

· 综述 ·

铁死亡与炎症信号通路之间相互作用的研究进展

李亚玲, 白彝华, 凡洋, 黄丽岚

昆明医科大学第二附属医院肾脏内科, 云南 昆明 650000

摘要: 铁死亡是一种由铁依赖的脂质过氧化、活性氧自由基大量积累所引起的细胞死亡方式, 不同于细胞凋亡和其他方式的细胞死亡。炎症是机体对刺激的防御反应, 表现为红、肿、热、痛和功能障碍, 炎症反应的失衡会导致免疫系统紊乱、细胞功能障碍和死亡。越来越多的研究指出炎症的激活, 包括多种炎症相关信号通路的激活, 可导致铁死亡。在相关信号转导通路中, 本综述重点关注了丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK)、核因子- κ B (NF- κ B)、Janus 激酶信号转导和转录激活子 (JAK/STAT) 和环 GMP-AMP 合酶-干扰素基因刺激因子 (cGAS-STING) 这 4 条经典的炎症通路, 并阐述了它们在铁死亡中的作用, 讨论它们与铁死亡相关疾病发生的潜在机制, 有助于进一步了解铁死亡的病理生理过程。

关键词: 铁死亡; 炎症信号通路; MAPK 信号通路; NF- κ B 信号通路; JAK/STAT 信号通路; cGAS-STING 信号通路

中图分类号: R365 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)12-1928-04

Research progress on the interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathway

LI Yaling, BAI Yihua, FAN Yang, HUANG Lilan

Department of Nephrology, The second affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

Corresponding author: BAI Yihua, E-mail: 1193335958@qq.com

Abstract: Ferroptosis is a form of cell death characterized by iron-dependent lipid peroxidation and the accumulation of reactive oxygen species, distinct from apoptosis and other forms of cell death. Inflammation is the body's defense response to stimuli, manifested as redness, swelling, heat, pain, and dysfunction, and an imbalance in the inflammatory response can lead to immune system dysregulation, cellular dysfunction, and death. Increasing researches suggest that the activation of inflammation, including the activation of various inflammation-related signaling pathways, can lead to ferroptosis. This review will focus on the classical inflammatory pathways, including the mitogen-activated protein kinase (MAPK), nuclear factor- κ B (NF- κ B), Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), and cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) pathways, and elucidate their roles in ferroptosis, discussing their potential mechanisms in the occurrence of diseases associated with ferroptosis, which contributes to a better understanding of the pathophysiological processes of ferroptosis.

Keywords: Ferroptosis; Inflammatory signaling pathway; MAPK signaling pathway; NF- κ B signaling pathway; JAK/STAT signaling pathway; cGAS-STING signaling pathway

Fund program: Fund for Less Developed Regions of National Natural Science Foundation of China (81860145); Reserve Talent Project for Young and Middle-Aged Academic and Technological Leaders of Yunnan Province (202005AC160024); Applied Basic Research Project of Science and Technology Department of Yunnan Province (202001AT070008); Xingdian Talent Support Program (Young Top Talents: YNWR-QNBJ-2020-269).

正常的新陈代谢和发育过程中, 生理性细胞死亡对清除受损和衰老的细胞起着重要作用, 相比之下, 调节性细胞死亡

作为一种自发的、程序性的细胞死亡方式, 与多种生理和病理过程有关^[1-2]。过去的十几年里, 研究发现许多调节性细胞

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.12.022

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (81860145); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目 (202005AC160024); 云南省科技厅应用基础研究项目 (202001AT070008); 兴滇英才支持计划 (青年拔尖人才: YNWR-QNBJ-2020-269)

