

铁死亡在椎间盘退变中的研究进展

刘建军^{1,2}, 余水生^{1,2} 综述 荆珏华^{1,2}, 田大胜^{1,2} 审校
(安徽医科大学第二附属医院¹ 骨科、² 骨科研究所, 合肥 230601)

摘要 铁死亡是一种铁依赖性的、以脂质过氧化为主要特征的新型细胞死亡方式,自2012年首次提出以来,逐渐引起关注并得到快速发展。铁死亡在恶性肿瘤、心血管疾病以及神经系统疾病中均具有重要的作用,目前已成为生命科学和医学领域研究的热点。铁死亡与铁过载密切相关,铁过载与脂质过氧化物的蓄积共同参与椎间盘稳态的破坏,导致椎间盘退变的发生,但目前关于铁死亡在椎间盘退变中的作用机制尚未明确。该文就铁死亡与椎间盘退变的关系、分子调节机制及其在临床应用潜力方面进行综述,旨在为椎间盘退变提供新的治疗靶点。

关键词 椎间盘退变; 铁死亡; 脂质过氧化; 铁过载; 铁代谢; 氨基酸代谢

中图分类号 R 681.5+3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)09-1768-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.027

细胞存活和死亡与机体的生长、发育、平衡等密切相关。细胞死亡有多种方式,包括凋亡、坏死、焦亡、铁死亡等。作为一种新近发现的细胞死亡方式,铁死亡与其他类型的细胞死亡方式不同,其主要依赖铁离子并诱导脂质发生过氧化进而导致脂质过氧化物蓄积,从而诱发细胞死亡。铁死亡与神经退行性疾病、心血管疾病、恶性肿瘤、呼吸系统疾病、骨骼肌肉系统疾病等一系列疾病的发生进展密切相关。椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)作为骨科常见退行性病变,其发生进展与铁死亡密切相关,该综述归纳总结铁死亡与IVDD的研究成果,以期提供更多的预防和治疗策略。

1 铁死亡相关代谢

铁死亡是2012年由Dixon正式提出命名,它是一种铁依赖性的、以脂质过氧化为主要特征的新型细胞死亡方式^[1]。不同于其他类型的细胞死亡方式,铁死亡在细胞形态学、生物化学等方面具有独特的特征。形态学上表现为细胞整体变小变圆;胞膜

完整聚缩;线粒体变小,线粒体嵴减少或者消失;细胞核膜完整,无染色质凝聚等;生物化学上表现为细胞内谷胱甘肽过氧化物4(glutathione peroxidase 4, GPx4)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)活性下降,铁离子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化增加。铁死亡与铁代谢、氨基酸代谢和脂代谢等密切相关,这三者之间相互调控,共同促进铁死亡的发生发展。

1.1 铁代谢紊乱与铁死亡 铁是人体必需的微量元素,参与多种机体内生物过程,包括生物合成、能量产生以及基因表达调控等。缺铁会造成机体贫血和含铁相关酶功能异常,铁过载则会导致细胞损伤^[2]。铁死亡与铁稳态失衡密切相关,铁过载是诱发细胞发生铁死亡的关键因素之一。病理状态下,过量的 Fe^{2+} 与过氧化氢发生Fenton反应进而产生氧自由基,氧自由基与细胞的脂质成分发生过氧化反应并产生大量脂质自由基,脂质自由基加剧破坏胞膜、质膜,导致细胞内稳态紊乱和死亡^[3]。因此干扰铁离子平衡能够调控铁死亡的发生。

铁蛋白选择性自噬可以释放 Fe^{2+} ,从而增加细胞对铁死亡的敏感性^[4]。研究^[5]表明,电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channels, VDACs)能够改变线粒体外膜膜电位而开放外膜通道,允许铁离子和代谢物通过,Erastin能够开放VDAC2或VDAC3通道,增加铁离子的流入,加速铁死亡。因此,调控铁代谢过程能够成为调控铁死亡

2025-06-16 接收

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:82401616);安徽医科大学校科研基金项目(编号:2021xkj028)

作者简介:刘建军,男,主治医师;

荆珏华,男,教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail: jjh_hu@sina.com

的靶点和方向。

1.2 脂代谢紊乱与铁死亡 铁死亡是脂质过氧化物蓄积引起的细胞死亡方式。多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 是铁死亡过程中脂质过氧化物合成累积的关键底物。胞膜和质膜含有丰富的 PUFA, 病理状态下, 过量的 Fe^{2+} 与过氧化氢发生 Fenton 反应进而产生氧自由基, 氧自由基与细胞的脂质成分尤其是 PUFA, 发生过氧化反应产生大量脂质自由基。脂质自由基破坏胞膜和质膜, 导致细胞内稳态紊乱, 激活严重的生化反应, 造成细胞死亡。

