

铁死亡在主动脉夹层中的作用研究进展

洪翔^{1,2}, 张宇翀³, 符伟国^{1,2,3}, 王利新^{1,2,3}

- 复旦大学附属中山医院厦门医院血管外科, 福建 厦门 361015
- 厦门市泛血管疾病精准诊疗重点实验室, 福建 厦门 361015
- 复旦大学附属中山医院血管外科 复旦大学血管外科研究所 国家放射与治疗临床医学研究中心, 上海 200032

[摘要] 近年来研究发现,由氧化应激等刺激因素导致的铁代谢紊乱与脂质过氧化诱导的铁死亡在主动脉夹层的发生和发展中发挥重要作用。其中,铁代谢紊乱主要体现为铁含量与血红素代谢异常导致的羟基自由基过量生成,而脂质过氧化则与Xc⁻系统异常及磷脂氢过氧化物过量积累相关。这些因素协同导致主动脉稳态被破坏,驱动主动脉夹层中内皮细胞和血管平滑肌细胞等管壁组成细胞铁死亡。主动脉夹层中存在多个铁死亡相关基因紊乱,且吸烟等流行病学因素、蛋白质甲基化等表观遗传修饰及T淋巴细胞等免疫细胞功能异常亦与主动脉夹层铁死亡密切相关。此外,一些小分子药物和纳米材料显示出一定的抑制主动脉夹层铁死亡效果。本文通过探讨主动脉夹层铁死亡的潜在机制,旨在为主动脉夹层精准防治提供策略。



[关键词] 主动脉夹层;铁死亡;发病机制;综述

[中图分类号] R541 [文献标志码] A

Research progress on the role of ferroptosis in aortic dissection

HONG Xiang^{1,2}, ZHANG Yuchong³, FU Weiguo^{1,2,3}, WANG Lixin^{1,2,3} [1. Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Xiamen 361015, Fujian Province, China; 2. Xiamen Municipal Vascular Disease Precise Diagnose & Treatment Lab, Xiamen 361015, Fujian Province, China; 3. Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Vascular Surgery Institute of Fudan University, National Clinical Research Center for Interventional Medicine, Shanghai 200032, China]

收稿日期(Received):2024-05-09 接受日期(Accepted):2024-10-15 网络预发表日期(Online):2024-12-18

基金项目(Funding):福建省卫生健康科技计划(2023CXB008);福建省自然科学基金(2022D013);国家自然科学基金(82270415)

第一作者(First author):洪翔,副主任医师,主要从事血管外科疾病研究;E-mail:kelvin_920@qq.com;https://orcid.org/0009-0003-8948-4442

通信作者(Corresponding author):王利新,主任医师,教授,博士生导师,主要从事主动脉夹层的发生机制及干预策略研究;E-mail:wang.lixin@zs-hospital.sh.cn;https://orcid.org/0000-0002-1379-3906

Corresponding author: WANG Lixin, E-mail: wang.lixin@zs-hospital.sh.cn, <https://orcid.org/0000-0002-1379-3906>

[**Abstract**] Recent studies have shown that iron metabolism dysregulation and lipid peroxidation-induced ferroptosis, triggered by oxidative stress, play a key role in the development of aortic dissection. Dysregulated iron metabolism leads to excessive production of hydroxyl radicals due to abnormal iron levels and heme metabolism, while lipid peroxidation is linked to system Xc^- dysfunction and accumulation of phospholipid hydroperoxides. These factors synergistically disrupt aortic homeostasis and drive ferroptosis in vascular cells, including endothelial and smooth muscle cells. Furthermore, disruptions in ferroptosis-related genes, along with risk factors such as smoking, epigenetic modifications such as protein methylation, and abnormalities in immune cells, particularly T cells, are closely linked to aortic dissection. Several small molecules and nanomaterials have shown potential in inhibiting ferroptosis in this context. This review elucidates the roles of ferroptosis in aortic dissection and proposes strategies for its targeted prevention and treatment.

[**Key words**] Aortic dissection; Ferroptosis; Pathogenesis; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2024, 53(6): 726-734.]

[**缩略语**] 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX); 信使 RNA (messenger RNA, mRNA); 血管紧张素 (angiotensin, Ang); 血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO); 缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF); 咪唑酮伊拉斯汀 (imidazole ketone erastin, IKE); 人主动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cell, HASMC); 酰基辅酶 A 合成酶长链家族 (acyl-CoA synthetase long-chain family, ACSL); 溶质载体家族 (solute carrier family, SLC); 铁死亡抑制蛋白 (ferroptosis suppressor protein, FSP); 无精子症相关蛋白 (deleted in azoospermia associated protein, DAZAP); γ -氨基丁酸 A 型受体相关样蛋白 (γ -aminobutyric acid type A receptor associated protein-like, GABARAPL); 香烟烟雾提取物 (cigarette smoke extract, CSE); 微 RNA (microRNA, miRNA, miR); 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA); DNA 损伤激活的非编码 RNA (non-coding RNA activated by DNA, NORAD); 甲基转移酶 (methyltransferase-like, METTL); 组蛋白 3 赖氨酸 (histone 3 lysine, H3K); 分化抗原 (cluster of differentiation, CD)

主动脉夹层是一种严重威胁生命的心血管疾病, 在我国的年发病率约为 3/10 万^[1]。血管平滑肌细胞、血管内皮细胞和包括巨噬细胞在内的免疫细胞等主动脉管壁主要组成细胞的功能改变、损伤乃至死亡会直接导致管壁结构薄弱和微环境稳态失衡, 是主动脉夹层发病和持续进展的重要原因^[2-4]。调节性细胞死亡是一类在调控机制上完全不同的细胞死亡形式, 其共同特征是受分子和信号机制的严格调控。其中, 铁死亡作为一种以铁代谢紊乱和脂质过氧化为主要特征的

