

铁死亡的调控机制及其在血液系统疾病中的研究进展

郑苏莹 方泽浩 金晶 李丹 封蔚莹*

(绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)血液科, 绍兴 312000)

摘要 铁死亡(ferroptosis)是一种新发现的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)形式,它是联系新陈代谢、氧化还原生物学和人类健康之间的纽带。其特征是脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)的致死性积聚,呈铁依赖性,在形态学、生化和遗传学方面,不同于其他传统形式的细胞死亡如凋亡、坏死和自噬。铁死亡最初在肿瘤细胞中被发现,随着铁死亡研究的不断深入,近年来发现铁死亡与血液系统疾病如白血病(leukemia)、淋巴瘤(lymphoma)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)及贫血(anaemia)等密切相关。该文综述了铁死亡的调控机制及其在血液系统疾病中的研究进展,为临床血液系统疾病的诊治提供新的理论依据和策略。

关键词 铁死亡; 白血病; 淋巴瘤; 多发性骨髓瘤; 骨髓增生异常综合征; 贫血; 血小板

Progress of Ferroptosis Mechanism and It's Application in Hematological Diseases

ZHENG Suying, FANG Zehao, JIN Jing, LI Dan, FENG Weiyong*

(Department of Hematology, Shaoxing People's Hospital

(Shaoxing Hospital, Zhejiang University School of Medicine), Shaoxing, 312000, China)

Abstract Ferroptosis is a newly discovered form of PCD (programmed cell death), which is the link between metabolism, redox biology and human health. It is characterized by lethal accumulation of lipid ROS (reactive oxygen species) and is iron-dependent. Ferroptosis is different from several other traditional cell death forms, such as necrosis, apoptosis and autophagy in morphological, biochemical and genetic mechanisms. Ferroptosis was initially found in tumor cells. However, with the deepening of the study of ferroptosis, it has been found that ferroptosis is also closely related to hematological diseases in recent years, such as leukemia, lymphoma, MM (multiple myeloma), MDS (myelodysplastic syndromes) and anaemia diseases. This paper reviews the research progress on the mechanism of ferroptosis and its role in hematological diseases, so as to provide new theoretical basis and strategies for the diagnosis and treatment of clinical hematological diseases.

Keywords ferroptosis; leukemia; lymphoma; MM (multiple myeloma); MDS (myelodysplastic syndrome); anemia; platelet

细胞是生命体的基本组成单位,细胞的增殖、分化以及死亡在机体的生存和发展中有着至关重要的作用。细胞死亡标志着细胞生命的终结,而决定细胞

命运的关键是细胞如何应对体内的氧化应激。大多数生物在氧化还原的基础代谢过程中,主要依赖氧作为最终的电子受体,而引起细胞氧化应激的因素,脂

收稿日期: 2022-01-04

接受日期: 2022-02-11

浙江省医药卫生科技项目(批准号: 2021KY363)和绍兴市人民医院青年科研基金重点项目(批准号: 2021YA10)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13588570250, E-mail: fengweiyong1997@126.com

Received: January 4, 2022

Accepted: February 11, 2022

This work was supported by the Zhejiang Medical and Health Science and Technology Project (Grant No.2021KY363) and Youth Scientific Research Fund of Shaoxing people's Hospital (Grant No.2021YA10)

*Corresponding author. Tel: +86-13588570250, E-mail: fengweiyong1997@126.com

质过氧化已成为细胞命运的重要调节因素。铁死亡(ferroptosis)作为脂质过氧化物过量积聚导致的一种新型细胞死亡方式,正日渐被重视。随着研究的深入,已发现细胞铁死亡与肿瘤、呼吸、心血管、神经系统等多系统疾病的发生均密切相关^[1-2]。最新研究结果显示,铁死亡与血液系统疾病亦有密切关系。本文将主要描述铁死亡的作用机制及其在血液系统疾病中的研究进展,为血液病诊治提供新靶点和新思路。

1 铁死亡的概述

铁死亡是一种由细胞内脂质过氧化物及致命活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成与降解平衡失调,而导致的以细胞氧化性死亡为典型特征的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)方式。细胞内的脂质过氧化物积累过程,需要铁离子参与,故铁死亡具有铁依赖性^[3]。早在20世纪中期,已有学者提出“氧化病”的概念,即氧化应激诱导状态下发生的神经元细胞死亡。2003年,研究发现Erastin是目前公认的最常用的铁死亡诱导剂。2008