脂质合成代谢异常也会影响铁死亡的发生发展。PUFA 酯化形成磷脂乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE), PEs 过氧化形成脂质过氧化物。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 和长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 是 PUFA 酯化形成 PEs 的关键酶。当 LPCAT3 和 ACSL4 上调表达时, PEs 合成增加, 进而脂质过氧化物生成增加, 细胞铁死亡敏感性增加, 因此已有学者将这两种酶的表达水平作为判断铁死亡敏感性的指标之一^[6]。PEs 过氧化形成脂质过氧化物的过程需要脂氧合酶 (lipoxygenase, LOXs) 或细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR) 的协助。LOXs 是一种含铁蛋白酶, POR 催化氧化还原反应也需要 Fe^{2+} 传递电子, LOXs 和 POR 发挥作用均需要铁离子的参与。因此铁代谢过程和脂代谢过程两者之间可能存在互相作用, 而 LOXs 和 POR 可能是连接的桥梁。

1.3 氨基酸代谢紊乱与铁死亡 正常情况下, 机体内氧化还原系统维持于相对平衡的状态, 其中谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 发挥着重要的作用。GPx4 是体内唯一一类能够将高毒性的脂质过氧化物还原成无毒性醇类的酶, 能够有效修复哺乳动物中 PUFA 的氧化损伤, 其执行还原反应需要 GSH 的参与, 对于铁死亡的发生发展具有重要的调节作用。当机体内 GPx4 活性降低或者 GSH 含量降低时, 细胞内过氧化氢和脂质过氧化物堆积, 引起细胞损伤和铁死亡。有文献报道^[7] 敲除 GPx4 或者使用 GPx4 抑制剂 RSL3 能够增加细胞内氧自由基和脂质过氧化物, 诱导细胞发生铁死亡。

胱氨酸/谷氨酸转运体 (System Xc⁻) 是由轻链

SLC7A11 和重链 SLC3A2 组成的一种钠离子非依赖的氨基酸转运复合体, 其定位于细胞外膜, 主要负责将胞外的胱氨酸转运入胞内, 后者进一步被还原为半胱氨酸后用于 GSH 的合成, 因此, 当 System Xc⁻ 活性降低时, 细胞对胞外胱氨酸的摄取受阻, GSH 合成减少, 胞内 H_2O_2 和脂质过氧化物蓄积, 引起细胞损伤和铁死亡^[8]。Erastin 和索拉非尼即是通过抑制 System Xc⁻ 的活性诱导铁死亡发生, 是常用的铁死亡诱导剂。研究^[9] 显示 p53 作为一种抑癌基因, 能够抑制 System Xc⁻ 的关键成分 SLC7A11 的转录, 从而抑制 System Xc⁻ 的表达, 抑制胱氨酸的摄取, 诱导铁死亡发生。

2 铁死亡与 IVDD

2.1 铁代谢紊乱

2.1.1 铁稳态 铁稳态在 IVDD 中的作用仍然有很大的争议。Wang et al^[10] 发现相对于 IVDD 程度低的患者, 退变程度高的患者血清铁蛋白水平更高, 并观察到铁摄入过量能够促进小鼠的终板软骨发生钙化和退变, 同时在退变的终板软骨细胞中发现 GPx4 和 SLC7A11 蛋白表达下调, ROS 和 4-羟基壬烯酸含量升高, 证实铁过载介导的氧化应激诱导终板软骨细胞发生铁死亡。然而, Guo et al^[11] 通过临床研究发现血清铁蛋白水平和 IVDD 的程度呈负相关。铁代谢失衡与 IVDD 进展密切相关, 氧化应激或促炎细胞因子通过促进转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, Tfr1) 表达来破坏软骨终板软骨细胞铁稳态, 从而诱导铁死亡发生; 此外, 缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α) 能够调节 Tfr1 的表达水平来调控终板软骨细胞的铁代谢, 因此提出通过调控 Tfr1 以维持铁稳态可能是治疗 IVDD 的一种新的治疗策略^[12]。另外, 有学者^[13] 发现细胞膜上不同于 Tfr 的铁离子转运通道, 即 Piezo1 通道, 研究显示机械应力通过 Piezo1 通道诱发铁离子内流, 造成铁离子过载, 从而引起铁死亡, 最终加重 IVDD。因此, 细胞内铁稳态对机体的正常生理功能很重要, 铁过载和铁缺乏都可能对椎间盘细胞产生不良的后果。

