

# 铁死亡与生殖系统疾病研究进展

刘丽学<sup>1</sup>, 范春梅<sup>2</sup>, 侯石磊<sup>1</sup>, 武艾宁<sup>1</sup>, 托娅<sup>1\*</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属医院 生殖医学中心, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学 临床医学院)

**摘要:** 铁死亡是一种新的自噬依赖性细胞死亡形式。许多研究发现, 铁死亡参与多种疾病的发生发展, 例如神经系统退行性疾病、慢性心血管疾病、肿瘤、泌尿系统肾疾病、空肠疾病及呼吸系统疾病等。但在生殖系统, 相关研究不多, 也不完善。本文系统性回顾铁死亡作用机制相关研究, 综述了在生殖系统相关临床疾病中的作用, 讨论了铁死亡研究现状、尚未解决的问题及展望未来研究方向, 从而使人们更多地认识了解铁死亡, 为探讨其介导的疾病的治疗方法打下研究基础。

**关键词:** 铁死亡; 铁; 脂质过氧化; 生殖系统

**中图分类号:** R711.7

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2095-512X(2021)06-0665-04

## RESEARCH PROGRESS ON IRON DEATH AND DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM

LIU Lixue, FAN Chunmei, HOU Shilei et al.

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

**Abstract:** Ferroptosis is a new autophagy dependent form of cell death. Many studies have found that ferroptosis is involved in the occurrence and development of many diseases, such as neurodegenerative diseases, chronic cardiovascular diseases, tumors, urinary and renal diseases, jejunal diseases and respiratory diseases. But in the reproductive system, the related research is not much and not perfect. In this paper, we systematically review the research on the mechanism of ferroptosis, review the role of ferroptosis in clinical diseases related to reproductive system, discuss the research status, unsolved problems and future research direction of ferroptosis, so as to make people know more about ferroptosis and lay a research foundation for exploring the treatment methods of ferroptosis mediated diseases.

**Key words:** ferroptosis; iron; lipid-peroxidation; reproductive system

### 1 铁死亡相关概念

2012年, Dixon等<sup>[1]</sup>首次发现铁死亡(ferroptosis), 铁死亡是一种新的自噬依赖性细胞死亡形式<sup>[2]</sup>, 它被认为是对抗广泛脂质过氧化的防御机

制。脂质过氧化是一个复杂的过程, 可能破坏细胞膜的完整性, 最终导致细胞毒性损伤。铁死亡受铁、活性氧和多不饱和脂肪酸的控制, 是一种与铁密切相关的细胞死亡形式。铁死亡在分子、形态、发生上与既往认为的自噬和细胞凋亡等其他细胞

收稿日期: 2021-10-06; 修回日期: 2020-11-16

**基金项目:** 内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08132); 内蒙古自治区科技计划项目(2019GG155); 内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2020KJBW(LH)037); 内蒙古自治区自然科学基金(2021MS08022); 内蒙古医科大学2020年大学生科技创新“英才培养”项目(YCPY20200023); 内蒙古医科大学2020年大学生科技创新“启蒙计划”项目(FYQMJB2020015)

**作者简介:** 刘丽学(1981-), 女, 内蒙古医科大学附属医院生殖中心副主任医师。

**通讯作者:** 托娅, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: nmgt81@163.com 内蒙古医科大学附属医院生殖医学中心, 010050

死亡形式不同。许多研究发现,铁死亡参与多种疾病的发生发展,例如神经系统退行性疾病、慢性心血管疾病、肿瘤、泌尿系统肾疾病、空肠疾病等<sup>[3-5]</sup>,最新研究热点在于呼吸系统疾病<sup>[6]</sup>。但在生殖系统<sup>[6]</sup>的研究较少,也不全面。也有人认为铁死亡与炎症有关系,铁死亡参与了对乙酰氨基酚诱导的细胞死亡,介导炎症发生,能被淋巴系统免疫所抑制,从而使细胞死亡,说明铁死亡与炎症之间有一定关系<sup>[7,8]</sup>。与此同时,现已鉴定出铁减少症的一些小分子抑制剂,包括自由基捕获抗氧化剂(ferrostatin-1, Fer-1)和liproxstatin-1,可以阻断脑、肾和其他组织中的病理性细胞死亡事件。在Li等研究中,铁死亡抑制剂可以抑制放射引起的放射性肺炎而导致的肺纤维化,说明铁死亡的发生与铁离子有密切关系<sup>[9]</sup>。

