·综述·

铁死亡在溃疡性结肠炎中的作用机制研究进展

卢俊,张君红*
(广西医科大学第一附属医院老年病学消化内科,南宁 530021)

【摘 要】 铁死亡是本世纪发现的一种新的细胞死亡方式,以铁积累和脂质过氧化为主要特征。溃疡性结肠炎(UC)是炎症性肠病的一种类型,与多种病因有关,发病率不断上升,严重影响人们的身体健康。因此,积极探讨UC发病机制对其筛查、诊断、治疗具有重要意义。近年来,铁死亡和UC的关系受到了广泛的关注,成为新的研究热点。本文就铁死亡中的主要介质在UC发病机制中的作用,并结合目前最新的研究成果做一综述,为以铁死亡作为靶点治疗UC提供新的思路。

【关键词】 铁死亡; 脂质过氧化; 溃疡性结肠炎; 治疗
【中图分类号】 R574.62 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.08.141

Research progress in mechanism of ferroptosis in ulcerative colitis

Lu Jun, Zhang Junhong*
(Division of Geriatric Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Ferrotosis is a mode of cell death newly identified in this century, characterized mainly by iron accumulation and lipid peroxidation. Ulcerative colitis (UC) is a type of inflammatory bowel disease associated with a variety of causes and an ever increasing incidence, seriously affecting people's health. Therefore, active exploration of its pathogenesis is of great significance for its screening, diagnosis and treatment. In recent years, the relationship between ferroptosis and UC has attracted widespread attention and become a new research hotspot. This article reviews the role of the main mediators of ferroptosis in the pathogenesis of UC in combination with the latest research findings to provide new insight for the treatment of UC with ferroptosis as a target.

【Key words】 ferroptosis; lipid peroxidation; ulcerative colitis; therapy
This work was supported by the Self-Funded Research Project of Traditional Chinese Medicine of Guangxi Zhuang Autonomous Region (GZZC2020181).

Corresponding author: Zhang Junhong, E-mail: 371456560@qq.com

铁死亡是一种依赖铁的非凋亡性细胞死亡[1],与铁积累和脂质过氧化密切相关[2]。体内的酰基辅酶a合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)、脂氧合酶(lipoxygenases, ALOXs)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、线粒体等起到调节铁死亡的作用[3,4]。大量研究已证明铁死亡涉及多种疾病的进程[5]。

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的主要类型,是一种慢性复发性疾病,患病率为每10万人每年7.6~246例[6],有90%的患者在首次发作后出现至少一次复发[7],且常伴随多种并发症,延长住院时间及增加治疗费用。其病因包括:肠道感染、菌群失调[8]、环境因素[9]、遗传易感性[10]等。近年来,研究人员在UC动物模型的结肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)内发现铁死亡证据,这提示了铁死亡可能参与了UC的发生和发展。本文通过回顾相关文献并结合目前的研究结果,阐述铁死亡与UC二者关系的研究进展,为以铁死亡作为靶点治疗UC提供新思路。

1 铁死亡简介

铁死亡在形态学上与传统细胞凋亡和细胞死亡具有不同的特征,镜下无细胞器、细胞膜破裂、染色质浓缩以及凋亡小体形成,主要表现为线粒体的萎缩和线粒体嵴减少或消失[11]。目前认为铁死亡的初始信号是来源于铁代谢、线粒体电子传递链等氧化还

收稿日期:2023-10-29;接受日期:2024-01-17
基金项目:广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题(GZZC2020181)
通信作者:张君红, E-mail: 371456560@qq.com

原反应的活性氧(reactive oxygen species, ROS)[3],并通过上述两种方式在细胞间传递信号,导致相邻细胞死亡[12]。

脂质过氧化属于铁死亡的中间事件[3]。脂质过氧化指细胞 ROS 生成过多,并与细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids,PUFAs)生成脂质氢过氧化物,最终生成丙二醛(malondialdehyde, MDA),MDA 有生物毒性,会影响蛋白质功能,破坏生物膜的完整性,造成细胞功能障碍、细胞死亡[13]。