通信作者: 白彝华, E-mail: 1193335958@qq.com

出版日期: 2024-12-20

死亡的形式,它们表现出不同的形态、生化和功能特征^[1],铁死亡(ferroptosis)作为其中一种新的细胞死亡形式,由Dixon于2012年首次观察到并命名,它不同于细胞凋亡和其他形式的细胞死亡,是由铁代谢产生的脂质过氧化物和活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累而导致的脂膜损伤^[3-4],形态学特征为细胞肿胀,线粒体膜密度增加,外膜破裂,线粒体嵴减少或消失^[5]。

近年来,越来越多的研究表明炎症相关信号通路的激活与铁死亡存在密切联系^[6-7]。在小鼠非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)进展模型中,使用铁死亡诱导剂RSL-3治疗后,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-6在内的促炎细胞因子的水平明显升高,以及NASH相关的生物标志物和组织病理学表现(如血清生化、肝成骨症、小叶炎症和凋亡)显著增加^[8];在平滑肌细胞发生铁死亡的过程中,核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路被激活,促炎细胞因子包括TNF、趋化因子配体1(chemokine ligand 1, CXCL1)、趋化因子配体8(chemokine ligand 8, CXCL8)和集落刺激因子2(colony stimulating factor 2, CSF2)的释放增加^[9]。因此,关注铁死亡与炎症之间的相互作用有助于探究某些疾病的病理生理机制,并可能为其提供新的治疗靶点。

本综述将详细介绍铁死亡的生物学机制以及描述4个重要的炎症信号通路及因子,包括丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、NF- κ B、Janus激酶信号转导和转录激活子(janus kinase signal transducer and transcriptional activator, JAK/STAT)、环GMP-AMP合酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING),并概述这些通路和铁死亡之间的关系,并对铁死亡和炎症的进一步研究提出相应的思考。

1 铁死亡的分子机制

铁死亡的核心分子机制是氧化损伤和抗氧化防御系统的失衡,其特征主要包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)的耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, system x_c^-)活性被抑制、铁离子和ROS异常聚集^[10]。氨基酸、脂质和铁代谢的相互作用在铁死亡的发展过程中至关重要,胱氨酸/GSH/GPX4是经典的铁死亡抑制系统。System x_c^- 是一种氨基酸转运蛋白,由跨膜蛋白复合物溶质载体家族7成员11重组蛋白(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2重组蛋白(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)亚基构成,其中SLC7A11对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性,这对GSH的合成起着关键作用^[11]。当胱氨酸/谷氨酸转运蛋白被破坏时,GSH就会耗尽,从而导致GPX4失活,最终导致脂质过氧化积累和铁死亡;此外,GPX4还可以利用三肽GSH作为辅助因子,清除氧化应激过程中形成的脂质过氧化物,从而抑制铁死亡的发生^[12]。虽然生理水平的铁能够促进细胞的生长,但氧化还原状态下的 Fe^{2+} 或 Fe^{3+} 的动态

变化可能会影响细胞对细胞死亡的敏感性,包括铁死亡^[13]。芬顿(Fenton)反应通过 Fe^{2+} 和过氧化氢反应生成氢氧化物和羟基自由基,各种导致细胞内游离铁蓄积的途径均可通过Fenton反应增加ROS的产生,从而引发铁死亡^[14]。

2 铁死亡中的MAPK通路

MAPK作为参与多种生物功能的高度保守的信号通路之一,在真核生物的信号模块中发挥着重要的作用。MAPK可以通过3个或3个以上蛋白激酶的串联磷酸化来激活,调节转录因子的活性和相应基因的表达,从而引起细胞反应,参与细胞的增殖、分化、转化和凋亡,还能引发炎症和免疫反应^[15]。在哺乳动物中已经发现了4条MAPK信号通路,包括细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)信号通路、c-jun氨基末端激酶(c-jun n-terminal kinase, JNK)信号通路、p38信号通路和细胞外调节蛋白激酶5(extracellular regulated protein kinase 5, ERK5)信号通路^[16]。