2.1.2 铁自噬 铁自噬是细胞选择性自噬的一种类型, 核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 能够特异性的结合铁蛋白重链 (ferritin heavy polypeptide, FTH), 将铁蛋白运输到自噬

体进行溶酶体降解,从而释放铁蛋白结合的铁离子,从而干扰细胞内的铁稳态^[14]。Yang et al^[15]发现叔丁基过氧化氢(tert-butyl hydroperoxide, TBHP)能够诱发氧化应激反应和铁死亡,从而抑制髓核细胞和纤维环细胞的增殖和活性,进一步研究发现其机制为:过表达的 NCOA4 和 FTH1 特异性结合,使铁蛋白加快降解,从而增加细胞内 Fe^{2+} 的水平,并通过 Fenton 反应产生过量 ROS 自由基,最终引起铁死亡。既往的研究发现 ROS 蓄积引起氧化应激能够诱导髓核细胞发生自噬,由此可见细胞自噬和铁死亡能够同时存在和相互作用,其相互间的关系还需要进一步研究,以提供治疗 IVDD 的新靶点。

2.1.3 溶酶体自噬 溶酶体自噬是选择性自噬的一种类型,是将受损的溶酶体吞噬降解,维持细胞内稳态。既往研究^[16]证实受损严重的溶酶体会释放铁离子,干扰细胞内铁稳态,导致铁死亡。Li et al^[17]发现压力能够导致溶酶体受损,进而释放铁离子引起铁过载,最终诱导髓核细胞发生铁死亡;进一步研究发现其机制为:压力能够抑制髓核细胞内 GTP 酶激活蛋白(Src 同源结构域 3)结合蛋白 1 [Ras-GTPase activating protein (Src homology domain 3) binding protein 1, G3BP1] 的活性,而 G3BP1 通过 TSC/mTOR 信号通路启动溶酶体自噬来清除受损溶酶体。因此证实了 G3BP1 在压力诱导溶酶体受损和铁死亡中发挥抑制作用。由此可见溶酶体自噬和压力诱导铁死亡关系密切,其相互间的关系和调控机制仍需进一步研究,这也为治疗 IVDD 提供了新的靶点。

2.1.4 铁转运 铁转运蛋白(ferroportin, FPN)是目前已知的唯一向细胞外运输非血红素铁的蛋白质,对于维持细胞内铁稳态发挥关键的作用。研究^[18]显示, FPN 功能缺陷能够引起细胞内铁离子富集,最终产生过量氧自由基进而诱发铁死亡。金属调节转录因子(metal-regulatory transcription factor 1, MTF1)是一种基因转录调节因子,它通过从细胞质转移到细胞核内并特异性结合到基因启动子从而调节目标基因的转录表达,包括 FPN 基因。Lu et al^[19]发现 TBHP 通过诱导 FPN 功能缺陷导致髓核细胞内铁过载,从而引起铁死亡,进一步研究机制发现,由于 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的激活抑制 MTF1 向核内转移,从而下调 FPN 目标基因的转录表达,引起铁过载和铁死亡。上述研究

已证实 JNK/MTF1/FPN 通路参与调控椎间盘细胞铁死亡,因此该通路可能成为未来治疗 IVDD 的一个新靶点。

2.1.5 新血管形成 正常的椎间盘被认为是人体最大的无血管组织,然而退变的椎间盘中会形成新血管。血红蛋白氧化形成的血红素可通过铁相关氧化损伤诱导细胞死亡。Shan et al^[20]借助 MALDI-TOFMS 技术,发现突出椎间盘组织周围新生的血管易发生破裂,红细胞外渗增多导致血红素水平升高,诱发铁过载,进而 ROS 增多、GPx4 减少,引起髓核细胞发生铁死亡。事实上,既往的研究^[21]已证实椎间盘新生血管化在加速 IVDD 中发挥重要的作用,新生血管化引起的铁死亡一定程度上解释了发病机制,这也为治疗 IVDD 提供了靶点。