铁依赖性调节性细胞死亡形式, 在促进包括主动脉夹层、腹主动脉瘤和动脉粥样硬化等血管疾病中发挥关键作用, 并且可作为潜在的干预靶点^[5-6]。主动脉夹层中主动脉管壁组成细胞如血管平滑肌细胞、血管内皮细胞等管壁细胞的丢失是铁死亡、凋亡、坏死和自噬等多种复杂因素共同作用的结果^[7]。有学者通过对高通量基因表达 (Gene Expression Omnibus) 数据库中的人体 Stanford A 型主动脉夹层资料分析发现, 主动脉夹层组织中铁死亡富集评分显著高于正常主动脉

组织,且铁死亡富集评分高于铜死亡、细胞焦亡、免疫原性细胞死亡、坏死性凋亡和自噬的富集评分^[8],提示铁死亡相关基因的表达倍数变化可能是人体主动脉夹层组织中导致细胞死亡的核心原因之一。本文重点概述了铁死亡促进主动脉夹层发生和进展的潜在机制,并对存在的问题和发展方向进行展望,以促进主动脉夹层中铁死亡研究的临床转化。

1 铁死亡参与主动脉夹层的病理过程

有研究发现,主动脉夹层患者组织中存在显著的铁超载和脂质过氧化现象,同时伴多个氧化还原调节枢纽基因表达的严重紊乱,其典型表现为铁蛋白和脂质过氧化终产物4-羟基壬烯醛等在主动脉中层区域显著上调^[9-10]。另外,Tao等^[11]发现主动脉夹层患者的主动脉尤其内皮细胞中铁死亡驱动基因*PTGS2*的蛋白质表达量显著增加,而铁死亡抑制基因*GPX4*的蛋白质表达量显著减少。进一步提示铁死亡与主动脉夹层密切相关,且影响了位于主动脉内层和中层的内皮细胞以及血管平滑肌细胞等多种细胞类型,直接参与了主动脉夹层发生发展的病理过程。

β -氨基丙腈是一种赖氨酰氧化酶的强效抑制剂。 β -氨基丙腈诱导的小鼠主动脉夹层模型是夹层发病机制研究的经典模型。 β -氨基丙腈可诱导小鼠主动脉出现明显的中层变性、血管平滑肌细胞丢失和弹性纤维断裂^[12]。研究发现,小鼠经 β -氨基丙腈处理后主动脉中铁死亡驱动基因表达会随着主动脉的退变而显著上调,同时脂质过氧化产物含量也会显著增加,而这种负面效应可以被铁死亡特异性抑制剂消除^[9-10]。上述研究共同提示,铁死亡是主动脉夹层中导致主动脉内层和中层退变并使疾病持续进展的重要原因,是导致主动脉管壁血管平滑肌细胞和内皮细胞死亡的重要调节性细胞死亡形式。

2 主动脉夹层铁死亡的驱动因素

2.1 铁代谢紊乱导致主动脉夹层铁死亡

细胞铁稳态受铁的摄取、利用、储存和排泄这几个环节共同调节维持。食物摄入以及血红素的降解是机体中铁的两大主要来源。血液中铁离子可与转铁蛋白结合形成复合物,而转铁蛋白可被转铁蛋白受体识别,铁离子通过转铁蛋白

受体介导的内吞作用以转铁蛋白-铁离子的形式被转运到细胞内部,而细胞内过量铁则以铁离子的形式储存在铁蛋白中,或经细胞膜铁转运蛋白从细胞中转运至细胞外而被清除,若亚铁离子不能被及时转运清除出细胞,而是在细胞内过度积累,则会触发芬顿反应,将过氧化氢转化为氧化性极强的羟基自由基,最终导致细胞发生脂质过氧化和铁死亡^[13-14]。

2.1.1 铁含量异常与主动脉夹层铁死亡关系 主动脉夹层患者的血清或组织中铁含量较正常人群均呈上升趋势,其中主动脉夹层组织铁含量几乎是正常人群主动脉组织的两倍^[15]。与正常组织比较,主动脉夹层组织中转铁蛋白受体的mRNA和蛋白质水平均上调,铁蛋白含量增加,同时主动脉中总铁含量和亚铁离子含量均增加^[9-10]。有研究对主动脉夹层患者的外周血和组织中的铁代谢相关生物标志物分析发现,Stanford A型和Stanford B型主动脉夹层的发生风险与血液中铁离子浓度均呈负相关,且患者血清中转铁蛋白、总铁结合力和转铁蛋白饱和度的水平均低于正常人群,同时主动脉组织中的转铁蛋白水平也较正常人群更低^[16-17]。上述研究提示,铁大量摄入或体内亚铁离子过量积聚可能会诱发主动脉夹层铁死亡,同时导致疾病持续进展。

然而,与单纯使用AngII刺激比较,缺铁饮食联合AngII刺激诱导的小鼠主动脉损伤模型的主动脉中层退变进一步加剧,其原因为缺铁可通过破坏血管平滑肌细胞骨架从而引发血管平滑肌细胞表型转换和诱导线粒体过度分裂,促进主动脉夹层的发生和发展^[16-17]。Shi等^[18]发现类似结果:患者主动脉夹层组织中转铁蛋白水平降低、转铁蛋白受体和铁转运蛋白水平升高;在缺铁饮食喂养联合AngII刺激的主动脉损伤模型小鼠中主动脉组织铁离子水平显著降低,且缺铁程度与内质网应激、线粒体氧化应激和主动脉中膜细胞凋亡水平呈正相关。