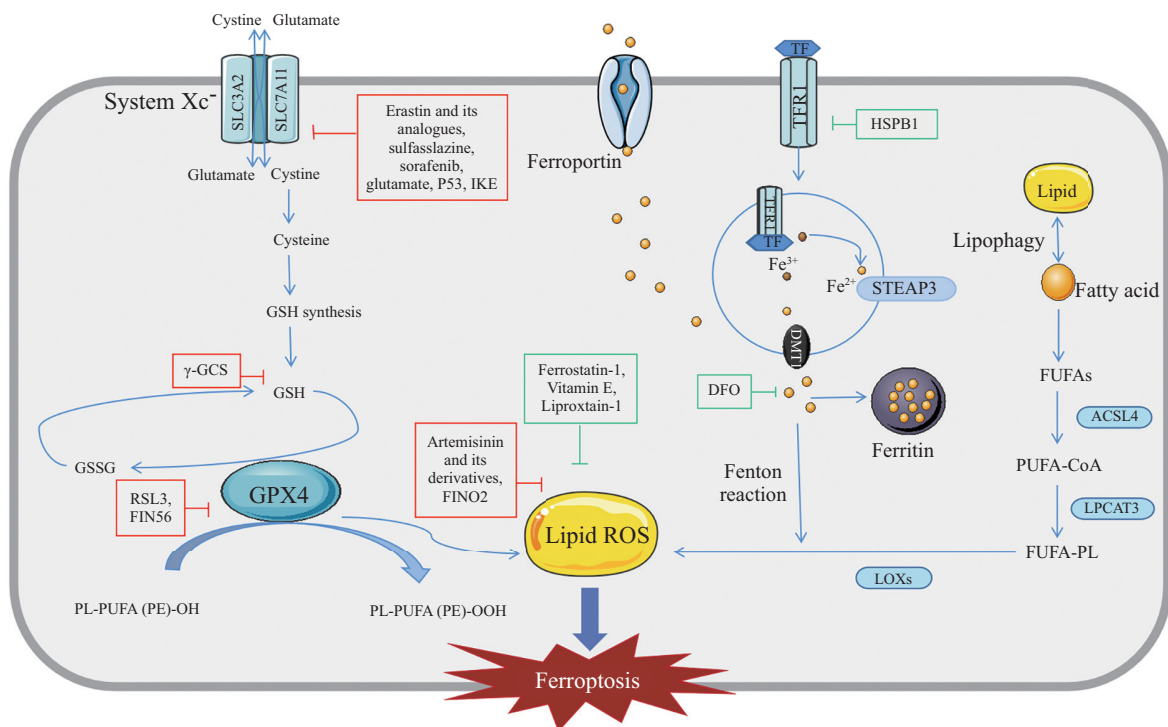
年又发现两种与Erastin作用相似的新化合物RSL3和RSL5^[1]。2012年,DIXON等^[4]首次正式提出“铁死亡”的概念,这是一种全新的细胞死亡,其与以往经典的自噬、凋亡、坏死等细胞死亡形式不同,受一系列不同基因的调控。铁死亡的主要细胞形态学特征变化包括细胞内的线粒体膜密度增加和体积缩小,线粒体嵴减少或消失,但细胞膜仍保持完整,细胞核形态仍然正常^[1]。

2 铁死亡的作用机制

从具体机制上讲,铁死亡是由细胞内铁过载和ROS积累引起的氧化性坏死。在细胞发生铁死亡的过程中,脂质过氧化物起到重要作用,而谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)则是调节铁死亡过程发生的关键酶,它是一种抗氧化酶,在脂质过氧化物的还原过程中起到重要的催化作用,并最终抑制细胞铁死亡(图1)。

2.1 代谢调控

2.1.1 铁代谢 铁是所有细胞和有机体新陈代谢



铁死亡是由于铁超载和细胞内ROS积聚引起的氧化性坏死,主要与铁代谢和细胞内抗氧化能力的调节有关,首先,细胞通过System Xc⁻-GSH-GPX导致脂质ROS积聚和铁死亡。其次,铁代谢的分子机制及调控相关铁蛋白的代谢途径对铁的转运有影响。

Ferroptosis is oxidative necrosis caused by iron overload and ROS accumulation in cells, and it is mainly related to the regulation of iron metabolism and intracellular antioxidant capacity. First, cells lead to lipid ROS accumulation and ferroptosis through the System Xc⁻-GSH-GPX. Second, the molecular mechanism of iron metabolism and the metabolic pathway of regulating ferritin have an impact on iron transport.

图1 铁死亡调节机制图

Fig.1 Molecular mechanisms of ferroptosis

过程中所必需的微量营养元素, 它能促进电子转移, 在柠檬酸循环、呼吸链、DNA合成和修复等过程中均至关重要。全身性铁稳态是由铁的摄取、再循环和丢失的平衡来维持的。人体内铁多来源于食物的摄入和衰老红细胞的破坏清除这两个过程, 以 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的形式存在, 人体内铁主要贮存在单核巨噬细胞中, 再释放到血液中, 并由转铁蛋白(transferrin, Tf)转运到骨髓参与造血。一方面 Fe^{2+} 在人体内通过小肠吸收, 或经红细胞降解, 然后再被铜蓝蛋白氧化成 Fe^{3+} , 而 Fe^{3+} 则与细胞膜上的Tf结合形成Tf- Fe^{3+} , 最后与转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)结合而被细胞胞体内存。另一方面, 人体内的 Fe^{3+} 被前列腺六次跨膜蛋白3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 再由二价金属转运蛋白1或锌铁调节蛋白家族8/14介导, 以贮存铁的形式贮存在人体不稳定铁池和铁蛋白中, 过量的 Fe^{2+} 也可被铁卟啉氧化成 Fe^{3+} [5]。铁的氧化还原循环是一个复杂的调控过程, 并影响细胞对铁死亡的敏感性。铁调素(hepcidin)是细胞铁外输的蛋白, 是调节铁稳态的关键因素, 不仅与SLC40A1(solute carrier family 40 membrane 1)直接作用致其降解, 还间接影响SLC40A1的表达, 阻止铁外流。如铁负荷过高时[6], 红细胞在体外的分化和成熟受到影响, 导致红细胞增殖能力下降, 发生铁死亡[2]。