2.2 铁死亡抑制因子与 IVDD 的关系

2.2.1 GPx4 与 IVDD 机体内氧化还原系统平衡是保证组织和细胞正常生理功能的关键,其中 GPx4 被认为是维持氧化还原平衡、调节铁死亡的关键因子。既往研究^[22]已经证实下调 GPx4 表达将增加细胞对铁死亡的敏感性,而上调 GPx4 表达将减弱细胞对铁死亡的敏感性。研究^[23]显示超载的机械压力负荷激活 Piezo1 离子通道,诱发细胞内钙离子超载,进而抑制 GPx4 活性导致铁死亡发生;补充硒离子能够增强 GPx4 活性,减轻氧化应激和铁死亡。转录因子 BACH1 参与 IVDD 的发展,能够促进 IVDD 的发展,进一步研究^[24]发现 BACH1 能够结合 HMOX1 和 GPx4 基因的启动子,抑制 HMOX1 和 GPx4 的表达,而抑制 BACH1 能够抑制髓核细胞铁死亡,延缓 IVDD,因此 BACH1/HMOX1/GPx4 可能成为 IVDD 潜在的治疗靶点。研究^[25]表明葛根素能够促进髓核干细胞增殖和合成细胞外基质,进一步研究发现其通过上调 LINC01535 抑制 ACSL4、PTGS2 的表达并促进 GPx4,从而抑制铁死亡,因此葛根素可能成为潜在的治疗药物,但仍需进一步临床研究评估其转化潜力。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)能被 5-甲基四氢叶酸供给甲基进而转化成甲硫氨酸,参与甲硫氨酸循环。Zhang et al^[26]通过研究临床数据发现高 Hcy 血症和 IVDD 密切相关,并通过细胞实验发现过量的 Hcy 加速 SD 大鼠髓核细胞氧化应激反应和铁死亡;进一步探讨发现过量 Hcy 上调 DNA 甲基转移酶(DNMT1 和 DNMT3),促使 GPx4 甲基化,从而下调 GPx4 蛋白表

达水平。

2.2.2 Nrf2 与 IVDD 核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是机体细胞内维持氧化还原平衡的关键调节因子,其下游靶点包括 GSH-GPx4 和 System Xc⁻。Shao et al^[27] 发现 TBHP 和 TNF- α 可下调终板软骨细胞 GPx4 和 SLC7A11 的蛋白表达,上调表达铁死亡指标丙二醛(malondialdehyde, MDA),淫羊藿苷通过激活 Nrf2 逆转上述过程,因此淫羊藿苷可能成为治疗 IVDD 的潜在有效药物。替诺立定是非甾体类药物中新发现的铁死亡抑制剂,它能够促进 Nrf2 表达和增强 Nrf2 活性,通过 Nrf2/GPx4 通路来抑制髓核细胞铁死亡以及细胞基质降解,并在动物 IVDD 模型中被证明具有抑制效应,可能成为未来 IVDD 的潜在候选药物^[28]。研究^[29] 显示 IVDD 过程中细胞焦亡和铁死亡具有协同促进作用,而谷氨酰胺则通过抑制 Nrf2 泛素化降解提高胞内 Nrf2 水平,从而抑制髓核细胞铁死亡和细胞焦亡,因此谷氨酰胺可能成为 IVDD 潜在的治疗药物。非瑟酮能够抑制髓核细胞铁死亡从而延缓 IVDD,进一步发现非瑟酮通过 Nrf2/HO-1 轴抑制铁死亡,因此非瑟酮可能成为治疗 IVDD 的潜在的靶点^[30]。乔松素能够延缓软骨终板中软骨细胞发生铁死亡,从而抑制软骨终板退变,进一步发现,其通过激活 Nrf2 及其下游通路,进而抑制铁死亡,因此乔松素未来可能成为 IVDD 治疗新的靶点^[31]。研究^[32] 显示 VO-OHpic 能够抑制磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)诱导的软骨终板退变和钙化,进一步研究发现 VO-OHpic 通过激活 Nrf2-HO-1 通路抑制胞内产生过量 ROS,由此抑制由氧化应激引起的终板软骨细胞铁死亡,因此 VO-OHpic 有望成为治疗椎间盘退变有效的治疗药物。总之,作为诸多药物的作用靶点, Nrf2 在未来可能成为治疗 IVDD 的有效靶点。

2.2.3 胱氨酸/谷氨酸转运体 (System Xc⁻) 与 IVDD 既往研究证实转录激活因子(activation transcription factor 3, ATF3)可特异性地结合 SLC7A11 的启动子以抑制其表达,进而引起癌细胞铁死亡。Li et al^[33] 研究发现 TBHP 能够引起人髓核细胞过表达 ATF3,并引起铁死亡;而敲除 ATF3 可下调 IL-6 表达并上调 SLC7A11 表达水平,进而抑制髓核细胞发生铁死亡;且体内实验进一步证实敲