目前,铁过量或铁缺乏与主动脉夹层之间的因果关系尚未明确,甚至在不同研究中出现完全相反的结论^[8,16]。如转铁蛋白受体在功能上作为铁进入细胞的关键门户,其在主动脉夹层组织中的水平上升可能是介导铁死亡发生的关键因素之一。然而,有研究发现在小鼠中进行转铁蛋白受体基因敲除会导致其胚胎纯合致死伴主动脉

结构异常,而杂合子并不受影响^[16]。这些现象共同提示铁代谢与主动脉夹层铁死亡的关系本质上是一个铁稳态的调节过程,无论铁过量或是铁缺乏均会导致主动脉夹层发生风险增加,诱发主动脉结构的严重退变。

基于铁元素及其代谢在维持主动脉稳态中的关键作用,已尝试血清铁、转铁蛋白等在内的外周血生物标志物作为鉴别诊断主动脉夹层与冠心病的重要指标(FLUTHE模型),其诊断敏感度为0.954、特异度达0.905,提示铁代谢紊乱和铁死亡在主动脉夹层发病机制中发挥重要作用^[19]。

2.1.2 血红素代谢异常与主动脉夹层铁死亡关系 HO-1是体内降解血红素的关键酶。细胞处于缺氧、氧化应激或其他微环境变化时会强烈诱导HO-1产生^[20]。HIF-1是一种响应缺氧调节氧稳态的重要转录因子,其活性亚基为HIF-1 α ^[21]。HO-1和HIF-1 α 在人体主动脉夹层标本中的表达均显著上调,且氧化应激可通过HIF-1 α /HO-1轴诱导血管平滑肌细胞发生铁死亡^[8]。具体来说,HIF-1 α 可驱动靶基因*HO-1*在血管平滑肌细胞中过量表达,使主动脉夹层部位大量血红素降解产生游离铁,游离铁又可进一步通过芬顿反应产生大量羟基自由基,介导铁超载、铁死亡和氧化应激的恶性循环^[22]。由于主动脉夹层发生后大量血液冲击进入管壁形成血栓,其中大量血红素被HO-1分解,故HO-1在主动脉夹层中具有重要效应。Shi等^[23]的研究发现,由胱氨酸剥夺或IKE诱导铁死亡的HASMC中内源性组蛋白乙酰转移酶P300蛋白水平均显著降低,P300缺乏又可激活HIF-1 α /HO-1通路,是HASMC最终发生铁死亡的重要原因之一。该研究再次证实HIF-1 α /HO-1轴是主动脉夹层铁死亡的关键驱动因素。

尽管HO-1具备通过增强铁释放而促铁死亡的能力,但有研究认为血红素是一种强促氧化剂,可加剧炎症反应并促进细胞死亡,而HO-1可通过分解血红素起到细胞保护作用^[24]。Liao等^[25]将HO-1蛋白表达水平的下调作为主动脉夹层铁死亡发生的标志之一。这与Song等^[8]和Shi等^[23]认为HO-1上调可在主动脉夹层中导致铁死亡发生的研究结论不一致。其主要原因可能是所选择的血管平滑肌细胞铁死亡诱导剂不同,且HO-1可能存在代偿与失代偿的平衡紊乱。由此可见,尽管包括过氧化氢、胱氨酸剥夺、IKE和

AngII等在内的多种刺激因素均可引起血管平滑肌细胞铁死亡,但其潜在分子机制并不完全一致。提示在细胞层面进行铁死亡相关研究时,必须谨慎考虑不同外源性刺激因素的差异对结果造成的潜在影响,且无论在细胞水平施加哪一种外源性刺激因素,可能均无法准确还原患者来源主动脉夹层的体内病理学特征。

2.2 脂质过氧化导致主动脉夹层铁死亡

除铁代谢紊乱外,主动脉夹层铁死亡的另一个基本要素是脂质过氧化。多不饱和脂肪酸和磷脂酰乙醇胺是脂质过氧化的两个主要底物,其中磷脂酰乙醇胺含有花生四烯酸或其衍生物肾上腺素。研究发现多不饱和脂肪酸和磷脂酰乙醇胺的氧化共同传递了铁死亡信号。花生四烯酸可先通过ACSL4转化为花生四烯酸-辅酶A,并进一步转化为磷脂酰乙醇胺-花生四烯酸,最终被氧化为脂质过氧化底物^[26-27]。高静水压或AngII刺激下血管平滑肌细胞中ACSL4表达均显著上调,这是导致血管平滑肌细胞铁死亡的重要原因;而抑制ACSL4可减少细胞内脂质过氧化物底物的积累,从而抑制铁死亡^[28-29]。

Xc⁻系统和GPX4是主动脉夹层铁死亡中脂质过氧化的核心抑制因素。Xc⁻系统是谷氨酸/胱氨酸逆向转运蛋白,为轻链亚基SLC7A11和重链亚基SLC3A2组成的异二聚体。其中SLC7A11介导Xc⁻系统的蛋白转运活性,而SLC3A2的主要功能是保持SLC7A11蛋白稳定性^[30]。Xc⁻系统可将细胞外胱氨酸转运到细胞质中,用于合成谷胱甘肽,后者是保护细胞免受氧化应激损伤的重要还原剂。在铁死亡诱导剂胱氨酸剥夺、IKE和GPX4抑制剂RSL3刺激的HASMC中,SLC7A11和SLC3A2蛋白水平均显著下调,Xc⁻系统被抑制并阻碍谷胱甘肽合成,谷胱甘肽缺乏会直接抑制GPX4活性并导致磷脂氢过氧化物过量积累,最终铁死亡和主动脉稳态破坏^[9-10]。除Xc⁻系统和GPX4外,FSP1、GTP环化水解酶1和二氢乳清酸脱氢酶等也是在主动脉夹层中介导磷脂氢过氧化物清除、抑制脂质过氧化的重要效应分子^[23,31]。