在生理条件下激活系统 XC^--GSH-GPX4 轴是应对铁死亡的主要手段。此外,核因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)通过介导金属硫蛋白 1G(metallothionein-1G,MT-1G)的表达,阻止 GSH 耗竭,在铁死亡时起着抗氧化的作用[3,14]。研究表明,热休克蛋白[15]、HSPA5[16]、$P53^{3KR}$[17]、ACSL4[18]等介质也能影响铁死亡的过程。最近发现非传统抗氧化途径也能影响铁死亡,铁死亡抑制蛋白(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)能通过结合泛醌(ubiquinone,CoQ)和 NAD(P)H,促进氧还原为 H_2O_2,催化黄素脱氢酶(flavin dehydrogenase, FAD)转化为 6-羟基-FAD 来减少自由基的产生[19,20]。

2 铁死亡参与 UC 的发生发展

研究证实,UC 患者及 UC 动物模型的结肠 IECs 中铁含量及 MDA 升高,使用铁抑制剂能够使 MDA、铁含量下降,减少黏膜的炎症程度[21],表明铁死亡可能与 UC 密切相关。此外,铁死亡细胞破裂时释放出损伤相关分子模式,诱导先天免疫系统启动,会加重炎症反应[22,23]。

2.1 铁与 UC

铁积累是铁死亡的特征之一,补充铁会使肠道铁含量超载,即使是低剂量口服摄入也可能使得 ROS 的生成增加,引起肠道菌群失调,加重 UC 的严重程度[24-26]。遗传性血色素沉着症基因能编码与铁代谢相关的蛋白,该基因突变会导致肝脏产生的铁调素减少,铁调素的主要生物学作用是抑制肠道吸收铁和抑制巨噬细胞降解血红蛋白,以维持循环中铁水平的稳定,遗传性血色素沉着症基因被敲除的小鼠出现器官铁超载[27],结肠 IECs 中 MDA 升高[28],表明铁超载能引起脂质过氧化。这可能与循环铁水平有关,参与 UC 黏膜炎症的中性粒细胞产生自由基,与过量亚铁离子共同进入肠道上皮细胞,参与 FENTON 反应,引起铁死亡[29,30]。

2.2 脂质过氧化与 UC

脂质过氧化是铁死亡的另一个重要特征,当体内氧化反应和抗氧化反应失衡时,过量的 ROS 会使细胞膜和细胞器膜上的 PUFAs 氧化,还会诱导 ALOX、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)等氧化酶的激活[31]。

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是细胞膜上最易被氧化的 PUFAs,在 UC 患者的结肠标本中 AA 水平显著高于对照组[32]。AA 的氧化可由 ALOX 介导[33],ALOX15 能够氧化生物膜和脂蛋白,UC 结肠标本中 ALOX15 过表达,增加 UC 的发生风险,ALOX15 缺陷的小鼠经化学诱导时产生的 UC 炎症程度明显比对照组轻,体质量恢复更快[34]。有实验证明,以药物抑制大鼠肠道 ALOX 表达可以显著降低局部炎症介质产生,减轻黏膜的损伤[35]。COX-2 也参与了铁死亡中 AA 的代谢。铁死亡能上调 COX 的编码基因 *PTGS2* 的表达[36],COX 催化 AA 代谢为前列腺素,促进炎症的进展[37]。