除 ATF3 可延缓 IVDD 的进程。同时进一步研究^[34] 还表明 miR-874-3p 作为 ATF3 的上游调控因子,通过与 ATF3 转录体结合,抑制 ATF3 的转录表达,从而抑制铁死亡发生,延缓 IVDD。因此值得关注的是,miRNA 在转录后水平调控铁死亡相关基因的表达,可能是未来 IVDD 领域铁死亡研究的重要方向。研究^[35] 显示缺氧环境下的产生的 HIF-1 α 能够结合 YTHDF1 的启动子促进其表达,而 YTHDF1 则通过 m6A 修饰促进 SLC7A11 的表达,进而抑制髓核细胞铁死亡,提出 HIF-1 α /YTHDF1/SLC7A11 轴参与 IVDD。目前已有研究^[36] 使用 SLC7A11 作为靶向药物治疗椎间盘退变,有学者将注射 ROS 自由基反应水凝胶(PVA-tsPBA@SLC7A11 modRNA)局部注射到退变椎间盘,释放出的 SLC7A11-modRNA,通过 SLC7A11-GPx4 轴延缓 IVDD。研究^[37] 显示人脐带间充质干细胞来源的胞外囊泡能够抑制髓核细胞铁死亡,从而改善 IVDD;深入研究发现胞外囊泡通过 MALAT1/miR-138-5p 上调 SLC7A11 表达,进而抑制铁死亡发生,这些结果证实了人脐带间充质干细胞来源的胞外囊泡在治疗 IVDD 方面的潜力,为新的治疗方法提供了重要的科学和临床意义。综上所述, System Xc⁻, 尤其是 SLC7A11 作为调控铁死亡的靶点,是未来治疗 IVDD 重要的目标靶点。

2.3 炎症反应与 IVDD 临床和基础研究都证实炎症是 IVDD 的推动原因之一,促炎因子包括 IL-6、TNF- α 等和 IVDD 关系密切,然而促炎因子和铁死亡的联系尚未完全阐明。Sheng et al^[38] 发现 IL-6 可上调终板软骨细胞的丙二醛、活性氧和 Fe²⁺ 的水平,证实了 IL-6 诱导软骨细胞发生铁超载和氧化应激导致铁死亡;进一步发现 IL-6 通过下调 miR-10a-5p 水平,抑制其受体表达,从而诱导氧化应激、铁超载进而引起铁死亡,过表达 miR-10a-5p 可缓解 IL-6 受体介导的软骨细胞铁死亡。因此,在转录后水平上调促炎因子受体以缓解椎间盘细胞的铁死亡可能是治疗 IVDD 的一种有前景的方法。

2.4 其他 研究^[39] 发现早期生长反应因子 1(early growth response 1, EGR1)与 IVDD 关系密切,退变椎间盘软骨终板中 EGR1 的表达明显增加,沉默 EGR1 能够抑制铁死亡发生,进一步发现 EGR1 促进 MAP3K14 的转录表达,促进 NF- κ B 的激活,进而促进铁死亡的发生,因此 EGR1-MAP3K14-NF- κ B 轴成为椎间盘退变潜在的治疗靶点。Zhu et al^[40] 发现随

着 IVDD 程度的加重, Sirt3 的表达逐渐降低; 进一步敲除 *Sirt3* 发现细胞的氧化应激加剧并发生铁死亡; 而泛素特异性蛋白酶 11 (ubiquitin-specific protease 11, USP11) 能够结合并去泛素化 Sirt3, 抑制 Sirt3 降解, 从而抑制铁死亡, USP11 可能成为 IVDD 潜在的治疗靶点。Yang et al.^[41] 发现浓度 0 ~ 1 $\mu\text{g/mL}$ 的聚多巴胺纳米颗粒能够清除 ROS、螯合 Fe^{2+} 并抑制 GPx4 泛素化降解, 进而抑制 TBHP 诱导的髓核细胞铁死亡, 从而延缓 IVDD。研究^[42] 显示铁死亡抑制剂 Fer-1 能够通过下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4), 从而抑制 NF- κ B 信号通路, 抑制髓核细胞铁死亡, 延缓 IVDD。目前已有研究^[43] 证实环状 RNA (circRNA) 能够结合 microRNA 来调控下游目标基因的表达。研究^[44] 显示 circ_0071922 可能通过 hsa-miR-15a-5p 调节髓核细胞铁死亡、氧化应激来减缓 IVDD 发展进程, 并认为 circ_0071922-miR-15a-5p-mRNA 信号通路是潜在 IVDD 治疗靶点。Yu et al.^[45] 发现骨髓间充质干细胞通过分泌携带 circ_0072464 的胞外囊泡, 调节小鼠髓核细胞铁死亡, circ_0072464 作为竞争性内源性 RNA 与 mi-431 竞争性结合, 下调 mi-431 表达, 引起髓核细胞内 Nrf2 和 GPx4 表达上调, 从而抑制细胞铁死亡。因此 circRNA-miRNA 可能是未来 IVDD 领域铁死亡研究和治疗的潜在方向。