2.3 其他导致主动脉夹层铁死亡的因素

2.3.1 主动脉夹层铁死亡相关基因 Pan等^[32]基于主动脉夹层患者的高通量测序数据鉴定出Stanford A型主动脉夹层中的核心铁死亡相关基因为*DAZAP1*和*GABARAPL2*,其中*DAZAP1*是一

种广泛表达的RNA结合蛋白,在蛋白质转录后修饰中发挥重要作用;GABARAPL2因参与蛋白质转运和膜融合等而被发现;进一步免疫浸润分析提示,DAZAP1表达水平与单核细胞丰度呈正相关,而GABARAPL2表达则与单核细胞丰度呈负相关,两者均可作为Stanford A型主动脉夹层的潜在诊断生物标志物。Zou等^[33]通过构建蛋白质-蛋白质相互作用网络,从Stanford A型主动脉夹层与正常主动脉组织之间差异表达的铁死亡相关基因中鉴定出*CA9*、*HMOX1*、*IL-6*、*CDKN1A*、*HIF1A*、*MYC*这六个关键基因,且上述基因在Stanford A型主动脉夹层中表达均上调。

2.3.2 吸烟导致主动脉夹层铁死亡 吸烟是主动脉夹层公认的危险因素之一^[34]。研究发现,CSE刺激可使大鼠血管平滑肌细胞出现活性降低及死亡,而这种效应可被特异性铁死亡抑制剂或铁螯合剂完全抑制;CSE还可诱导脂质过氧化水平上调,并激活炎症和细胞内抗氧化物质谷胱甘肽的耗竭等铁死亡的关键特征^[35]。Zou等^[33]通过生物信息学方法筛选出*CA9*、*IL-6*、*CDKN1A*、*HIF1A*这四个主动脉夹层中的铁死亡相关基因,并在细胞水平验证这四个基因与CSE诱导的HASMC铁死亡密切相关。线粒体是细胞生物氧化的主要场所之一,线粒体在铁死亡时的典型形态学改变表现为膜密度增加,体积减小并伴有线粒体嵴的断裂和缺失^[36]。通过透射电子显微镜可以观察到CSE处理的血管平滑肌细胞中线粒体大量丢失,仅剩少量残存的线粒体碎片,而经铁死亡抑制剂预处理的血管平滑肌细胞则表现出对CSE刺激的抗性,其线粒体结构也得到较完整的保留^[35]。作为CSE中的核心成分,尼古丁被发现可以剂量依赖方式使人脐静脉内皮细胞发生铁死亡,同时可抑制GPX4表达,而铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可抑制其促人脐静脉内皮细胞铁死亡的作用^[11]。

2.3.3 表观遗传异常导致主动脉夹层铁死亡 非编码RNA、RNA甲基化、蛋白质甲基化等表观遗传学机制在主动脉夹层铁死亡中的作用越来越受到学界的关注^[37]。miRNA是一种内源性非编码单链小RNA分子,miRNA可导致靶基因mRNA被切割或抑制该基因翻译,在包括主动脉夹层等心血管疾病的铁死亡中发挥重要的调控作用^[38-39]。基于高通量筛选发现,miR-1909-5p能

与抗铁死亡核心基因*GPX4*直接结合,从而分别在转录和蛋白水平负调控GPX4表达;过表达miR-1909-5p可加重尼古丁诱导的人脐静脉内皮细胞铁死亡,敲低miR-1909-5p或补充外源性的GPX4重组蛋白则可以一定程度上消除尼古丁的促铁死亡作用,提示miR-1909-5p对部分吸烟的主动脉夹层患者中内皮细胞的铁死亡具有重要意义^[11]。lncRNA不编码蛋白质,是调节转录、翻译、修饰、RNA和蛋白质稳定性等关键生理病理过程的重要分子,在调控铁死亡和主动脉夹层等心血管疾病中具有重要作用^[39-40]。其中,NORAD是一种高度保守的lncRNA,可通过调节GPX4抑制铁死亡,发挥主动脉夹层抑制作用^[25]。RNA甲基转移酶METTL3又能够通过m6A修饰阅读蛋白YTHDF2依赖的方式来介导NORAD的m6A甲基化修饰,提示NORAD可以作为主动脉夹层的潜在治疗靶点。

此外,研究发现METTL3本身在主动脉夹层患者主动脉中的表达水平也显著上调,其蛋白质水平与人主动脉中的铁死亡抑制蛋白SLC7A11及FSP1的水平呈负相关。在HASMC中过表达METTL3会抑制SLC7A11和FSP1的表达,促进HASMC对铁死亡的敏感性;而敲低METTL3则可促进SLC7A11和FSP1的表达并增加HASMC对铁死亡的耐受能力^[9]。

蛋白质甲基化同样是一种常见的蛋白质转录后修饰类型,其中组蛋白甲基化最为常见。有研究发现组蛋白甲基化参与调控了主动脉夹层铁死亡的病理过程^[41]。胱氨酸剥夺、IKE或RSL3等铁死亡诱导剂处理的HASMC中组蛋白甲基化位点H3K9me1、H3K9me2和H3K9me3蛋白质水平均增加,表明H3K9甲基化是调控主动脉管壁铁死亡的关键表观遗传机制^[10]。另外发现H3K4甲基化在主动脉夹层铁死亡中也发挥重要作用,组蛋白甲基化位点H3K4me1和H3K4me2蛋白质水平在β-氨基丙腈诱导的主动脉夹层小鼠中下降,并可进一步使细胞内亚铁离子大量沉积而引发剧烈的芬顿反应,最终导致铁死亡^[31]。