## 2 铁代谢与铁死亡

铁如何促进细胞内铁死亡尚不清楚。尽管不能正式排除铁的氧化还原独立作用,但铁螯合剂阻止铁死亡最明显的方式是阻止铁将电子提供给氧形成脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)。不同类别的铁螯合剂有不同的作用方式,亲脂性铁螯合剂可以穿过质膜并螯合细胞内游离的“氧化还原活性”铁池<sup>[10]</sup>,这可以通过阻止铁池催化,分别引发或传播氧化性多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)片段的可溶性或脂质自由基的形成来阻止铁死亡<sup>[11]</sup>。亲脂性铁螯合剂可替代地或并行地直接灭活促进膜脂质氧化的含铁酶。在这方面,脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)家族是介导铁依赖性L-ROS形成的重要组成部分。铁依赖性LOX酶催化PUFA(如AA)的位点特异性氧化,并由亲脂性铁螯合剂使其直接失活。小分子LOX抑制剂可阻止由于谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗尽或谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase4, GPX4)缺失引起的细胞死亡;其他铁依赖性酶,包括铁和2-氧戊二酸依赖性双加氧酶脯氨酰4-羟化酶同工型1(prolyl hydroxylase, PHD1),也可能是铁螯合剂作用的相关靶标,以预防GSH耗竭诱导的细胞死亡。

## 3 铁死亡发生机制

调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)调节机体发育和维持体内平衡。RCD可以通过凋

亡或几种非凋亡之一进行细胞死亡途径,包括铁离子介导的铁死亡过程。铁死亡是由GPX4失活引起的GSH依赖性抗氧化剂防御,Fe<sup>2+</sup>浓度超载,GPX4的失活,L-ROS积累,造成细胞膜脂质过氧化,从而造成细胞的死亡<sup>[12]</sup>。分子抗氧化剂,例如Fer-1,相关研究表明脂质ROS介导的损害对于铁死亡至关重要。因此,探讨铁死亡参与的细胞死亡机制有重要意义。

### 3.1 造成GPX4失活的主要原因有以下两种

**3.1.1 铁死亡与脂质过氧化的关系** 抑制胱氨酸谷氨酸转运受体System XC-是以Na<sup>+</sup>依赖性方式起作用的胱氨酸-谷氨酸交换转运蛋白。它是一种二硫键连接的异二聚体,包含重链亚基(CD98hc, SLC3A2)和轻链亚基(xCT, SLC7A11)。System XC-导入细胞外的胱氨酸,然后将其转化为用于GSH合成的半胱氨酸,而将细胞内的谷氨酸从细胞中转移出来。通过利用GSH作为辅助因子,GPX4作为细胞抗脂质过氧化物的主要抗氧化剂。因此,System XC-抑制将导致GSH耗竭并间接灭活GPX4,导致有毒ROS积累并继而引起铁死亡。对System XC-的抑制会导致SLC7A11的代偿性转录上调<sup>[13]</sup>,而在高效的铁死亡诱导剂Erastin和柳氮磺胺吡啶诱导的铁死亡中,确实发现了SLC7A11的上调胱氨酸/谷氨酸逆转运蛋白,会引起上述反应。Erastin是一种铁死亡诱导剂,通过抑制System XC-<sup>[14]</sup>,阻碍胱氨酸吸收的方式,降低了谷胱甘肽的含量,从而导致铁死亡。通过抑制谷氨酸-半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase, GCL)直接抑制GSH的合成也可以诱发铁死亡。

**3.1.2 铁死亡诱导剂直接抑制GPX4的酶促活性**除了GSH介导的途径外,还有一种独特的机制可以引发铁死亡,其涉及铁的氧化和FINO2对GPX4活性的抑制,从而间接导致GSH的消耗,其中GPX4是铁死亡中的关键因素。FINO2含有内过氧化物的1,2-二氧戊环,可以在癌细胞中选择性地引发铁死亡。RSL3是GPX4的抑制剂,其可以共价结合GPX4的亲核活性位点“硒代半胱氨酸”,这取决于其亲电子性的氯乙酰胺,并随后损害GPX4的活性。FINO2也可以通过GPX4失活来引发铁死亡。FINO2需要内过氧化物和附近的亲水头来诱导铁死亡。但是,GPX4和FINO2之间的确切关系不清楚。GPX4的耗尽会增加磷脂氢过氧化物,并促进脂氧合酶介导的脂质过氧化,最终导致铁死亡<sup>[15]</sup>。RSL3与Erastin都是铁死亡诱导剂,两者均能引起

脂质活性氧的上升。

### 3.2 microRNA和lncRNA调节铁死亡

microRNA和长非编码RNA(lncRNA)逐渐被认为是调节铁死亡的关键介质。此外,miR-7-5p下调线粒体铁蛋白并降低 $\text{Fe}^{2+}$ ,从而影响铁死亡<sup>[16]</sup>。胞质lncRNA、P53RRA可通过抑癌基因P53的核定位信号。P53RRA与Ras基因的RNA识别结合基序(RRM)域,GTPase激活蛋白结合蛋白1(G3BP1),导致G3BP1与P53结合,在核中引起更多的P53保留,在细胞质中隔离P53。P53RRA增加了细胞内铁和脂质的浓度。胞浆P53RRA-G3BP1是一种诱导肺腺癌的铁死亡的新机制,最终将谷氨酰胺(glutamine, Gln)转化为 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -Ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG),它可以促进ROS的积累,从而刺激铁死亡。