2.3 系统 XC^--GSH 和 GPX4 与 UC

系统 XC^- 是一种氨基酸反转运蛋白,介导胱氨酸和谷氨酸的交换,将胱氨酸转运至细胞内,胞内的胱氨酸被还原为半胱氨酸进而用于谷胱甘肽的合成。生理状态下,GPX4 与 GSH 共同还原脂质过氧化产生的脂质氢过氧化物[3]。在实验中观察到化学诱导的 UC 小鼠 GSH、GPX4、超氧化物歧化酶水平显著下降[38],NRF2 作为抗氧化反应的转录因子能够调节包括 GPX4 在内的抗氧化酶水平。在 UC 中发现 NRF2mRNA 表达有明显下降[39]。最近的研究表明纤毛苷、芍药汤能调节 GPX4 的活性,抑制结肠炎症,缓解症状[40]。此外,有实验观察到蛋白转化酶 Furin 水平在 UC 发生时下降,增加外源性 Furin 能激活 NRF2-GPX4 通路,上调 GPX4 的表达,提高动物模型的抗氧化能力,减轻铁死亡诱导的 UC[41]。

2.4 与铁死亡和 UC 有关的数个介质

溶质载体家族 6 成员 14(solute carrier family 6 member 14, SLC6A14)是溶质载体的一员,在体内参与部分氨基酸的转运,在多项关于结肠疾病研究中观察到 SLC6A14 的表达上调[42]。事实上,SLC6A14 是通过转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding protein beta, C/EBPβ)控制 P21(RAC1)活化激酶 6[P21 (RAC1)-activated kinase 6, PAK6]的表达促进铁死亡。C/EBPβ 是含亮氨酸拉链的转录因子,与肠道炎症有关。抑制 SLC6A14 的表达时,与铁死亡相关的 *PTGS2*、*FTL*、*FTH* 基因均降低表达,结肠炎的炎症程度和铁死亡情况好转[43]。

p53 是体内与肿瘤密切相关的转录因子[44],其乙酰化突变体 $p53^{3KR}$ 近年来被发现与 XC^- 系统的

转运体 SLC7A11 的功能相关。在 ROS 处理的情况下，$p53^{3KR}$ 能抑制 SLC7A11 对胱氨酸的摄取，限制细胞内 GSH 的合成，诱导细胞铁死亡[17]。高脂肪饮食中的单不饱和脂肪酸可以取代细胞器膜上的 PUFAs，并上调 SLC7A11 来改善 UC 的炎症程度[45]。

脂质运载蛋白-2（lipocalin-2，LCN2）是脂肪因子超家族的一员，在体内与基质金属蛋白酶结合或辅助铁载体，维持消化道黏膜的完整性和铁稳态。UC 患者体内 LCN2 的表达和激活均上调，使用铁死亡抑制剂可使 LCN2 表达下降，表明 LCN2 是 UC 铁死亡的关键调节因子[46]。

核因子 κBp56（nuclear factor κBp56，NF-κBp56）活化时能对结肠炎 IECs 起到保护作用，在患者和 UC 动物模型结肠标本中都证明了这点；活化的 NF-kBp56 能抑制内质网应激信号通路关键因子真核起始因子 2a 的磷酸化，从而下调内质网应激信号介导的结肠黏膜损伤[21,47]。

3 总 结

综上，近年来关于铁死亡和 UC 的研究越来越深入，大量研究证明铁死亡与 UC 密切相关，以铁死亡为靶点治疗 UC 有望成为新途径；但目前铁死亡的具体分子机制尚未完全被阐明，与 UC 的关系还需进一步深究，尚需更多的实验证据以及临床实验加以佐证。

【参考文献】

[1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, *et al*. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.

[2] Tang D, Kang R, Berghe TV, *et al*. The molecular machinery of regulated cell death[J]. Cell Res, 2019, 29(5): 347-364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.

[3] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. Febs J, 2022, 289(22): 7038-7050. DOI: 10.1111/febs.16059.

[4] 刘利，杜旅，张平，等. 线粒体参与铁死亡的研究进展[J]. 现代医药卫生，2023，39(20)：3541-3546. DOI：10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.026.

[5] Mou Y, Wang J, Wu J, *et al*. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 34. DOI: 10.1186/s13045-019-0720-y.

[6] Ghouri YA, Tahan V, Shen B. Secondary causes of inflammatory bowel diseases[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(28): 3998-4017. DOI: 10.3748/wjg.v26.i28.3998.