2.3.4 免疫细胞功能异常导致主动脉夹层铁死亡 铁死亡与免疫系统功能异常存在密切关联^[42]。T淋巴细胞是机体免疫应答系统的重要组成部分,幼稚T细胞在暴露于抗原后可分化为效应记忆T淋巴细胞,迁移并驻留至靶器官,这对于协调

机体免疫反应至关重要^[43]。Li等^[44]研究了CD4⁺T细胞在分化过程中的活化多样化对主动脉夹层铁死亡的作用和机制,发现主动脉夹层患者CD4⁺T细胞中膜蛋白CD36表达比例显著上调,而CD36可通过摄取脂肪酸使CD4⁺T细胞铁死亡增敏,导致CD4⁺T细胞功能低下、线粒体丢失和分化功能受损,并与主动脉夹层患者术后不良预后相关。除T淋巴细胞外,巨噬细胞等其他类型的免疫细胞也与铁死亡进程密切相关^[45]。巨噬细胞铁死亡研究在动脉粥样硬化和动脉瘤中已有相关报道^[46-47],与主动脉夹层潜在关联仍待阐明。

3 针对主动脉夹层铁死亡的干预策略

Ferrostatin-1是第一代铁死亡抑制剂。Dixon等^[5]对可溶性化合物的小分子库进行高通量筛选,于2012年首次报道了Ferrostatin-1具有抗铁死亡的效果。在此基础上,Zilka等^[48]通过化合物构效关系研究进一步阐明了Ferrostatin-1的抗氧化机制,发现其结构中的N-环己基可作为生物膜中的亲脂性锚,是Ferrostatin-1能够作为还原剂和抗氧化剂的重要结构基础,其对铁死亡的抑制能力至关重要。相关研究显示,Ferrostatin-1能维持胱氨酸剥夺、IKE和RSL3诱导HASMC的细胞活性,同时可以下调HO-1水平、抑制脂质过氧化并防止铁死亡^[10]。Ferrostatin-1也可以在CSE诱导的大鼠胸主动脉平滑肌细胞A7r5和血管平滑肌细胞中显著抑制铁死亡,防止CSE刺激下小鼠主动脉血管平滑肌细胞的大量丢失^[35]。然而,由于Ferrostatin-1在血浆和代谢过程中的不稳定性,其在体内的实际疗效可能弱于在体外实验中展现的水平^[49]。Liproxstatin-1也是一种铁死亡的特异性抑制剂,最早是从他莫昔芬诱导的*Gpx4*^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞中筛选获得^[50]。Zilka等^[51]证实Liproxstatin-1与Ferrostatin-1类似,具有较强的自由基捕获抗氧化活性,而喹啉环是其清除过氧自由基的关键基团。Liproxstatin-1可以抑制β-氨基丙腈诱导的小鼠主动脉夹层的发展和破裂,同时下调转铁蛋白受体、HO-1等铁死亡标志物,证明Liproxstatin-1具有良好的体内抑制主动脉夹层铁死亡能力^[9]。

另外,HIF-1α在主动脉夹层铁死亡发挥重要驱动因素,其高表达与主动脉夹层微环境中

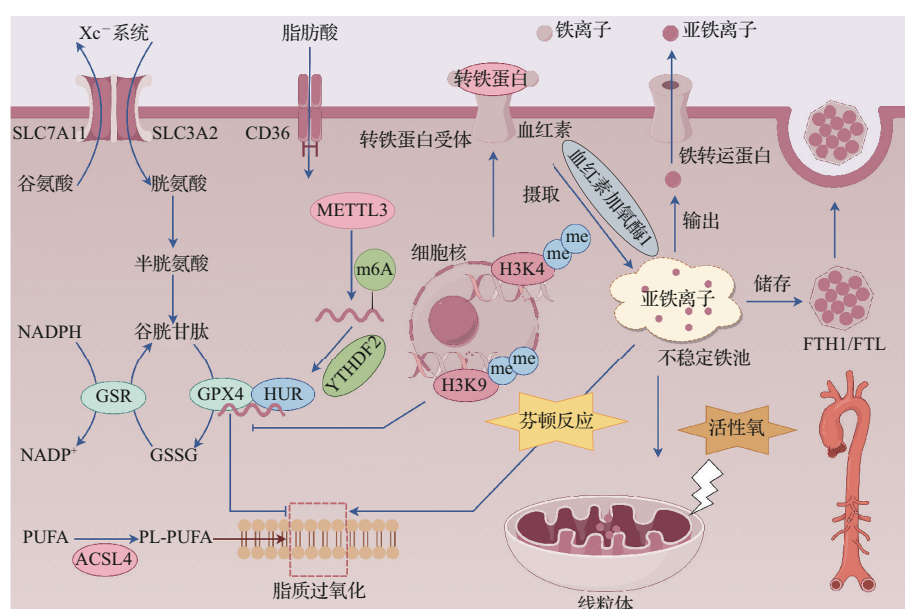
的氧化应激压力存在密切关联^[8]。Shi等^[23]发现HIF-1α抑制剂BAY87-2243可显著下调HIF-1α水平,抑制胱氨酸剥夺和IKE所引发HASMC铁死亡,提高细胞活性并减少脂质过氧化,还需要在体内试验进行验证。