3 总结和展望

近年来, 铁死亡与 IVDD 的研究备受关注。尽管越来越多的铁死亡相关信号通路被发现与 IVDD 相关, 但是对于铁死亡在 IVDD 中的机制研究仍然处于早期阶段。目前 IVDD 中铁死亡的研究对象多集中在髓核细胞, 而对于纤维环细胞和终板软骨细胞的研究目前较少。NAD(P)H/FSP1/CoQ10 和 GCH1/BH4/DHFR 通路是区别于 GPx4 的铁死亡抑制通路, 其在 IVDD 中的作用需要进一步的研究。目前在转录后水平研究铁死亡的调控机制受到关注, 因此未来值得进一步研究寻找抑制 IVDD 的靶点。铁死亡与其他不同形式的细胞死亡方式并不是相互独立的, 而是互相联系, 共同形成一个网络调控细胞的存亡。铁死亡与凋亡、自噬关系密切, 因此未来值得研究椎间盘退变中铁死亡和其他细胞死亡方式的关系以及调控机制, 这有助于 IVDD 的治疗。间充质干细胞成为治疗 IVDD 一种潜在、新的靶点,

铁死亡是否参与其中以及具体机制值得未来进一步研究验证。最后, 目前已发现多种类型的铁死亡抑制剂, 但普遍存在生物利用度低和不良反应多等缺点, 因此研究和筛选不良反应小、生物利用度高的新型抑制剂以及中药制剂对于抑制铁死亡、治疗 IVDD 至关重要。综上所述, 铁死亡在 IVDD 中扮演着重要的角色, 是治疗 IVDD 潜在的治疗靶点, 值得进一步研究。

参考文献

- [1] 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. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [2] Kassam Z, Moayyedi P, Crowther M. Iron overload in human disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(16): 1549–50. doi: 10.1056/NEJMc1202105.
- [3] Dixon S J, Stockwell B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1): 9–17. doi: 10.1038/nchembio.1416.
- [4] 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. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011.
- [5] DeHart D N, Fang D, Heslop K, et al. Opening of voltage dependent anion channels promotes reactive oxygen species generation, mitochondrial dysfunction and cell death in cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 148: 155–62. doi: 10.1016/j.bcp.2017.12.022.
- [6] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1338–43. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124.
- [7] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1–2): 317–31. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [8] Bridges R J, Natale N R, Patel S A. System xc⁻ cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 20–34. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x.
- [9] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57–62. doi: 10.1038/nature14344.
- [10] Wang W, Jing X, Du T, et al. Iron overload promotes intervertebral disc degeneration via inducing oxidative stress and ferroptosis in endplate chondrocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 234–46. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.018.
- [11] Guo Y, Li C, Shen B, et al. Is intervertebral disc degeneration associated with reduction in serum ferritin? [J]. *Eur Spine J*,