[7] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al*. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(Suppl 3): s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484.

[8] Nagao-Kitamoto H, Kamada N. Host-microbial cross-talk inflammatory bowel disease[J]. Immune Netw, 2017, 17(1): 1-12. DOI: 10.4110/in.2017.17.1.1.

[9] Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, *et al*. A population-based case control study of potential risk factors for IBD[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(5): 993-1002. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x.

[10] Orholm M, Munkholm P, Langholz E, *et al*. Familial occurrence of inflammatory bowel disease[J]. N Engl J Med, 1991, 324(2): 84-88. DOI: 10.1056/nejm199101103240203.

[11] Li J, Cao F, Yin HL, *et al*. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.

[12] Riegman M, Sagie L, Galed C, *et al*. Ferroptosis occurs through an osmotic mechanism and propagates independently of cell rupture[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(9): 1042-1048. DOI: 10.1038/s41556-020-0565-1.

[13] Tang D, Chen X, Kang R, *et al*. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.

[14] Sun X, Niu X, Chen R, *et al*. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis[J]. Hepatology, 2016, 64(2): 488-500. DOI: 10.1002/hep.28574.

[15] Sun X, Ou Z, Xie M, *et al*. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death[J]. Oncogene, 2015, 34(45): 5617-5625. DOI: 10.1038/onc.2015.32.

[16] Zhu S, Zhang Q, Sun X, *et al*. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(8): 2064-2077. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-16-1979.

[17] 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.

[18] 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): 1338-1343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124.

[19] Doll S, Freitas FP, Shah R, *et al*. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. Nature, 2019, 575(7784): 693-698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.

[20] Lv Y, Liang C, Sun Q, *et al*. Structural insights into FSP1 catalysis and ferroptosis inhibition[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5933. DOI: 10.1038/s41467-023-41626-7.

[21] Xu M, Tao J, Yang Y, *et al*. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 86. DOI: 10.1038/s41419-020-2299-1.

[22] Proneth B, Conrad M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 14-24. DOI: 10.1038/s41418-018-0173-9.

[23] Kim EH, Wong SW, Martinez J. Programmed necrosis and disease: we interrupt your regular programming to bring you necro-inflammation[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 25-40. DOI:

10. 1038/s41418-018-0179-3.

[24] Werner T, Wagner SJ, Martínez I, *et al*. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis[J]. Gut, 2011, 60(3): 325-333. DOI: 10. 1136/gut. 2010. 216929.

[25] Constante M, Fragoso G, Lupien-Meilleur J, *et al*. Iron supplements modulate colon microbiota composition and potentiate the protective effects of probiotics in dextran sodium sulfate-induced colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(5): 753-766. DOI: 10. 1097/mib. 0000000000001089.

[26] Erichsen K, Milde AM, Arslan G, *et al*. Low-dose oral ferrous fumarate aggravated intestinal inflammation in rats with DSS-induced colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2005, 11(8): 744-748. DOI: 10. 1097/01. mib. 0000174374. 83601. 86.

[27] Sivaprakasam S, Ristic B, Mudaliar N, *et al*. Hereditary hemochromatosis promotes colitis and colon cancer and causes bacterial dysbiosis in mice[J]. Biochem J, 2020, 477(19): 3867-3883. DOI: 10. 1042/bcj20200392.

[28] Stevens RG, Morris JE, Cordis GA, *et al*. Oxidative damage in colon and mammary tissue of the HFE-knockout mouse[J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34(9): 1212-1216. DOI: 10. 1016/s0891-5849(03)00072-8.

[29] Carrier JC, Aghdassi E, Jeejeebhoy K, *et al*. Exacerbation of dextran sulfate sodium-induced colitis by dietary iron supplementation: role of NF-kappa B[J]. Int J Colorectal Dis, 2006, 21(4): 381-387. DOI: 10. 1007/s00384-005-0011-7.