鉴于组蛋白甲基化在主动脉夹层中的潜在作用,国内学者发现组蛋白甲基化位点H3K9me1/2/3的抑制剂BRD4770可显著抑制HASMC铁死亡,且其疗效与Ferrostatin-1相当。BRD4770还可通过抑制铁死亡、脂质过氧化和炎症共同延缓β-氨基丙腈诱导小鼠主动脉夹层的发生和发展^[10]。由于组蛋白甲基化位点H3K4me1和H3K4me2的蛋白质水平在小鼠主动脉夹层中降低,有学者筛选出特异性药物SP2509,能靶向作用于H3K4me1和H3K4me2,以黄素腺嘌呤二核苷酸依赖的方式使H3K4去甲基化^[52]。SP2509可上调主动脉夹层中组蛋白甲基化位点H3K4me1和H3K4me2的蛋白质水平,通过调节铁转运降低细胞内亚铁离子水平,从而阻止HASMC发生铁死亡^[31]。

值得注意的是,尽管许多小分子化合物呈现出较好的体外抑制铁死亡效果,但其在体内降解速度快、治疗效率低等缺陷可能限制了转化应用。有学者提出了一种可以持续缓释间充质干细胞来源外泌体的三维打印水凝胶体系,通过预防主动脉结构变性和铁死亡实现主动脉夹层的药物治疗^[53]。这类基于特定纳米材料的交叉研究提供了针对性干预主动脉夹层铁死亡的全新视角。

4 结 语

综上所述,现有研究已证明铁死亡在主动脉夹层中具有重要作用(图1),相关分子机制的阐明可能为主动脉夹层提供新的精准干预靶点。未来可从以下几点开展进一步研究:①当前主动脉夹层铁死亡中的靶点多数已在其他心血管疾病或肿瘤中报道,今后应运用多组学手段和高通量筛选技术对主动脉夹层铁死亡新的生物标志物进行识别和验证,鉴定出主动脉夹层铁死亡特异性靶点。②主动脉夹层的发生是一个主动脉退变逐渐累积产生的结果,只有证明在主动脉夹层发生前存在铁超载和脂质过氧化等特征,铁死亡才能被证实是主动脉夹层发生和进展的驱动因素。由于当前动物模型和临床标本的限制,目前研究中采用铁死亡抑制药物与造模药物同时



主动脉夹层铁死亡的过程与铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢三种重要代谢过程有关。转铁蛋白通过细胞膜上的转铁蛋白受体与细胞结合,以铁离子的形式摄取,铁离子被还原为亚铁离子,再被转运到细胞质中的不稳定铁池。大部分亚铁离子可由铁调素受体蛋白释放出细胞,或储存在FTH和FTL中;剩余亚铁离子可能通过芬顿反应转化生成活性氧。ACSL4催化PUFA转化为PL-PUFA,活性氧积累会使PL-PUFA过氧化,引起铁死亡。由SLC7A11和SLC3A2组成的Xc⁻系统是负责释放谷氨酸和摄取半胱氨酸的转运体,胱氨酸可以进一步转化为半胱氨酸,而半胱氨酸是谷胱甘肽的重要部分。谷胱甘肽能在GPX4的协同下将过氧化PL-PUFA还原,从而保护细胞免受铁死亡。GPX4还受METTL3、YTHDF2、H3K4和H3K9表观遗传调控。FTH:铁蛋白重链;FTL:铁蛋白轻链;ACSL:酰基辅酶A合成酶长链家族;PUFA:多不饱和脂肪酸;PL-PUFA:磷脂化多不饱和脂肪酸;SLC:溶质载体家族;GPX:谷胱甘肽过氧化物酶;METTL:N⁶-腺嘌呤甲基转移酶;YTHDF:YTH结构域家族蛋白;me:甲基;H3K:组蛋白3赖氨酸;NADPH:还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;NADP⁺:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(氧化态);GSR:谷胱甘肽二硫键还原酶;GSSG:氧化型谷胱甘肽;CD36:羧基末端跨膜蛋白36;HUR:RNA结合蛋白。

图1 铁死亡在主动脉夹层中的核心调控机制(采用Figdraw绘制)

Figure 1 The central regulatory mechanism of ferroptosis in aortic dissection (By Figdraw)

干预,故铁死亡与主动脉夹层的因果关系尚不明确。因此,有必要进一步探究如主动脉夹层造模不同阶段, β -氨基丙腈和AngII等不同主动脉夹层造模方式以及小鼠不同种属、年龄和性别等变量对主动脉夹层铁死亡的影响。随着全基因组关联研究在全球的开展,如孟德尔随机化等方法同样可能有助于验证铁死亡与主动脉夹层之间的联系。③Ferrostatin-1等药物存在体内代谢不稳定等不足,miRNA和lncRNA等核酸类物质作为药物也存在递送效率低、稳定性差易被核酸酶降解等诸多不足^[54]。纳米医学在主动脉夹层等主动脉疾病的抗氧化应激和精准递送小分子化合物或核酸类物质等方面已展现出相当的潜力^[53,55-56]。故通过结合相关技术或可促进主动脉夹层铁死亡相关的机制研究和治疗靶点的转化。④针对主动脉夹层铁死亡过程中的关键微环境

组分如铁离子等开发特异性诊断工具、研制基于铁死亡的主动脉夹层快速诊断试剂盒也是一个极具前景的研究方向^[57]。

总之,通过更深入地了解当前已被揭示的主动脉夹层铁死亡关键调控环节并针对性地开展后续基础和临床试验将进一步加深对主动脉夹层发病机制的理解,同时为临床主动脉夹层的预防和治疗提供新的生物标志物和干预靶点,以实现主动脉夹层精准干预策略的制订。

志谢 研究得到福建省卫生健康科技计划(2023CXB008)、福建省自然科学基金(2022D013)、国家自然科学基金

基金(82270415)支持

Acknowledgements This work was supported by the Health Science and Technology Plan of Fujian Province (2023CXB008), the Natural Science Foundation of Fujian Province (2022D013), and the National Natural Science Foundation of China (82270415)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2024. This is an open access article under the

CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] TANG X, LU K, LIU X, et al. Incidence and survival of aortic dissection in urban China: results from the National Insurance Claims for Epidemiological Research (NICER) study[J]. **Lancet Reg Health West Pac**, 2021, 17: 100280.
- [2] PAN L, BAI P, WENG X, et al. Legumain is an endogenous modulator of integrin $\alpha\beta3$ triggering vascular degeneration, dissection, and rupture[J]. **Circulation**, 2022, 145(9): 659-674.
- [3] VERSTRAETEN A, FEDORYSHCHENKO I, LOEYS B. The emerging role of endothelial cells in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. **Eur Heart J**, 2023, 44(14): 1262-1264.
- [4] SONG W, TU G, QIN L, et al. Macrophage in sporadic thoracic aortic aneurysm and dissection: potential therapeutic and preventing target[J]. **Rev Cardiovasc Med**, 2023, 24(12): 340.
- [5] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. **Cell**, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [6] LI N, JIANG W, WANG W, et al. Ferroptosis and its emerging roles in cardiovascular diseases[J]. **Pharmacol Res**, 2021, 166: 105466.
- [7] CHEN Y, HE Y, WEI X, et al. Targeting regulated cell death in aortic aneurysm and dissection therapy[J]. **Pharmacol Res**, 2022, 176: 106048.
- [8] SONG W, CHEN Y, QIN L, et al. Oxidative stress drives vascular smooth muscle cell damage in acute Stanford type A aortic dissection through HIF-1 α /HO-1 mediated ferroptosis[J/OL]. **Heliyon**, 2023, 9(12): e22857.
- [9] LI N, YI X, HE Y, et al. Targeting ferroptosis as a novel approach to alleviate aortic dissection[J]. **Int J Biol Sci**, 2022, 18(10): 4118-4134.
- [10] CHEN Y, YI X, HUO B, et al. BRD4770 functions as a novel ferroptosis inhibitor to protect against aortic dissection[J]. **Pharmacol Res**, 2022, 177: 106122.
- [11] TAO Y, LI G, WANG Z, et al. MiR-1909-5p targeting GPX4 affects the progression of aortic dissection by modulating nicotine-induced ferroptosis[J]. **Food Chem Toxicol**, 2024, 191: 114826.
- [12] SAWADA H, BECKNER Z A, ITO S, et al. β -aminopropionitrile-induced aortic aneurysm and dissection in mice[J]. **JVS Vasc Sci**, 2022, 3: 64-72.
- [13] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2021, 22(4): 266-282.
- [14] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. **Nat Rev Cardiol**, 2023, 20(1): 7-23.
- [15] EDVINSSON M, ILBÄCK N G, FRISK P, et al. Trace element changes in thoracic aortic dissection[J]. **Biol Trace Elem Res**, 2016, 169(2): 159-163.
- [16] LI B, WANG Z, HONG J, et al. Iron deficiency promotes aortic medial degeneration via destructing cytoskeleton of vascular smooth muscle cells[J/OL]. **Clin Transl Med**, 2021, 11(1): e276.
- [17] ZHONG X, WU Q, WANG Z, et al. Iron deficiency exacerbates aortic medial degeneration by inducing excessive mitochondrial fission[J]. **Food Funct**, 2022, 13(14): 7666-7683.
- [18] SHI F, WANG Z, WU Q, et al. Iron deficiency promotes aortic media degeneration by activating endoplasmic reticulum stress-mediated IRE1 signaling pathway[J]. **Pharmacol Res**, 2022, 183: 106366.
- [19] LU P, FENG X, LI R, et al. A novel serum biomarker model to discriminate aortic dissection from coronary artery disease[J]. **Dis Markers**, 2022, 2022: 9716424.
- [20] CONSOLI V, SORRENTI V, GROSSO S, et al. Heme oxygenase-1 signaling and redox homeostasis in physiopathological conditions[J]. **Biomolecules**, 2021, 11(4): 589.
- [21] TEKIN D, DURSUN A D, XI L. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and cardioprotection[J]. **Acta Pharmacol Sin**, 2010, 31(9): 1085-1094.
- [22] HENNING Y, BLIND U S, LARAFA S, et al. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction[J]. **Cell Death Dis**, 2022, 13(7): 662.
- [23] SHI J, WANG Q H, WEI X, et al. Histone acetyltransferase P300 deficiency promotes ferroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HIF-1 α /HMOX1 axis[J]. **Mol Med**, 2023, 29(1): 91.
- [24] RYTER S W. Heme oxygenase-1, a cardinal modulator of regulated cell death and inflammation[J]. **Cells**, 2021, 10(3): 515.
- [25] LIAO M, ZOU S, WU J, et al. METTL3-mediated m6A modification of NORAD inhibits the ferroptosis of vascular smooth muscle cells to attenuate the aortic dissection progression in an YTHDF2-dependent manner [J]. **Mol Cell Biochem**, 2024, 479(12): 3471-3487.
- [26] KUWATA H, HARA S. Role of acyl-CoA synthetase ACSL4 in arachidonic acid metabolism[J]. **Prostaglandins Other Lipid Mediat**, 2019, 144: 106363.
- [27] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. **Nat Chem Biol**, 2017, 13(1): 91-98.
- [28] JIN R, YANG R, CUI C, et al. Ferroptosis due to cystathionine γ lyase/hydrogen sulfide downregulation under high hydrostatic pressure exacerbates VSMC dysfunction [J]. **Front Cell Dev Biol**, 2022, 10: 829316.
- [29] WU H, CHEN L, LU K, et al. HMGB2 deficiency mitigates abdominal aortic aneurysm by suppressing Ang-II-caused ferroptosis and inflammation via NF- κ B pathway[J]. **Mediators Inflamm**, 2023, 2023: 2157355.
- [30] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine trans-