2.1.2 脂代谢 研究发现, 脂代谢也与铁死亡关系密切, 铁依赖的脂质ROS积聚参与铁死亡全过程。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)对脂质过氧化反应敏感, 参与铁死亡过程。游离PUFAs酯化成膜磷脂并被氧化后, 作为底物合成脂质信号转导的介质, 参与铁死亡信号的传递。在氧化应激条件下, PUFAs合成增加, 进一步促进脂质过氧化[7]。既往研究发现, 由花生四烯酸或其衍生物肾上腺素参与组成的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)是诱导细胞发生铁死亡的关键磷脂。酰辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine Acyltransferase 3, LPCAT3)在PE的生物合成和重塑过程中发挥重要作用, 两者能激活PUFAs并影响其跨膜特性[8]。细胞内ACSL4和LPCAT3的表达下调, 可进一步降低脂质过氧化物底物的含量, 最终抑制细胞铁死亡发生。经过脂氧合酶的催化, PUFA-PE发挥氧化作用并诱导

细胞发生铁死亡[8-9]。

2.1.3 氨基酸代谢 谷胱甘肽(glutathione, GSH)是哺乳动物细胞中最丰富的还原剂, 是多种酶的辅因子。GPX4是诱发铁死亡的关键调节因子, 抑制其活性会导致细胞内脂质过氧化物的积累, 这标志着细胞发生铁死亡。GPX4通过将GSH转化成氧化型GSH, 把细胞毒性过氧化脂质还原为相应的醇。细胞内GPX4表达下调, 可增加细胞对铁死亡的敏感性, 而GPX4表达上调则抑制铁死亡[10]。RSL3是另一种常用的铁死亡诱导剂, 其通过降低GPX4活性, 抑制细胞抗氧化能力, 使ROS积累导致细胞铁死亡。而凋亡诱导因子线粒体相关2(apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2, AIFM2)的过表达可以消除GPX4来抑制铁死亡[11]。胱氨酸谷氨酸转运受体(System Xc^-)是一种氨基酸逆向转运蛋白, 广泛分布于磷脂双层中, 是细胞内重要的抗氧化系统的一部分。通过System Xc^- , 半胱氨酸和谷氨酸在细胞内外发生交换, 进而参与GSH的合成[12]。通过抑制胱氨酸的吸收, 来抑制System Xc^- 的活性, 可影响GSH的合成, 最终抑制GPX活性, 导致细胞抗氧化能力下降, 脂质ROS积累并诱发铁死亡。

2.2 基因调控

*p53*是目前人体最常见的抑癌基因。在细胞不同状态下或不同肿瘤细胞中, *p53*激活不同的信号通路或调节蛋白, 对铁死亡的调控存在双重性及细胞特异性。*p53*一方面通过抑制SLC7A11(solute carrier family 7 member 11)的转录表达, 降低System Xc^- 对胱氨酸的摄取和细胞内GSH水平, 来抑制GPX4活性, 降低抗氧化能力, 进而导致ROS积累, 最终增加细胞对铁死亡的敏感性, 促进铁死亡发生。*p53*亦通过抑制SLC7A11表达, 间接激活肿瘤细胞的花生四烯酸脂氧合酶15(arachidonate 15-Lipoxygenase, ALOX15)活性, 导致肿瘤细胞发生花生四烯酸脂氧合酶12(arachidonate 12-Lipoxygenase, ALOX12)依赖的铁死亡。此外, P53-SAT1-ALOX15信号通路也参与细胞铁死亡的调节过程, SAT1是*p53*基因的转录靶点, 活化SAT1能促进ROS诱导的脂质过氧化和铁死亡[13]。但另一方面*p53*通过诱导*p21*增加GSH产生, 减少脂质ROS积累, 从而抑制铁死亡[14]。另外也存在其他相关基因调控(表1)。

2.3 铁死亡相关的自噬

自噬通过溶酶体依赖的方式降解和清除多种

表1 铁死亡相关基因及其在铁死亡中的功能(根据参考文献[15]修改)

Table 1 Ferroptosis-related genes and their functions in ferroptosis (modified from the reference [15])

基因 Gene	功能 Function description
<i>TFR1</i> (transferrin receptor 1) ^[5]	Imports iron into cells
<i>HSPB1</i> (heat shock protein β -1) ^[1]	Reduces cellular iron uptake
<i>STEAP3</i> (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3) ^[5]	Converts Fe^{3+} to Fe^{2+}
<i>SLC40A1</i> (solute carrier family 40 membrane 1) ^[6]	Blocks iron export
<i>GPX4</i> (glutathione peroxidase 4) ^[10]	Prevents lipids hydroperoxides
<i>ACSL4</i> (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4) ^[8]	Converts AA/AdA into AA CoA
<i>LPCAT3</i> (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3) ^[9]	Esterifies AA CoA/AdA CoA into PEs
<i>NRF2</i> (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) ^[16]	Regulates antioxidant response by coding associated genes
<i>POR</i> (cytochrome P450 oxidoreductase) ^[3]	Promotes PUFA peroxidation
<i>SLC7A11</i> (solute carrier family 7 membrane 11) ^[13]	Promotes cystine uptake

