

DOI: 10.13376/j.cbbs/2025110

文章编号: 1004-0374(2025)09-1136-14

铁死亡在视网膜疾病中的作用机制及治疗策略

袁沈景¹, 潘霞飞¹, 纪 猛², 张 锋², 吴月红^{1*}

(1 浙江理工大学生命科学与医药学院, 生物化学和分子生物学实验室,
杭州 310018; 2 浙江泉生生物工程有限公司, 杭州 310018)

摘 要: 视网膜疾病是全球不可逆性致盲的主要病因, 铁死亡机制的异常激活在其中起关键作用。铁死亡相关病理改变广泛存在于年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)、青光眼、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 和视网膜缺血再灌注损伤等致盲性眼病。深入解析视网膜细胞的铁死亡发生机制, 有助于开发靶向治疗策略并完善相关理论体系。本文综述了铁死亡在视网膜疾病中的分子机制, 全面总结铁死亡调控通路的新药干预策略, 并评述人诱导多能干细胞 (human induced pluripotent stem cells, hiPSCs) 分化技术在病理机制研究和药物筛选中的应用价值。同时, 通过整合基础研究与转化医学成果, 本文深入探讨铁死亡靶向治疗在视网膜疾病中的应用潜力, 梳理了该领域亟待解决的关键科学问题, 以期为推动铁死亡调控药物的研发进程和临床转化应用提供理论依据, 最终促进基于铁死亡调控机制的新型诊疗方案在视网膜疾病防治中的应用。

关键词: 铁死亡; 视网膜疾病; 人诱导多能干细胞; 细胞治疗

中图分类号: Q813; R744.1 **文献标志码:** A

Mechanism and therapeutic strategies of ferroptosis in retinal diseases

YUAN Shen-Jing¹, PAN Xia-Fei¹, JI Meng², ZHANG Feng², WU Yue-Hong^{1*}

(1 Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China; 2 Asia Cell Therapeutics Co. Ltd., Hangzhou 310018, China)

Abstract: Retinal diseases are the leading cause of blindness globally, with dysregulated ferroptosis playing a pivotal role in this process. Ferroptosis-related changes are observed in major blinding conditions such as age-related macular degeneration (AMD), glaucoma, diabetic retinopathy (DR), and retinal ischemia-reperfusion injury. A comprehensive understanding of the ferroptosis mechanism in retinal cells is crucial for developing targeted therapeutic strategies and refining the associated theoretical framework. This article reviews molecular mechanisms of ferroptosis in retinal diseases, summarizes drug interventions targeting ferroptosis pathways, and evaluates the use of human induced pluripotent stem cell (hiPSC) technology for elucidating mechanisms and screening drugs. Furthermore, by integrating insights from basic research and translational medicine, this paper thoroughly explores the potential applications of ferroptosis-targeted therapies in retinal diseases and identifies key scientific challenges in this domain to provide a robust theoretical foundation for accelerating the development and clinical translation of ferroptosis-targeted drugs. Ultimately, it aims to promote the implementation of innovative diagnostic and therapeutic strategies based on the ferroptosis regulation mechanism for preventing and treating retinal diseases.

Key words: ferroptosis; retinal diseases; human induced pluripotent stem cells; cell therapy

收稿日期: 2025-04-14; 修回日期: 2025-07-07

基金项目: 企业委托横向课题(21040400-J); 伊犁哈萨克自治州科技局课题(YKX2024A01)

*通信作者: E-mail: wuyuehong2003@163.com; Tel: 0571-86843190

1 铁死亡的特征

铁死亡 (ferroptosis) 是一种铁依赖性的新型细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 方式。虽然“铁死亡”这一概念在 2012 年由 Brent R. Stockwell 团队正式命名, 但其相关分子机制的研究可追溯至数十年前^[1]。1980 年, Bannai 等^[2]首次报道了 L-胱氨酸 / L-谷氨酸逆向转运系统 (Xc⁻ 系统) 和关键基因 *SLC7A11*, 揭示了细胞胱氨酸摄取与氧化应激的潜在联系。2003 年, Dolma 等^[3]发现小分子化合物 Erastin 可通过抑制胱氨酸摄取, 诱导铁依赖性细胞死亡, 这一突破性进展是铁死亡研究进程的重要里程碑之一。后续研究进一步阐明了谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 通过还原氧化的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 以维持膜脂质稳态的分子机制, 以及抑制剂 RSL3 诱导线粒体功能障碍的病理效应^[4, 5]。这些关键发现共同构建了铁死亡的核心理论框架。铁死亡的概念确立后, 该领域的研究呈爆发式增长, 相关分子机制不断被揭示。研究表明铁死亡的发生和发展与氨基酸代谢失衡、铁代谢紊乱以及脂质过氧化物积累三大病理要素密切相关, 其病理特征与视网膜退行性病变高度契合。值得注意的是, 这三种病理要素并非孤立存在, 而是通过调控谷氨酸代谢、铁离子蓄积以及脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 激活等分子通路形成协同作用网络, 共同驱动铁死亡进程。对这种多维度调控机制的研究, 为靶向干预铁死亡相关疾病提供了重要理论依据。

铁元素是生命活动必需的微量元素。在正常生理状态下, 膳食铁在肠道经二价金属离子转运体 1 (divalent metal-ion transporter-1, DMT1) 介导吸收进入肠上皮细胞后, 以 Fe²⁺ 形式释放入循环系统, 与转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合形成转铁蛋白-铁复合物 (Tf-Fe); 该复合物通过靶细胞表面的转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1) 识别, 经受体介导的胞吞作用进入细胞^[6]。在系统性铁循环过程中, 铁稳态的维持依赖于铁蛋白 (ferritin) 的储铁功能及巨噬细胞介导的铁回收系统^[7]。然而, 细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和 PUFA 的过度积累会破坏铁稳态, 进而触发铁死亡。此外, 从亚细胞定位角度分析, 铁死亡的调控呈现显著空间特异性, 不同的细胞器 (如线粒体、内质网、溶酶体) 通过区室化的分子通路, 在铁死亡的发生与发展过程中精密分工^[8]。