铁死亡已被证明与多种疾病模型中的炎症反应存在关系,例如,铁死亡抑制剂Trolox能够抑制炎症细胞的浸润和炎症细胞因子的表达^[17]。在新生大鼠缺氧缺血性脑损伤(hypoxic ischemic brain damage, HIBD)模型中,TLR4-p38 MAPK通路被激活,促进促炎细胞因子IL-1 β 、IL-18和TNF- α 产生,同时降低SLC7A11和GPX4的表达,从而导致神经炎症和铁死亡的发生^[18]。除了p38MAPK之外,ERK也是介导炎症反应和铁死亡的重要因子,暴露于碲化镉量子点(cadmium telluride quantum dots, CdTe QD)的巨噬细胞通过调节核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, NRF2)/ERK途径增加铁蛋白自噬,从而导致不稳定铁池中铁的释放,致使自身发生铁死亡和炎症反应^[19]。还有研究发现马钱子苷(loganin)能够抑制ERK1/2通路的激活从而减轻顺铂诱导的急性肾损伤(acute renal injury, AKI)中的炎症和肾脏细胞铁死亡^[20]。总而言之,抑制MAPK信号通路可能是干预铁死亡相关疾病的有效方法,这将为某些铁死亡相关疾病的治疗提供新的思路。

3 铁死亡中的NF- κ B通路

NF- κ B构成一个关键的转录因子家族,在炎症、免疫反应、细胞增殖和分化中有着重要作用^[21]。NF- κ B通路分为两大类,即经典NF- κ B通路和非经典NF- κ B通路,二者具有不同的激活机制^[22]。NF- κ B家族有五个成员,分别是p65(ReIa)、RelB、c-Rel、p105/p50和p100/p52,它们共同享有一个氨基末端Rel同源结构域(RHD),当经典NF- κ B通路被激活时,RelA和p50异二聚体负责靶基因的转录,而RelB和p52在非经典NF- κ B通路中形成的异二聚体,构成核心转录因子,调节其活性^[22-23]。

最近,有很多研究证实铁死亡的发生与NF- κ B信号通路有关。白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)的缺失可促进肝脏肿瘤的发生,并通过上调NF- κ B介导的脂质运转蛋白2(lipocalin 2, LCN2)来降低肝细

胞对铁死亡诱导剂的敏感性^[24]。氧化应激和神经炎症是慢性脑灌注不足(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)的主要病理机制,最终导致海马神经元的损伤和丢失^[25],在 CCH 大鼠模型中,富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)通过抑制 NF- κ B 信号通路,降低 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达,从而发挥神经保护作用,DMF 作为 NRF2 的激活剂,增加 NF- κ B 蛋白抑制剂(NF- κ B protein inhibitor, I κ B α)的表达,阻断 NF- κ B 信号通路激活,促进铁死亡相关因子 GPX4、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和 NADPH 醌氧化还原酶 1(NADPH quinone oxidoreductase 1, NQO1)的表达,最终保护细胞免受氧化应激和铁死亡^[26-27]。另外,有研究发现衰老大鼠卵巢中存在异常的转铁蛋白和血清铁蛋白增多,并通过上调 NF- κ B 激活的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, NOS)破坏雌二醇生物合成,导致铁死亡和炎症的发生^[28]。综上所述,靶向调控 NF- κ B 信号通路是一种很有前景的干预铁死亡的方式,并有可能对多种疾病产生治疗作用。

4 铁死亡中的 JAK/STAT 通路

JAK/STAT 信号转导途径,是近年来发现的细胞因子刺激信号转导通路,又称 IL-6 信号通路,该通路中 STAT 蛋白被 JAK 磷酸化、二聚化,然后通过核膜转运至细胞核内,调节相关基因的表达^[29]。JAK/STAT 通路在协调免疫和炎症反应中发挥着关键作用,并且对于多种细胞过程(包括分化、细胞生长和凋亡)至关重要^[30]。