- 2022, 31(11): 2950–9. doi: 10.1007/s00586-022-07361-1.
- [12] Jing X, Wang W, He X, et al. HIF-2 α /TFR1 mediated iron homeostasis disruption aggravates cartilage endplate degeneration through ferroptotic damage and mtDNA release: a new mechanism of intervertebral disc degeneration [J]. *J Orthop Translat*, 2024, 46: 65–78. doi: 10.1016/j.jot.2024.03.005.
- [13] Xiang Z, Zhang P, Jia C, et al. Piezo1 channel exaggerates ferroptosis of nucleus pulposus cells by mediating mechanical stress-induced iron influx [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 20. doi: 10.1038/s41413-024-00317-9.
- [14] Santana-Codina N, Gikandi A, Mancias J D. The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in ferroptosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1301: 41–57. doi: 10.1007/978-3-030-62026-4_4.
- [15] Yang R Z, Xu W N, Zheng H L, et al. Involvement of oxidative stress-induced annulus fibrosus cell and nucleus pulposus cell ferroptosis in intervertebral disc degeneration pathogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 2725–39. doi: 10.1002/jcp.30039.
- [16] Zhou B, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89–100. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.03.002.
- [17] Li S, Liao Z, Yin H, et al. G3BP1 coordinates lysophagy activity to protect against compression-induced cell ferroptosis during intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(3): e13368. doi: 10.1111/cpr.13368.
- [18] Ma S, Henson E S, Chen Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2307. doi: 10.1038/cddis.2016.208.
- [19] Lu S, Song Y, Luo R, et al. Ferroportin-dependent iron homeostasis protects against oxidative stress-induced nucleus pulposus cell ferroptosis and ameliorates intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6670497. doi: 10.1155/2021/6670497.
- [20] Shan L, Xu X, Zhang J, et al. Increased hemoglobin and heme in MALDI-TOF MS analysis induce ferroptosis and promote degeneration of herniated human nucleus pulposus [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 103. doi: 10.1186/s10020-021-00368-2.
- [21] Fournier D E, Kiser P K, Shoemaker J K, et al. Vascularization of the human intervertebral disc: a scoping review [J]. *JOR Spine*, 2020, 3(4): e1123. doi: 10.1002/jsp2.1123.
- [22] Yang W, Wang Y, Zhang C, et al. Maresin1 protect against ferroptosis-induced liver injury through ROS inhibition and Nrf2/HO-1/GPX4 activation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865689. doi: 10.3389/fphar.2022.865689.
- [23] Jia C, Xiang Z, Zhang P, et al. Selenium-SelK-GPX4 axis protects nucleus pulposus cells against mechanical overloading-induced ferroptosis and attenuates senescence of intervertebral disc [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 49. doi: 10.1007/s00018-023-05067-1.
- [24] Yao B, Cai Y, Wan L, et al. BACH1 promotes intervertebral disc degeneration by regulating HMOX1/GPX4 to mediate oxidative stress, ferroptosis, and lipid metabolism in nucleus pulposus cells [J]. *J Gene Med*, 2023, 25(6): e3488. doi: 10.1002/jgm.3488.
- [25] Cui P, Sheng Y, Wu C, et al. Puerarin modulates proliferation, inflammation and ECM metabolism in human nucleus pulposus mesenchymal stem cells via the lncRNA LINC01535 [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e33083. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33083.
- [26] Zhang X, Huang Z, Xie Z, et al. Homocysteine induces oxidative stress and ferroptosis of nucleus pulposus via enhancing methylation of GPX4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 552–65. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.029.
- [27] Shao Y, Sun L, Yang G, et al. Icariin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and degeneration via activating Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 937502. doi: 10.3389/fphar.2022.937502.
- [28] Yang S, Zhu Y, Shi Y, et al. Screening of NSAIDs library identifies Tinoridine as a novel ferroptosis inhibitor for potential intervertebral disc degeneration therapy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 221: 245–56. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.040.
- [29] Wu J, Han W, Zhang Y, et al. Glutamine mitigates oxidative stress-induced matrix degradation, ferroptosis, and pyroptosis in nucleus pulposus cells via deubiquitinating and stabilizing Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2024, 41(4–6): 278–95. doi: 10.1089/ars.2023.0384.
- [30] Li C, Zhang Y, Deng Y, et al. Fisetin suppresses ferroptosis through Nrf2 and attenuates intervertebral disc degeneration in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 964: 176298. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176298.
- [31] Wang H, Liu X, Yang H, et al. Activation of the Nrf-2 pathway by pinocembrin safeguards vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and degeneration caused by oxidative stress [J]. *Life Sci*, 2023, 333: 122162. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122162.
- [32] Cui X, Liu X, Kong P, et al. PTEN inhibitor VO-OHPic protects endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via activating Nrf-2 signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(6): 2275–92. doi: 10.18632/aging.204612.
- [33] Li Y, Pan D, Wang X, et al. Silencing ATF3 might delay TBHP-induced intervertebral disc degeneration by repressing NPC ferroptosis, apoptosis, and ECM degradation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4235126. doi: 10.1155/2022/4235126.
- [34] Wang X, Wang Q, Li G, et al. Identifying the protective effects of miR-874-3p/ATF3 axis in intervertebral disc degeneration by single-cell RNA sequencing and validation [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(12): e18492. doi: 10.1111/jcmm.18492.
- [35] Lu X, Li D, Lin Z, et al. HIF-1 α -induced expression of the m6A reader YTHDF1 inhibits the ferroptosis of nucleus pulposus cells by promoting SLC7A11 translation [J]. *Aging Cell*, 2024, 23