表2 铁死亡诱导剂和抑制剂(根据参考文献[24]修改)

Table 2 Classification of inducer and inhibitor of ferroptosis (modified from the reference [24])

分类 Classification	机制 Mechanisms	代表性分子和药物 Representative molecules and drugs
Ferroptosis inducer	(1) Inhibition of system Xc^- (2) Inhibition of GPX4 (3) Glutathione's inhibitor (4) Lipid peroxidants induced by increasing ROS level	(1) Erastin and its analogues, sulfasalazine, sorafenib, glutamate ^[20-21] , p53 ^[13] , IKE ^[22] (2) RSL3, FIN56 ^[10,12] (3) γ -GCS ^[12] (4) FINO2, artemisinin and its derivatives ^[21,23]
Ferroptosis inhibitor	(1) Iron chelating agents (2) Lipid ROS inhibitors	(1) DFO (desferrioxamine) ^[21] (2) HSPB1 (heat shock protein β -1), ferrostatin-1, vitamin E, liproxtain-1 ^[1-2]

分子或细胞器,在细胞存亡中发挥重要作用。研究表明,自噬,特别是选择性自噬,如铁自噬(ferritinophagy)、脂自噬(lipophagy)等与铁死亡密切相关。

2.3.1 铁自噬 铁自噬是一种选择性自噬降解铁蛋白的过程,吞噬铁会增加细胞内的游离铁。噬铁蛋白增多后,通过Fenton反应,引起脂质过氧化和ROS的生成,造成氧化损伤及促进铁死亡。核受体辅活化因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)是一种选择性的铁自噬受体,通过抑制NCOA4以阻断Erastin诱导的铁蛋白降解,减少游离铁和降低ROS水平,最终抑制铁死亡。当细胞内铁水平较高时, NCOA4通过泛素-蛋白酶体途径降解,形成反馈机制。研究已证实,铁自噬可通过细胞内的铁代谢来调节细胞对铁死亡的敏感性^[17]。

2.3.2 脂自噬 脂自噬是一种以脂滴为靶点调节细胞内脂质水平的选择性自噬,通过减少脂质储存和促进脂质过氧化来促进铁死亡。实验表明,小鼠肝脏细胞经RSL3处理后,脂滴水平先升后降。且在脂自噬过程中,脂滴的转载受体RAB7A通过溶酶体和多囊泡促

进脂滴的聚集和降解,并促进RSL3诱导的铁死亡^[18]。

2.3.3 线粒体自噬(mitophagy) 线粒体的主要功能是通过氧化磷酸化为细胞提供能量,它是铁代谢和ROS生成的主要部位。在肿瘤细胞中,线粒体内具有氧化还原活性的铁池积极参与线粒体ROS的积累。Fenton反应和Harbor-Weiss反应共同产生ROS,而ROS与Fe/S团簇反应,导致游离铁增多,铁超载进一步导致线粒体DNA应激和损伤,引起线粒体的自噬性铁死亡。而干扰线粒体的典型代谢活动如柠檬酸循环或电子转移链也可能影响铁死亡的敏感性。有丝分裂是一种特殊的自噬形式,可以清除受损和功能失调的线粒体,与铁死亡密切相关^[19]。

2.4 铁死亡的诱导剂与抑制剂

研究发现,多种化合物可通过诱导或抑制铁死亡来调节细胞死亡(表2)。

3 铁死亡在血液系统疾病中的研究

3.1 白血病

白血病(leukemia)是一组异质性的造血干/祖细

胞恶性肿瘤,其特点是原始细胞在骨髓中异常增殖,干扰正常血细胞生成;其发生涉及多基因改变,包括一些与铁代谢相关的基因。研究发现,白血病细胞对铁摄取增加,使得铁外流减少,导致细胞内铁水平升高,易诱导细胞发生铁死亡^[25]。

3.1.1 急性淋巴细胞白血病 急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是骨髓中B或T淋巴细胞异常增殖的血液恶性肿瘤。CHEN等^[26]研究表明,诱导ROS介导的氧化应激和T淋巴细胞凋亡,可降低Th1/Th2和Tc1/Tc2值,提高CD4/CD8值和调节性T细胞比例,使白血病细胞获得免疫逃逸。在白血病细胞中,DHA(dihydroartemisinin)可通过增加ROS水平、降低GSH和GPX4水平来诱导铁死亡,并使细胞周期停滞于G₀/G₁、G₂/M期来抑制细胞增殖^[23,27]。