干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)是典型的促炎细胞因子,能够和细胞膜上的特定受体相结合,触发 STAT1 的磷酸化和干扰素调节因子 1(interferon regulatory factor 1, IRF1)的激活,导致 JAK/STAT 信号通路激活,从而调节 SLC7A11 的表达。有研究发现在肾上腺皮质癌中 IFN- γ 表达增强能够激活 JAK/STAT 通路,从而抑制 SLC7A11 的表达,促进其铁死亡的发生^[31]。JAK2/STAT3 作为 JAK/STAT 的重要亚型,参与许多肿瘤细胞的增殖、迁移和转移,在肾癌细胞中,葡萄糖缺乏引起的能量应激通过 JAK2/STAT3/p53 轴激活 AMPK 通路,抑制 GPX4 的表达,从而导致肿瘤细胞发生铁死亡^[32]。以上研究表明铁死亡的发生和 JAK/STAT 信号通路存在密切关联,这将为从 JAK/STAT 信号通路出发研究铁死亡相关疾病的治疗策略提供一定的方向。

5 铁死亡和 cGAS-STING 通路

cGAS-STING 炎症通路是识别胞质核酸的先天免疫系统的组成部分,它能调节哺乳动物细胞中的许多细胞过程,包括诱导 IFN- α 反应、促炎细胞因子的产生等,除了免疫功能外,cGAS-STING 中的 STING1 还调节不同实验条件下多种类型的细胞死亡,包括细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡、有丝分裂和铁死亡^[33-34]。

STING1 通过与线粒体融合素(mitochondrial fusion protein, MFN)112 结合,促进线粒体融合,从而导致人胰腺癌细胞系中铁死亡的发生^[34]。在四氯化碳(carbon

tetrachloride, CCl₄)诱导的急性肝损伤(acute liver injury, ALI)小鼠模型中,人参皂苷(ginsenoside, Rd)干预后可显著抑制 CCl₄ 引起的环鸟苷一磷酸腺苷一磷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGAMP)水平的升高,抑制 cGAS-STING 信号通路降低铁死亡,从而减轻 ALI 小鼠肝脏损伤^[35]。作为 STING 的下游靶标,IRF3 参与脂质过氧化和铁死亡的发生,在血管紧张素 II 诱导的心脏肥大小鼠模型中,二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)可以延缓微血管内皮细胞功能障碍的进程,并通过抑制铁死亡来减轻心脏功能障碍,在此过程中,DHA 的作用机制是通过增加 IRF3 的表达,从而促进 SLC7A11 的转录,进一步减少花生四烯酸 12-脂氧合酶(Alox12)的产生并抑制铁死亡^[36]。总的来说,这些结果证明了激活的 cGAS-STING 信号通路对脂质过氧化和铁死亡的影响,且靶向该通路可能延缓铁死亡介导的相关疾病的进展。

本文总结了 MAPK、NF- κ B、JAK/STAT、cGAS-STING 4 种典型的炎症相关信号通路,并描述了它们在铁死亡中的作用。如前文所述,这些炎症通路参与铁死亡,同时铁死亡也在调节这些通路的活性,从而影响细胞生物学功能。因此,通过炎症信号通路干预铁死亡,将为铁死亡相关疾病的可能治疗措施提供新的方向。虽然目前关于炎症途径影响氧化应激和铁死亡报道已有很多,但是其详细的分子机制尚不清楚,所以靶向炎症信号通路调节铁死亡发挥相关作用的机制仍然需要更多的证据。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Tang DL, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. Cell Res, 2019, 29(5): 347-364.
- [2] 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: 486-541.
- [3] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.
- [4] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [5] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.
- [6] Sun YT, Chen P, Zhai BT, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110108.
- [7] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. J Exp Med, 2021, 218(6): e20210518.
- [8] Qi J, Kim JW, Zhou ZX, et al. Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation-mediated cell death in mice[J]. Am J Pathol, 2020, 190(1): 68-81.
- [9] Chen Y, Yi X, Huo B, et al. BRD4770 functions as a novel ferro-