### 3.3 P53基因

P53是抑癌基因,抑制机体内的细胞癌变,有关铁死亡可以从最近的肿瘤抑制物P53进行研究。乙酰化缺陷突变的P533KR失去了诱导细胞衰老、凋亡、阻滞细胞周期的能力,这是P53在肿瘤抑制中的主要功能。P533KR具有抑制能力归因于其促进铁死亡的作用,P53乙酰化突变后能够抑制System XC-活性,下调SLC7A11的表达,通过System XC-系统导致细胞死亡<sup>[17]</sup>。

然而,当前亦出现了另一种论点,即在某些情况下,P53的表达可能促进、限制或阻止铁死亡的发生<sup>[18,19]</sup>。P53中的这些不同的作用,在铁死亡过程通过不同的机制执行,包括对代谢基因的转录、翻译后调控或依靠P53-P21轴<sup>[19]</sup>。但已证实P53-P21轴对铁死亡的发生具有延缓作用。通过P53在特定细胞中双向调控铁死亡。但是,目前还不清楚P53靶基因在操纵基因中的作用。

## 4 铁死亡与卵巢癌

卵巢癌细胞对铁死亡的感应性很高,具有铁过剩的特点,是铁死亡易感性的特征。其肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, TICs)中铁水平过高,转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, Tfr1)过度表达,铁泵蛋白(ferroportin, FPN)水平过低。青蒿琥酯(artesunate, ART)是一种良好的抗疟疾药物,也具有抗肿瘤活性。ART可以在ROS依赖的条件下诱导铁死亡是卵巢癌的治疗方法之一。研究表明<sup>[20]</sup>,用ART治疗的卵巢癌,细胞产生ROS与铁依赖性细胞死亡,而且铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可以阻止这一

过程。Ferrostatin-1可以逆转ART诱导的细胞铁死亡,但转铁蛋白预处理可通过提高细胞铁水平增强卵巢癌细胞的铁死亡<sup>[21]</sup>,在由ART诱导铁死亡过程中发挥重要作用。

## 5 铁死亡与子宫内膜异位症

铁缺乏是许多生殖系统疾病的已知危险因素。矛盾的是,在铁过量的条件下也更常见这类疾病。子宫内膜异位症是一种常见的妇科疾病,它是一种慢性、炎症、激素依赖性疾。尽管已有许多相关研究及探讨,但其发病机理尚未完全阐明。目前最广泛接受的理论是经血逆流,认为该病发生于子宫内膜组织逆向通过输卵管向盆腹腔脱落。高水平的铁可诱发炎症,氧化应力和细胞膜中的脂质过氧化作用可能导致广泛的程序性细胞死亡<sup>[22]</sup>。我们认为促铁信号与甲羟戊酸之间的相互作用途径可能为子宫内膜异位细胞提供存活下来的环境,然后植入并在腹腔内增殖。通过铁死亡研究可以更好地了解这些分子和细胞机制,有助于我们了解子宫内膜异位症的发病机理并提供新颖的诊断和治疗方法。

## 6 铁死亡与先兆子痫

铁死亡在妊娠相关疾病中也有研究,SW Ng等<sup>[23]</sup>认为一些直接测量铁状态的研究表明,高铁状态与早产(pre-term birth, PTB)和出生低体质量(low birth weight LBW)风险增加之间存在显著相关性。铁摄入过多和/或高铁状态可能对怀孕有害,引发与发育有关的生殖系统疾病,例如先兆子痫(pre-eclampsia, PE)。这是由于细胞内铁过量导致铁死亡,这种程序化细胞死亡的过程,通过铁依赖性脂质过氧化作用介导的细胞膜介导可引发PE。研究表明,铁死亡在无菌炎症性疾病如缺氧/再灌注损伤中起重要作用。妊娠8~10周,一些孕妇会在生理性缺氧/再灌注事件引起的氧和铁增多的情况下引起急性反应。氧气和铁的这种增多导致膜脂类过氧化和铁死亡,主要发生在滋养层细胞中,导致绒毛外细胞滋养细胞(extra villous cytotrophoblast, EVCT)的浅血管内侵犯和母体螺旋动脉的次重构,进而形成先兆子痫的病理特征,这使我们更好地了解铁死亡在妊娠相关疾病中的作用。探讨铁死亡将为PE等疾病的诊断和治疗干预提供新的机会。