[30] Carrier J, Aghdassi E, Platt I, *et al*. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(12): 1989-1999. DOI: 10. 1046/j. 1365-2036. 2001. 01113. x.

[31] Chen Y, Zhang P, Chen W, *et al*. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Immunol Lett, 2020, 225: 9-15. DOI: 10. 1016/j. imlet. 2020. 06. 005.

[32] Nishida T, Miwa H, Shigematsu A, *et al*. Increased arachidonic acid composition of phospholipids in colonic mucosa from patients with active ulcerative colitis[J]. Gut, 1987, 28(8): 1002-1007. DOI: 10. 1136/gut. 28. 8. 1002.

[33] 任衍开, 杜晓宁, 杨海华, 等. 铁死亡研究进展综述[J]. 中国科技期刊数据库医药, 2023, (4): 131-135.

[34] Kroschwald S, Chiu CY, Heydeck D, *et al*. Female mice carrying a defective Alox15 gene are protected from experimental colitis *via* sustained maintenance of the intestinal epithelial barrier function[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(8): 866-880. DOI: 10. 1016/j. bbalip. 2018. 04. 019.

[35] 徐进, 杨洁, 王斌, 等. 瑞巴派特对实验性结肠炎大鼠肠道黏膜的保护作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(7): 745-748. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5709. 2016. 07. 008.

[36] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, *et al*. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1-2): 317-331. DOI: 10. 1016/j. cell. 2013. 12. 010.

[37] Sun Y, Chen P, Zhai B, *et al*. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110108. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 110108.

[38] Wu Y, Ran L, Yang Y, *et al*. Deferasirox alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting ferroptosis and improving intestinal microbiota[J]. Life Sci, 2023, 314: 121312. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2022. 121312.

[39] Chen Y, Zhu S, Chen Z, *et al*. Gingerenone A alleviates ferroptosis in secondary liver injury in colitis mice *via* activating Nrf2-Gpx4 signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(39): 12525-12534. DOI: 10. 1021/acs. jafc. 2c05262.

[40] 蒲瑜, 张吉翔, 董卫国. 铁死亡与炎症性肠病的研究进展[J]. 中国全科医学, 2023, 26(29): 3698-3703. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 0698.

[41] Dong S, Lu Y, Peng G, *et al*. Furin inhibits epithelial cell injury and alleviates experimental colitis by activating the Nrf2-Gpx4 signaling pathway[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(10): 1276-1285. DOI: 10. 1016/j. dld. 2021. 02. 011.

[42] Ruffin M, Mercier J, Calmel C, *et al*. Update on SLC6A14 in lung and gastrointestinal physiology and physiopathology: focus on cystic fibrosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(17): 3311-3323. DOI: 10. 1007/s00018-020-03487-x.

[43] Chen Y, Yan W, Chen Y, *et al*. SLC6A14 facilitates epithelial cell ferroptosis *via* the C/EBPβ-PAK6 axis in ulcerative colitis[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(11): 563. DOI: 10. 1007/s00018-022-04594-7.

[44] 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): 579-591. DOI: 10. 1038/s41556-019-0305-6.

[45] Zhang X, Ma Y, Ji J, *et al*. High-fat diet alleviates colitis by inhibiting ferroptosis *via* solute carrier family seven member 11[J]. J Nutr Biochem, 2022, 109: 109106. DOI: 10. 1016/j. jnutbio. 2022. 109106.

[46] Deng L, He S, Li Y, *et al*. Identification of lipocalin 2 as a potential ferroptosis-related gene in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(9): 1446-1457. DOI: 10. 1093/ibd/izad050.

[47] Zeng LX, Tao J, Liu HL, *et al*. β-arrestin 2 encourages inflammation-induced epithelial apoptosis through ER stress/PUMA in colitis[J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(3): 683-695. DOI: 10. 1038/mi. 2014. 104.

(编辑: 温玲玲)