- osis inhibitor to protect against aortic dissection [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106122.
- [10] 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.
- [11] Liu MR, Zhu WT, Pei DS. System x_c^- a key regulatory target of ferroptosis in cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1123–1131.
- [12] Deng LY, He SS, Guo NQ, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(2): 281–299.
- [13] Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(9): 1398–1409.
- [14] Chen X, Yu CH, Kang R, et al. Iron metabolism in ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226.
- [15] Ronkina N, Gaestel M. MAPK-activated protein kinases: servant or partner? [J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 505–540.
- [16] Morrison DK. MAP kinase pathways [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(11): a011254.
- [17] Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 449.
- [18] Zhu KY, Zhu X, Sun SH, et al. Inhibition of TLR4 prevents hippocampal hypoxic-ischemic injury by regulating ferroptosis in neonatal rats [J]. *Exp Neurol*, 2021, 345: 113828.
- [19] Liu N, Liang Y, Wei TT, et al. The role of ferroptosis mediated by NRF2/ERK-regulated ferritinophagy in CdTe QDs-induced inflammation in macrophage [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 436: 129043.
- [20] Kim DU, Kim DG, Choi JW, et al. Loganin attenuates the severity of acute kidney injury induced by cisplatin through the inhibition of ERK activation in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1421.
- [21] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545–558.
- [22] Yu H, Lin LB, Zhang ZQ, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [23] Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 693–733.
- [24] Yao F, Deng YL, Zhao Y, et al. A targetable LIFR-NF- κ B-LCN2 axis controls liver tumorigenesis and vulnerability to ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7333.
- [25] Wang DP, Lv QL, Lin Q, et al. The cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 ameliorates hippocampal neuronal damage after chronic cerebral hypoperfusion possibly through inhibiting oxidative stress and ASK1-p38 signaling [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(4): 847–856.
- [26] Yan N, Xu ZP, Qu CH, et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF- κ B signal pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107844.
- [27] Tan JY, Luo J, Meng CC, et al. Syringin exerts neuroprotective effects in a rat model of cerebral ischemia through the FOXO3a/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107268.
- [28] Sze SCW, Zhang L, Zhang SQ, et al. Aberrant transferrin and ferritin upregulation elicits iron accumulation and oxidative inflammation causing ferroptosis and undermines estradiol biosynthesis in aging rat ovaries by upregulating NF- κ B-activated inducible nitric oxide synthase: first demonstration of an intricate mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12689.
- [29] Xin P, Xu XY, Deng CJ, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [30] Caiazzo G, Caiazzo A, Napolitano M, et al. The use of JAK/STAT inhibitors in chronic inflammatory disorders [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(8): 2865.
- [31] Yu XB, Zhu DD, Luo BX, et al. IFN γ enhances ferroptosis by increasing JAK-STAT pathway activation to suppress SLCA711 expression in adrenocortical carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(5): 97.
- [32] Li YZ, Zhang Y, Qiu QM, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation promotes GPX4-dependent ferroptosis through the JAK2/STAT3/P53 axis in renal cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2353115.
- [33] Maekawa H, Fain ME, Wasano K. Pathophysiological roles of the cGAS-STING inflammatory pathway [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2023, 38(4): 167–177.
- [34] Li CF, Liu J, Hou W, et al. STING1 promotes ferroptosis through MFN1/2-dependent mitochondrial fusion [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 698679.
- [35] Li YG, Yu P, Fu WW, et al. Ginsenoside rd inhibited ferroptosis to alleviate CCl₄-induced acute liver injury in mice via cGAS/STING pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(1): 91–105.
- [36] Shi PL, Song C, Qi HP, et al. Up-regulation of IRF3 is required for docosahexaenoic acid suppressing ferroptosis of cardiac microvascular endothelial cells in cardiac hypertrophy rat [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 104: 108972.

收稿日期:2023-11-03 修回日期:2024-03-15 编辑:王宇