3.1.2 急性髓系白血病 急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)是起源于髓系造血干/祖细胞的血液恶性肿瘤。DU等^[27]在AML细胞研究中发现,DHA通过调节AMPK/mTOR/p70S6K信号通路,诱导AML细胞发生自噬,并加速铁蛋白的降解,提高活性铁池中的铁含量,促进细胞内ROS积累,最终导致铁死亡^[28]。另有研究发现,LncRNA LINC00618在人类白血病细胞表达降低,其通过下调Bax、caspase-3表达诱导细胞凋亡,从而增加ROS和升高铁水平;而敲除LINC00618后,白血病细胞内ROS水平和铁浓度均降低;此外,LINC00618抑制淋巴特异性解旋酶(lymphoid specific helicase, LSH)的表达,而LSH增强SLC7A11的转录并抑制铁死亡。故LINC00618通过与LSH的相互作用来降低SLC7A11的表达,最终促进铁死亡^[29]。铁通过Haber-Weiss反应和Fenton反应产生羟自由基,促进ROS形成,而AML细胞通过HMGB1(high mobility group box 1)调控RAS-JNK/p38信号通路增加ROS水平诱导AML细胞铁死亡^[30]。研究显示,GPX家族成员GPX1、GPX3、GPX4和GPX7通过减少过氧化氢水平,防止细胞发生氧化损伤,其表达改变可能预测AML患者的不良预后^[10,31]。此外,AML细胞对ALDH3A2(aldehyde dehydrogenase 3a2)有依赖性,ALDH3A2可以解毒脂肪醛,从而防止脂质过氧化造成的氧化损伤;故降低ALDH3A2水平,可诱导白血病细胞发生铁死亡,ALDH3A2与GPX4抑制剂RSL3具有协同效应,但对正常造血无明显不良

影响^[32]。另外,RSL3或Erastin对白血病细胞还具有化疗增敏作用。ATPR(4-amino-2-trifluoromethylphenyl retinate)通过EBP50/NCF1复合物使ROS积累,诱导AML细胞分化并抑制其增殖,并降低NB4细胞NRF2(nuclear factor E2-related factor 2)的表达,诱导其发生铁死亡和自噬^[16]。

3.2 淋巴瘤

淋巴瘤(lymphoma)是一种发生于淋巴结和淋巴组织的血液系统恶性肿瘤,其中弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)是一种侵袭性B细胞淋巴瘤,约占非霍奇金淋巴瘤的30%~40%。研究发现,DLBCL的发生及预后与GPX4的过度表达或缺失密切相关,并对System X_C⁻抑制特别敏感,故DLBCL是对铁死亡高度敏感的一类癌症^[33]。在某些肿瘤细胞中从头合成胆固醇的基因沉默或突变,而肿瘤细胞的生存则必须从脂蛋白中摄取胆固醇,故依赖于脂蛋白中胆固醇摄取的淋巴瘤细胞更易发生铁死亡。清道夫受体B1(scavenger receptor class B1, SCARB1)是富含胆固醇的高密度脂蛋白的高亲和力受体,能够介导肿瘤细胞摄取胆固醇,并介导膜锚定的第二信使信号通路,故被认为是人类癌症的新靶标。JONATHAN等^[34]研究认为,B细胞性淋巴瘤高表达SCARB1,运用低胆固醇高密度脂蛋白样纳米颗粒靶向结合SCARB1,可抑制高敏感性B细胞淋巴瘤细胞(包括Burkitt淋巴瘤、DLBCL和滤泡性淋巴瘤)的胆固醇摄取,破坏淋巴瘤膜锚定的第二信使信号通路,上调从头合成胆固醇所需的基因表达,最终降低GPX4表达,导致膜氧化脂质的增加,诱导淋巴瘤细胞发生铁死亡。另有实验研究发现,青蒿琥酯能显著增加细胞内活性氧生成和脂质过氧化,通过激活ATF4-CHOP-CHAC1通路,上调CHAC1表达并降解细胞内GSH,诱导Burkitt淋巴瘤细胞发生铁死亡^[21]。铁死亡诱导剂对淋巴瘤细胞的抗肿瘤活性,也随着细胞中脂质过氧化的积累而逐渐增强^[22]。

3.3 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)也是最常见的血液系统恶性肿瘤之一,其特点是原始和幼稚浆细胞增殖,并伴随单克隆免疫球蛋白和轻链生成,引发肾功能损害、高钙血症、骨质破坏以及贫血等临床表现。铁产生氧化应激和脂质损伤,抑制蛋白酶体功能活性,从而干扰氧化还原和蛋白质动

态平衡,这是MM细胞生存的基本过程。研究发现,铁暴露对MM细胞具有多种毒性,最终导致MM细胞死亡^[35]。GPX4和SLC7A11是MM细胞发生铁死亡的核心,当两者降低时ROS的产生和消除的动态平衡被打破;在原代MM细胞中,GPX4和SLC7A11高表达,提示MM细胞可能通过增加GPX4和SLC7A11表达量来清除ROS,从而维持MM细胞生存。研究发现,新型免疫抑制剂FTY720可以通过降低GPX4和SLC7A11表达来阻断ROS清除,并诱导胞内 Fe^{2+} 积累来增加活性氧生成,导致MM细胞铁死亡。FTY720可通过降低Tyr307位点PP2Ac的磷酸化水平,使Thr172位点的AMPK α 去磷酸化,从而激活PP2A,进而降低磷酸化的EEF2表达,导致MM细胞死亡;而分别使用PP2A抑制剂、AMPK激动剂和自噬抑制剂进行实验时,发现FTY720通过PP2A/AMPK/eEF2K通路诱导MM细胞铁死亡和自噬,故认为自噬和铁死亡可相互促进,形成正反馈,促进MM细胞死亡^[36]。研究表明,DHA及药用果球紫堇(*Fumaria officinalis*)提取物诱导MM细胞周期停滞在 G_0/G_1 期,而 G_0/G_1 细胞周期阻滞与ROS生成密切相关,DHA及药用果球紫堇提取物通过线粒体细胞膜的断裂和胞内ROS水平升高诱导细胞铁死亡^[27,37]。此外在MM细胞中,芹菜素(apigenin)可通过下调STAT1和Akt表达,以及激活caspases、JNK、P-38MAPK、Beclin-1和LC3 II,抑制MM细胞增殖,最终诱导MM细胞凋亡、铁死亡和自噬^[38]。