- porter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. **Protein Cell**, 2021, 12(8): 599-620.
- [31] HE Y, WANG X, CHEN S, et al. SP2509 functions as a novel ferroptosis inhibitor by reducing intracellular iron level in vascular smooth muscle cells[J]. **Free Radic Biol Med**, 2024, 219: 49-63.
- [32] PAN H, LU W, LIU Z, et al. Identification of ferroptosis-associated biomarkers in Stanford type A aortic dissection based on machine learning[J]. **Am J Transl Res**, 2023, 15(5): 3092-3114.
- [33] ZOU H X, QIU B Q, LAI S Q, et al. Role of ferroptosis-related genes in Stanford type A aortic dissection and identification of key genes: new insights from bioinformatic analysis[J]. **Bioengineered**, 2021, 12(2): 9976-9990.
- [34] YANG Y, YAMAGISHI K, KIHARA T, et al. Smoking cessation and mortality from aortic dissection and aneurysm: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) study[J]. **J Atheroscler Thromb**, 2023, 30(4): 348-363.
- [35] SAMPILVANJIL A, KARASAWA T, YAMADA N, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells[J]. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2020, 318(3): H508-H518.
- [36] GAN B. Mitochondrial regulation of ferroptosis[J/OL]. **J Cell Biol**, 2021, 220(9): e202105043.
- [37] WANG X, KONG X, FENG X, et al. Effects of DNA, RNA, and protein methylation on the regulation of ferroptosis[J]. **Int J Biol Sci**, 2023, 19(11): 3558-3575.
- [38] ZHANG J, LIU X, LI X, et al. The emerging role of noncoding RNA regulation of the ferroptosis in cardiovascular diseases[J]. **Oxid Med Cell Longev**, 2022, 2022: 3595745.
- [39] DING W, LIU Y, SU Z, et al. Emerging role of non-coding RNAs in aortic dissection[J]. **Biomolecules**, 2022, 12(10): 1336.
- [40] LIU Y, DING W, WANG J, et al. Non-coding RNA-mediated modulation of ferroptosis in cardiovascular diseases[J]. **Biomed Pharmacother**, 2023, 164: 114993.
- [41] YANG M, LUO H, YI X, et al. The epigenetic regulatory mechanisms of ferroptosis and its implications for biological processes and diseases[J/OL]. **MedComm (2020)**, 2023, 4(3): e267.
- [42] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. **Cell**, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [43] KÜNZLI M, MASOPUST D. CD4⁺ T cell memory[J]. **Nat Immunol**, 2023, 24(6): 903-914.
- [44] LI H, WANG P F, LUO W, et al. CD36-mediated ferroptosis destabilizes CD4⁺ T cell homeostasis in acute Stanford type-A aortic dissection[J]. **Cell Death Dis**, 2024, 15(9): 669.
- [45] YANG Y, WANG Y, GUO L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. **Cell Death Dis**, 2022, 13(4): 355.
- [46] FILIBERTO A C, LADD Z, LEROY V, et al. Resolution of inflammation via RvD1/FPR2 signaling mitigates Nox2 activation and ferroptosis of macrophages in experimental abdominal aortic aneurysms[J/OL]. **FASEB J**, 2022, 36(11): e22579.
- [47] MA J, ZHANG H, CHEN Y, et al. The role of macrophage iron overload and ferroptosis in atherosclerosis[J]. **Biomolecules**, 2022, 12(11): 1702.
- [48] ZILKA O, POON J F, PRATT D A. Radical-trapping antioxidant activity of copper and nickel bis (thiosemicarbazone) complexes underlies their potency as inhibitors of ferroptotic cell death[J]. **J Am Chem Soc**, 2021, 143(45): 19043-19057.
- [49] 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.
- [50] SCARPELLINI C, KLEJBOROWSKA G, LANTHIER C, et al. Beyond ferrostatin-1: a comprehensive review of ferroptosis inhibitors[J]. **Trends Pharmacol Sci**, 2023, 44(12): 902-916.
- [51] ZILKA O, SHAH R, LI B, et al. On the mechanism of cytoprotection by ferrostatin-1 and liproxstatin-1 and the role of lipid peroxidation in ferroptotic cell death[J]. **ACS Cent Sci**, 2017, 3(3): 232-243.
- [52] WU B, PAN X, CHEN X, et al. Epigenetic drug library screening identified an LSD1 inhibitor to target UTX-deficient cells for differentiation therapy[J]. **Signal Transduct Target Ther**, 2019, 4: 11.
- [53] WANG W, LIU Q, YANG Q, et al. 3D-printing hydrogel programmed released exosomes to restore aortic medial degeneration through inhibiting VSMC ferroptosis in aortic dissection[J]. **J Nanobiotechnology**, 2024, 22(1): 600.
- [54] YU H P, LIU F C, CHUNG Y K, et al. Nucleic acid-based nanotherapeutics for treating sepsis and associated organ injuries[J]. **Theranostics**, 2024, 14(11): 4411-4437.
- [55] LIU J, YANG Y, LIU X, et al. Macrophage-biomimetic anti-inflammatory liposomes for homing and treating of aortic dissection[J]. **J Control Release**, 2021, 337: 224-235.
- [56] YANG B, HU C, ZHANG Y, et al. Biomimetic-structured cobalt nanocatalyst suppresses aortic dissection progression by catalytic antioxidation[J]. **J Am Chem Soc**, 2024, 146(25): 17201-17210.
- [57] LIU Y, FENG F, LV G X, et al. Fluorescent Tb (III)-MOF for Fe (III) ion detection and treatment effect in aortic dissection by reducing β -receptor expression and D-dimer production[J]. **J Fluoresc**, 2020, 30(4): 793-799.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]