- (9): e14210. doi: 10.1111/accel.14210.
- [36] Gao T, Xu G, Ma T, et al. ROS-responsive injectable hydrogel loaded with SLC7A11-modRNA inhibits ferroptosis and mitigates intervertebral disc degeneration in rats [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(27): e2401103. doi: 10.1002/adhm.202401103.
- [37] Yu X J, Bai X F, Qu Y K, et al. Unveiling the therapeutic potential of hUCMSC-derived EVs in intervertebral disc degeneration through MALAT1/miR-138-5p/SLC7A11 coexpression regulation [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(8): 4839–54. doi: 10.1021/acsbomaterials.3c01944.
- [38] Sheng B, Li X, Zhou L, et al. Targeting miR-10a-5p/IL-6R axis for reducing IL-6-induced cartilage cell ferroptosis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2021, 118: 104570. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104570.
- [39] Zhang J, He L, Li Q, et al. EGR1 knockdown confers protection against ferroptosis and ameliorates intervertebral disc cartilage degeneration by inactivating the MAP3K14/NF- κ B axis [J]. *Genomics*, 2023, 115(5): 110683. doi: 10.1016/j.ygeno.2023.110683.
- [40] Zhu J, Sun R, Sun K, et al. The deubiquitinase USP11 ameliorates intervertebral disc degeneration by regulating oxidative stress-induced ferroptosis *via* deubiquitinating and stabilizing Sirt3 [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102707. doi: 10.1016/j.redox.2023.102707.
- [41] Yang X, Chen Y, Guo J, et al. Polydopamine nanoparticles targeting ferroptosis mitigate intervertebral disc degeneration *via* reactive oxygen species depletion, iron ions chelation, and GPX4 ubiquitination suppression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(13): e2207216. doi: 10.1002/advs.202207216.
- [42] Wang Y G, Yu X J, Qu Y K, et al. Ferrostatin-1 inhibits toll-like receptor 4/NF- κ B signaling to alleviate intervertebral disc degeneration in rats [J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(4): 430–41. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.12.014.
- [43] Huo Z, Li H, Tian L, et al. Construction of a potentially functional circRNA-miRNA-mRNA network in intervertebral disc degeneration by bioinformatics analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8352683. doi: 10.1155/2021/8352683.
- [44] Li Y, Wang B, Sun W, et al. Construction of circ_0071922-miR-15a-5p-mRNA network in intervertebral disc degeneration by RNA-sequencing [J]. *JOR Spine*, 2023, 7(1): e1275. doi: 10.1002/jsp2.1275.
- [45] Yu X, Xu H, Liu Q, et al. circ_0072464 shuttled by bone mesenchymal stem cell-secreted extracellular vesicles inhibits nucleus pulposus cell ferroptosis to relieve intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2948090. doi: 10.1155/2022/2948090.

Research progress on ferroptosis in the intervertebral disc degeneration

Liu Jianjun^{1,2}, Yu Shuisheng^{1,2}, Jing Juehua^{1,2}, Tian Dasheng^{1,2}

(¹Dept of Orthopaedics, ²Institute of Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Ferroptosis is a novel form of cell death characterized by the iron-dependent accumulation of lipid hydroperoxides. Since it was first proposed in 2012, Ferroptosis has gradually attracted attention and developed rapidly. Ferroptosis plays an important role in cardiovascular diseases, malignant tumors and neurological diseases, and has become a research hotspot in the field of life science and medicine. Ferroptosis is closely related to iron overload. Iron overload and the accumulation of lipid peroxidation jointly contributes to the disruption of intervertebral disc homeostasis, leading to intervertebral disc degeneration. However, the specific mechanisms of ferroptosis in regulating intervertebral disc degeneration is not yet clear. This review discusses the relationship between ferroptosis and intervertebral disc degeneration, their molecular regulatory mechanisms, and their potential clinical applications, aiming to provide new therapeutic targets for intervertebral disc degeneration.

Key words intervertebral disc degeneration; ferroptosis; lipid peroxidation; iron overload; iron metabolism; amino acid metabolism

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82401616); Scientific Research Project of Anhui Medical University (No. 2021xkj028)

Corresponding author Jing Juehua, E-mail: jjh_hu@sina.com