1016/j.cell.2017.09.021
- [32] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 449. doi:10.3390/ijms24010449
- [33] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421. doi:10.1016/j.cell.2022.06.003
- [34] Jiang L, Hickman JH, Wang SJ, et al. Dynamic roles of p53-mediated metabolic activities in ROS-induced stress responses [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(18): 2881-2885. doi:10.1080/15384101.2015.1068479
- [35] Ou Y, Wang SJ, Li DW, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): E6806-E6812. doi:10.1073/pnas.1607152113
- [36] Tarangelo A, Magtanong L, Biegging-Rolett KT, et al. p53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3): 569-575. doi:10.1016/j.celrep.2017.12.077
- [37] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864-868. doi:10.1038/nature05859
- [38] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497-503. doi:10.1038/nchembio.2079
- [39] Ye YZ, Chen A, Li L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6): 1259-1275. doi:10.1016/j.kint.2022.07.034
- [40] 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. doi:10.1038/s41586-019-1705-2
- [41] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698. doi:10.1038/s41586-019-1707-0
- [42] Jiang Y, Zhao JS, Li RQ, et al. CircLRFN5 inhibits the progression of glioblastoma via PRRX2/GCH1 mediated ferroptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 307. doi:10.1186/s13046-022-02518-8
- [43] Ooko E, Saeed MEM, Kadioglu O, et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(11): 1045-1054. doi:10.1016/j.phymed.2015.08.002
- [44] 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. doi:10.1016/j.redox.2019.101328
- [45] Dawczynski J, Blum M, Winnefeld K, et al. Increased content of zinc and iron in human cataractous lenses [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2002, 90(1/2/3): 15-23. doi:10.1385/BTER; 90: 1-3; 15
- [46] Garner B, Roberg K, Qian M, et al. Distribution of ferritin and redox-active transition metals in normal and cataractous human lenses [J]. *Exp Eye Res*, 2000, 71(6):

- 599-607. doi:10.1006/exer.2000.0912
- [47] Cekiç O, Bardak Y, Totan Y, et al. Nickel, chromium, manganese, iron and aluminum levels in human cataractous and normal lenses[J]. *Ophthalmic Res*, 1999, 31(5): 332-336. doi:10.1159/000055555
- [48] Truscott RJW. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key[J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80(5): 709-725. doi:10.1016/j.exer.2004.12.007
- [49] Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts[J]. *Ophthalmic Res*, 2010, 44(3): 155-165. doi:10.1159/000316481
- [50] Lou MF. Redox regulation in the lens[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(5): 657-682. doi:10.1016/s1350-9462(03)00050-8
- [51] Fan XJ, Sell DR, Hao CL, et al. Vitamin C is a source of oxoaldehyde and glycative stress in age-related cataract and neurodegenerative diseases [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(7): e13176. doi:10.1111/ace1.13176
- [52] 李琪, 刘会彬, 李英卓, 等. 年龄相关性白内障晶状体脂质过氧化及抗氧化能力的变化[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(24): 4702-4704. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2013.24.049
- LI Qi, LIU Huibin, LI Yingzhuo, et al. The changes of lipid peroxidation and antioxidation ability in lens of aged-related cataract [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(24): 4702-4704. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2013.24.049
- [53] Babizhayev MA, Deyev AI, Linberg LF. Lipid peroxidation as a possible cause of cataract[J]. *Mech Ageing Dev*, 1988, 44(1): 69-89. doi:10.1016/0047-6374(88)90080-2
- [54] 伍超, 杨旭. 硫氧还蛋白 2 在老年白内障患者晶状体前囊膜中的表达及其与细胞凋亡、氧化应激的关系 [J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(7): 801-804, 833. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2020.07.013
- WU Chao, YANG Xu. Expression of thioredoxin-2 in anterior capsule of lens and its relationship with apoptosis and oxidative stress in elderly cataract patients[J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2020, 41(7): 801-804, 833. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2020.07.013
- [55] Romano A, Serviddio G, Calcagnini S, et al. Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: focus on 4-hydroxy-2-nonenal [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111: 281-293. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.046

(编辑:李纬)

(上接第 160 页)

- [32] Luo YH, Mei XL, Liu QR, et al. Diagnosing cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma based on third-generation dual-source, dual-energy computed tomography[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(1): 162-171. doi:10.1007/s00330-022-09033-6
- [33] 瞿姣, 张梦梅, 郑凌琳, 等. 双能量 CT 定量参数对喉癌转移淋巴结的定性评估价值[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(20): 3235-3238
- QU Jiao, ZHANG Mengmei, ZHENG Linglin, et al. The value of quantitative parameters of dual-energy CT in qualitative evaluation of metastatic lymph nodes in laryngeal carcinoma[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2019, 35(20): 3235-3238
- [34] Wei X, Cao R, Li H, et al. Dual-energy CT iodine map in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for hypopharyngeal carcinoma: a preliminary study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21356. doi:10.1038/s41598-022-25828-5
- [35] Bicci E, Di Finizio A, Calamandrei L, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: insights from dual-energy computed tomography (DECT)[J]. *Tomography*, 2024, 10(11): 1780-1797. doi:10.3390/tomography10110131
- [36] Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, et al. Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy-An evidence-based review[J]. *Oral Oncol*, 2019, 88: 137-144. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.11.022
- [37] Zhang HL, Zou Y, Tian FY, et al. Dual-energy CT may predict post-operative recurrence in early-stage glottic laryngeal cancer: a novel nomogram and risk stratification system[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3): 1921-1930. doi:10.1007/s00330-021-08265-2
- [38] Bahig H, Lapointe A, Bedwani S, et al. Dual-energy computed tomography for prediction of loco-regional recurrence after radiotherapy in larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 110: 1-6. doi:10.1016/j.ejrad.2018.11.005
- [39] Acikalin MF, Oner U, Tel N, et al. Prognostic significance of Ki-67 expression for patients with laryngeal squamous cell carcinoma primarily treated by total laryngectomy [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2004, 261(7): 376-380. doi:10.1007/s00405-003-0699-3
- [40] Wang P, Tang ZH, Xiao ZB, et al. Dual-energy CT in predicting Ki-67 expression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 140: 109774. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109774

(编辑:李纬)