## 7 小结与展望

有关调节铁死亡的精细机制的研究发展很快, 尽管许多结果似乎相互矛盾。铁死亡是否可以增强细胞免疫原性, 从而使宿主引发免疫反应性坏死性细胞死亡, 铁死亡诱导剂是否有效杀死细胞, 正常细胞是否会受到影响。相关问题很多。总体而言, 未解决的问题主要包括铁死亡与细胞死亡之间的关系, 以及是否可以激活或抑制铁死亡以用于实现临床治疗目的。铁死亡的研究方兴未艾, 在生殖系统有很大的待探索空间, 在疾病控制及治疗有巨大的实用意义, 这些都等待着我们进一步探索。

### 参考文献

- [1] Dixon SJ, Kathryn ML, Michael RL, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012; **149**(5): 1060–1072
- [2] Borong Z, Jiao L, Rui K, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death[J]. Seminars in cancer biology, 2020; **66**: 89–100
- [3] Ma D, Li C, Jiang P, et al. Inhibition of Ferroptosis Attenuates Acute Kidney Injury in Rats with Severe Acute Pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2020; **66**(2): 105–110
- [4] Jie J, Ya NS, Kun W, et al. Mechanism of ferroptosis: a potential target for cardiovascular diseases treatment[J]. Aging and disease, 2021; **12**(1): 261–276
- [5] Yiqun J, Yuchen H, Shuang L, et al. Chromatin remodeling factor lymphoid-specific helicase inhibits ferroptosis through lipid metabolic genes in lung cancer progression[J]. Chin J Cancer, 2017; **36**(1): 1–3
- [6] 孟盼. 铁死亡在亚砷酸钠诱发雄性生殖毒性中的作用及机制初探[D]. 重庆重庆医科大学, 2019
- [7] JM Ubellacker, A Tasdogan, V Ramesh, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis[J]. Nature, 2020; **585**(7823): 113–118
- [8] Qiu Y, Wan B, Liu G, et al. Nrf2 protects against seawater drowning-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. Respir Res, 2020; **21**(1): 232
- [9] Li X, Duan L, Yuan S, et al. Ferroptosis inhibitor alleviates Radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF- $\beta$ 1[J]. J Inflamm, 2019; **16**(1): 11
- [10] Petrat F, Groot H, Rauen U. Subcellular distribution of chelatable iron: a laser scanning microscopic study in isolated hepatocytes and liver endothelial cells[J]. Biochem J, 2001; **356**(1): 61–69
- [11] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis (Review) [J]. Cell. Mol. Life Sci, 2016; **73**: 11–12
- [12] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. Protein Cell, 2020; **12**(8): 56–58
- [13] Xu X, Zhang X, Wei C, et al. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020; **152**: 105450
- [14] Li XY, Leung PS. Erastin-induced ferroptosis is a regulator for the growth and function of human pancreatic islet-like cell clusters[J]. Cell Regen, 2020; **9**(1): 16
- [15] Gaschler MM, Andia AA, Liu HR, et al. FINO2 initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation[J]. Nature Chemical Biology, 2018; **14**(5): 507
- [16] Tomita K, Fukumoto M, Itoh K, et al. MiR-7-5p is a key factor that controls radioresistance via intracellular Fe<sup>2+</sup> content in clinically relevant radioresistant cells [J]. Biochemical And Biophysical Research Communications, 2019; **518**(4): 712–718
- [17] Wu Y, Zhang S, Gong X, et al. The epigenetic regulators and metabolic changes in ferroptosis-associated cancer progression [J]. Mol Cancer, 2020; **19**(1): 39
- [18] 侯石磊, 托娅. 铁离子介导细胞铁死亡研究现状[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019; **41**(S1): 277–281
- [19] 阮芳, 王云飞, 王继水. 基于 JNK/p53 通路探讨熊果酸诱导卵巢癌细胞系 OVCAR3 细胞铁死亡的作用及其机制[J]. 中华中医药学刊, 2021; **39**(07): 62–64+267
- [20] 阿依加马力·麦麦提, 梁靛, 管晓翔. 铁死亡调控机制及其在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 癌症进展, 2020; **18**(9): 870–874
- [21] 刘艳梅, 高蜀君, 孙红. 青蒿素及其衍生物抗卵巢癌作用的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2018; **27**(04): 305–307
- [22] Ng S, Norwitz SG, Taylor HS, et al. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis[J]. Reprod Sci, 2020; **27**: 1383–1390
- [23] SW Ng, Norwitz SG, Norwitz ER. The Impact of Iron Overload and Ferroptosis on Reproductive Disorders in Humans: Implications for Preeclampsia[J]. Int J Mol Sci, 2019; **20**(13): 3283