3.4 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组异质性较强的髓系血液恶性肿瘤。MDS常伴有铁过载,而铁过载可破坏MDS患者的骨髓微环境,导致骨髓单个核细胞活力下降,并伴有GSH和GPX4活性降低及ROS升高。MDS小鼠模型研究表明,随着铁过载程度的增加,胞内 Fe^{2+} 及ROS水平升高,诱导铁死亡,故铁死亡可能是MDS的主要发病机制之一。在去甲基化药物地西他滨对MDS细胞的作用机制研究中,发现其通过ROS来降低GSH水平及GPX4活性,诱导MDS细胞发生铁死亡;进一步研究发现,地西他滨对MDS细胞的生长抑制作用可被两种常用的铁死亡抑制剂Ferrostatin-1和DFO(desferrioxamine)部分逆转,而铁死亡诱导剂Erastin则可增强地西他滨对MDS的细胞毒作用,故铁死亡可能是地西他滨诱导MDS细胞死亡的

机制之一^[25,39]。

3.5 红细胞相关疾病

铁对于血红素和血红蛋白的形成是必不可少的,成熟红细胞具有很强的铁依赖性。更重要的是,红细胞中血红素和铁可通过Fenton反应催化超氧化物和过氧化氢之间的相互作用,产生高活性的羟自由基和脂质过氧化。红细胞中高浓度的氧和铁也会不断诱导氧化应激形成脂质ROS。过多的脂质过氧化和ROS生成,导致红细胞内的细胞器和DNA损伤,诱发铁死亡。因此,红细胞容易发生铁死亡并引起患者贫血,且贫血程度与铁超载程度呈正相关^[40-41]。

3.5.1 丙酮酸激酶缺乏症 丙酮酸激酶缺乏症(pyruvate kinase deficiency, PKD)是一种由PKLR基因突变引起的罕见遗传性溶血性贫血。GPX4是网织红细胞发育成熟的关键因素,PKD患者由于丙酮酸缺乏,胞内的谷氨酰胺优先转换为 α -酮戊二酸为三羧酸循环提供原料,从而使GSH生成减少,降低了GPX4的生物利用度。在血红素和铁存在的情况下,造血细胞中的GPX4缺乏导致全身肝脏铁负荷过高及不受控制的自氧化,扰乱自噬小体的成熟和有丝分裂,从而导致网织红细胞不能完全成熟^[42]。ALTAMURA等^[40]证实,缺乏GPX4基因导致网织红细胞成熟障碍,即晚期无效的红细胞生成。总之,铁死亡通过扰乱全身铁稳态和网织红细胞成熟来损害红细胞生成。

3.5.2 再生障碍性贫血 再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种表现为全血细胞减少和骨髓造血增生低下的血液病。人体肝脾及骨髓造血组织内的巨噬细胞,不断从衰老的红细胞中回收血红素铁,导致巨噬细胞内 Fe^{2+} 过量蓄积及引起细胞死亡,而人体铁过载则诱导骨髓造血干细胞铁死亡。大多数获得性AA患者初诊时均伴有不同程度的血清铁、血清铁蛋白、转铁蛋白受体饱和度及铁调素水平升高,引起骨髓造血抑制及铁利用减少,最终导致造血干细胞铁死亡。实验研究发现,随着血清中铁和铁蛋白水平的增加,以及骨髓上清液中总GSH、GPX4水平的降低,骨髓衰竭程度逐渐加重,故铁死亡可加速骨髓造血干细胞损伤。此外,获得性AA患者的GSH水平下降,脂质过氧化产物水平升高,故骨髓衰竭同时伴随着脂质过氧化和ROS积累增加;而这些患者经过铁螯合剂治疗后,其骨髓造血功能获得一定程度的改善,故认为获得性AA患者的骨髓造血干细胞损伤与铁死亡密切相关,铁死亡抑制剂可使AA患者

的骨髓造血功能获得改善^[43]。

3.6 血小板相关疾病

铁在整个人体的造血过程中都是必需的, 骨髓微环境中铁含量的波动会影响到造血干细胞最终分化为血小板还是红细胞。低铁的环境更有利于血小板生成, 故铁缺乏有时会伴有反应性血小板增多, 但严重缺铁时也会出现血小板减少。而发生炎症时, 功能性铁缺乏(或分布失调)可能与早期血小板减少有关, 随后血小板池迅速补充, 有时甚至出现反应性血小板增多症^[44]。研究表明, 铁死亡介导血小板活化促进血栓形成, GPX4可通过减少脂质过氧化物生成来抑制铁死亡, 从而抑制血小板性血栓形成, 减轻血管内血栓形成倾向。同时, 血红素促使血小板中脂质ROS积累诱导铁死亡, 增加血小板活化和血栓栓塞。但褪黑素有清除ROS和抑制氧化应激损伤的能力, 通过恢复蛋白酶体活性和抑制血小板炎症小体的激活来抑制血红素诱导的铁死亡。发生铁死亡破裂的细胞核将大量染色质和组蛋白释放到细胞外后, 组蛋白通过TLR2/4(toll-like receptor 2/4)激活NF- κ B(nuclear factor- κ B)信号并触发血小板聚集和凝血^[45]。

3.7 其他血液系统疾病

遗传性血色病(hereditary hemochromatosis, HH)是一种体内铁负荷过多的疾病, 含铁血黄素广泛沉积于各脏器组织, 致多脏器损害的遗传病。研究发现, GPX家族基因突变, 可以加速HH的临床进程。过量铁使HH细胞膜中ROS生成量增加, 可能导致细胞死亡和组织器官损伤。研究表明, SLC40A1的突变阻止了铁调素与铁蛋白的结合, 也会导致HH^[6]。小鼠实验也证明, 铁在触发SLC7A11介导的铁死亡中起着关键作用, 用Ferrostatin-1可改善小鼠的肝损伤, 提示铁死亡可能是治疗HH相关组织损伤的一个新方向^[46]。

4 总结与展望

近年来, 铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式, 在人体各系统疾病的研究中不断涌现。故我们对铁死亡与血液系统疾病的相互关系进行了系统全面的阐述, 发现铁死亡在其中起着至关重要的作用。调节铁死亡相关通路或蛋白表达、细胞内ROS水平以及多种代谢途径的稳态可影响细胞对铁死亡的敏感性, 从而诱导血细胞发生铁死亡。而多种化合物及调节因子与血细胞发生铁死亡密切相关, 可能诱导铁死亡并影响血液疾病的

预后。

然而, 对血液系统疾病的铁死亡研究目前仍处于早期阶段, 其具体作用机制有待进一步研究。此外, 血液肿瘤的发生机制较为复杂, 往往是多通路多靶点起作用。既往细胞毒药物的多药联合化疗易引起骨髓抑制、免疫破坏等严重不良后果。表1、表2总结了铁死亡相关调控基因、诱导剂及拮抗剂的作用机制, 进一步了解了它们在血液系统疾病靶向治疗方面的作用, 有利于开发更加低毒高效的新型靶点抑制剂。铁死亡相关的新型靶点抑制剂, 或者其与原有细胞毒药物的联合治疗, 亦可能进一步提高原有单一药物的疗效, 延缓耐药及改善预后。另外, 在祖国灿烂的中医药宝库里, 某些单体(芹菜素^[38]、葛根素、青蒿素和双氢青蒿素^[21])和提取物(槲皮素^[47]、天麻素^[48]和毛兰素^[49])相继被发现可以诱导铁死亡, 进一步研究发现青蒿素及其衍生物ART可能是基于铁死亡的抗血液肿瘤治疗的新方向^[23]。因此, 未来进一步研究某些中药单体和提取物对铁死亡的药理价值, 可为中医药治疗血液系统疾病提供更深的理论基础。

总之, 我们的综述全面阐述了铁死亡在血液系统疾病中的重要性, 有助于理解铁死亡的调控机制及开发更有效的靶向治疗药物, 为临床上血液病的诊治提供了新思路。

参考文献 (References)

- [1] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-25.
- [2] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [3] YAN B, AI Y, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-69.
- [4] 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): 1060-72.
- [5] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226.
- [6] BRISSOT P, PIETRANGELO A, ADAMS P C, et al. Haemochromatosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18016.
- [7] ZOU Y, LI H, GRAHAM E T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302-9.
- [8] 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): 91-8.
- [9] OU Y, PALTE M J, DEIK A A, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1617.
 - [10] WEI J, XIE Q, LIU X, et al. Identification the prognostic value of glutathione peroxidases expression levels in acute myeloid leukemia [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(11): 678.
 - [11] WEI X, YI X, ZHU X H, et al. Posttranslational modifications in ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8832043.
 - [12] KOPPULA P, ZHANG Y, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the cROSroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer [J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1): 12.
 - [13] CHU B, KON N, CHEN D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579-91.
 - [14] LIU J, ZHANG C, WANG J, et al. The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8387.
 - [15] WANG H, CHENG Y, MAO C, et al. Emerging mechanisms and targeted therapy of ferroptosis in cancer [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(7): 2185-208.
 - [16] DU Y, BAO J, ZHANG M J, et al. Targeting ferroptosis contributes to ATRP-induced AML differentiation via ROS-autophagy-lysosomal pathway [J]. *Gene*, 2020, 755: 144889.
 - [17] NAI A, LIDONNICI M R, FEDERICO G, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy in macrophages is crucial to sustain erythropoiesis in mice [J]. *Haematologica*, 2021, 106(3): 795-805.
 - [18] BAI Y, MENG L, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003.
 - [19] BATTAGLIA A M, CHIRILLO R, AVERSA I, et al. Ferroptosis and cancer: mitochondria meet the "iron maiden" cell death [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1505.
 - [20] ZHAO Y, LI Y, ZHANG R, et al. The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5429-41.
 - [21] WANG N, ZENG G Z, YIN J L, et al. Artesunate activates the ATF4-CHOP-CHAC1 pathway and affects ferroptosis in Burkitt's lymphoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(3): 533-9.
 - [22] ZHANG Y, TAN H, DANIELS J D, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(5): 623-33.
 - [23] MANCUSO R I, FOGLIO M A, OLALLA SAAD S T. Artemisinin-type drugs for the treatment of hematological malignancies [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(1): 1-22.
 - [24] 杨霞, 宁宗. 铁死亡在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*(YANG X, NING Z. Advances in ferroptosis in respiratory diseases [J]. *Chin J Comp Med*), 2020, 30(12): 125-9.
 - [25] WEBER S, PARMON A, KURRLE N, et al. The clinical significance of iron overload and iron metabolism in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 627662.
 - [26] CHEN J, LU W Y, ZHAO M F, et al. Reactive oxygen species mediated T lymphocyte abnormalities in an iron-overloaded mouse model and iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(7): 1085-95.
 - [27] DU J, WANG T, LI Y, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 356-69.
 - [28] ZHU H Y, HUANG Z X, CHEN G Q, et al. Typhaneoside prevents acute myeloid leukemia (AML) through suppressing proliferation and inducing ferroptosis associated with autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(4): 1265-71.
 - [29] WANG Z, CHEN X, LIU N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 263-74.
 - [30] YE F, CHAI W, XIE M, et al. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis via RAS-JNK/p38 signaling in HL-60/NRASQ61L cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 730-9.
 - [31] WEI R, QIU H, XU J, et al. Expression and prognostic potential of GPX1 in human cancers based on data mining [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 124.
 - [32] YUSUF R Z, SAEZ B, SHARDA A, et al. Aldehyde dehydrogenase 3a2 protects AML cells from oxidative death and the synthetic lethality of ferroptosis inducers [J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1303-16.
 - [33] KINOWAKI Y, KURATA M, ISHIBASHI S, et al. Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(5): 609-19.
 - [34] RINK J S, LIN A Y, MCMAHON K M, et al. Targeted reduction of cholesterol uptake in cholesterol-addicted lymphoma cells blocks turnover of oxidized lipids to cause ferroptosis [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100100.
 - [35] BORINI J, MORISI F, CERRUTI F, et al. Iron causes lipid oxidation and inhibits proteasome function in multiple myeloma cells: a proof of concept for novel combination therapies [J]. *Cancers*, 2020, 12(4): 970.
 - [36] ZHONG Y, TIAN F, MA H, et al. FTY720 induces ferroptosis and autophagy via PP2A/AMPK pathway in multiple myeloma cells [J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118077.
 - [37] ADHAM A N, NAQISHBANDI A M, EFFERTH T. Cytotoxicity and apoptosis induction by fumaria officinalis extracts in leukemia and multiple myeloma cell lines [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113458.
 - [38] ADHAM A N, ABDELFAH S, NAQISHBANDI A M, et al. Cytotoxicity of apigenin toward multiple myeloma cell lines and suppression of iNOS and COX-2 expression in STAT1-transfected HEK293 cells [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153371.
 - [39] LÜ Q, NIU H, YUE L, et al. Abnormal ferroptosis in myelodysplastic syndrome [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1656.
 - [40] ALTAMURA S, VEGI N M, HOPPE P S, et al. Glutathione peroxidase 4 and vitamin E control reticulocyte maturation, stress erythropoiesis and iron homeostasis [J]. *Haematologica*, 2020, 105(4): 937-50.
 - [41] ZHENG H, JIANG L, TSUDUKI T, et al. Embryonal erythropoiesis and aging exploit ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2021, 48: 102175.
 - [42] VAN VUREN A J, VAN BEERS E J, VAN WIJK R. A proposed concept for defective mitophagy leading to late stage ineffective erythropoiesis in pyruvate kinase deficiency [J]. *Front Physiol*,

- 2021, 11: 609103.
- [43] 袁长威. 铁过载及铁死亡在获得性再生障碍性贫血中的临床研究[D]. 河南: 郑州大学, 2020.
- [44] BRISSOT E, TROADEC M B, LOREAL O, et al. Iron and platelets: a subtle, under-recognized relationship [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(8): 1008-16.
- [45] NAVEENKUMAR S K, SHARATHBABU B N, HEMSHEKHAR M, et al. The role of reactive oxygen species and ferroptosis in heme-mediated activation of human platelets [J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(8): 1996-2002.
- [46] WANG H, AN P, XIE E, et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 449-65.
- [47] LI X, ZENG J, LIU Y, et al. Inhibitory effect and mechanism of action of quercetin and quercetin diols-alder anti-dimer on erastin-induced ferroptosis in bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(3): 205.
- [48] JIANG T, CHU J, CHEN H, et al. Gastrodin inhibits H₂O₂-induced ferroptosis through its antioxidative effect in rat glioma cell line C6 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3): 480-7.
- [49] CHEN P, WU Q, FENG J, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in dendrobium extract, inhibits lung cancer cell growth and migration via calcium/calmodulin-dependent ferroptosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 51.