研究人员通过条件性基因敲除实验证实, 位于内质网的 NADPH-细胞色素 P450 还原酶 (NADPH-cytochrome P450 reductase, POR) 和 NADH-细胞色素 b5 还原酶 1 (NADH-cytochrome b5 reductase 1, CYB5R1) 是驱动细胞铁死亡发生的两个关键氧化还原酶, 揭示内质网可能是铁死亡发生的核心调控场所之一^[5, 9]。Peng 等^[10]基于基因共表达网络分析发现, 在糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 大鼠模型中 *CYB5R1* 基因显著上调。上述证据共同表明, 铁死亡在视网膜疾病中具有重要病理意义, 且调控机制区别于凋亡和坏死等传统细胞死亡途径。值得注意的是, 铁死亡因其独特的分子可靶向性, 展现出显著的治疗干预潜力。当前, 针对铁死亡分子机制的研究持续深入, 其在视网膜等器官中的病理作用日益明晰; 同时, 铁死亡相关治疗靶标的探索持续取得突破性进展, 为视网膜退行性疾病的临床干预提供了新方向。

2 视网膜铁代谢

眼睛是需氧量极大的器官之一, 其视觉功能的维持高度依赖高效的血液循环系统^[11]。角膜特有的透明结构虽利于光传输, 却使视网膜长期暴露于高强度光照环境, 导致 ROS 持续生成, 显著增加氧化应激易感性^[12]。而黄斑区富含叶黄素, 叶黄素通过光过滤作用减少蓝光损伤, 维生素 A 代谢产物与脂质成分则形成稳定脂褐素颗粒。值得注意的是, 脂褐素作为保护性色素, 其累积会伴随 ROS 的生成增加, 从而形成特殊的氧化应激微环境。尽管黑色素颗粒与脂褐素构成的天然光过滤系统, 配合胞内高浓度超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及 GPX4 的协同防御, 能够有效拮抗光毒性损伤, 但长期积累的氧化代谢产物仍对视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 稳态构成持续性威胁^[13, 14]。

RPE 与脉络膜毛细血管共同组成血-视网膜屏障, 通过调控离子通透性以维持视网膜微环境稳定^[15]。同时, RPE 的溶酶体系统和铁依赖性酶 (如过氧化氢酶) 活性对其吞噬光感受器外节盘膜的能力起关键调控作用^[16, 17]。此外, RPE 极性分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF), 分别发挥维持血管通透性和神经营养作用, 保护光感受器细胞及内层视网膜神经元免受氧化应激、炎症和异常新生血管的损伤^[18-20]。RPE 还借助

顶端微绒毛摄取脱落的光感受器外节盘膜。在溶酶体中, RPE 水解视黄醛并再生 11-顺式视黄醛, 以此直接维持视杆/视锥细胞的感光色素循环。这一过程高度依赖维生素 A 代谢通路的区室化, 即由胞质视黄醇结合蛋白负责转运, 随后在内质网中由异构酶催化, 伴随线粒体氧化磷酸化的能量供应, 三者协同共同保障视觉信号的有效传导^[21]。对 AMD 患者的病理研究显示, 其 RPE 细胞存在特征性脂褐素沉积与铁过载现象, 这些分子表型与铁死亡的病理过程高度吻合。RPE 通过转铁蛋白介导的铁摄取和膜铁转运蛋白调控的铁释放, 动态维持视网膜铁稳态。其中, 铁蛋白作为 RPE 主要储铁蛋白, 可有效隔离游离铁离子, 防止 Fenton 反应引发的氧化损伤^[22]。而在 AMD 等视网膜疾病的病理状态下, RPE 发生铁死亡会引发 Bruch's 膜增厚、炎症因子 TNF- α /IL-6 等上调, 并通过激活 Tfr1 和 HO-1 导致铁超载。该过程进一步引发氧化应激, 促进铁蛋白降解并抑制铁调素调控的铁内吞途径, 造成铁滞留^[23]。铁代谢与氧化应激的动态平衡具有双向调控特性, 二者失衡将触发级联损伤——游离铁通过 Fenton 反应放大氧化应激, 当其超过抗氧化系统的代偿能力时会导致 RPE 功能衰退^[24]。

视网膜是一个复杂的神经组织, 除 RPE 外, 神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC)、小胶质细胞 (microglia cell) 和星形胶质细胞 (astrocyte) 也可能具有铁死亡易感性。RGC 长轴突的高代谢特性使其富含 PUFA 及线粒体。生理条件下, RGC 依赖 GPX4 主导的抗氧化防御系统, 防止 PUFA 过度脂质过氧化, 并通过铁调素和铁蛋白等调节蛋白维持铁稳态^[25, 26]。而在病理条件下, RGC 胞内游离铁水平升高, 促进 Fenton 反应进行, 引发铁依赖性脂质过氧化, 最终导致铁死亡^[27, 28]。此时, RGC 表现为线粒体皱缩、凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 释放及核转位的损伤特征。RGC 铁死亡伴随小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 提示其具有免疫原性坏死特征^[29, 30]。

在铁死亡过程中, 小胶质细胞的增殖和激活伴随神经元死亡。在小胶质细胞中, M1 型细胞活化后, 吞噬功能增强会增加胞内铁负荷, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和淀粉样 β 蛋白 (amyloid beta, A β) 刺激下呈现脂质 ROS 累积量上升和 GPX4 等还原性分子含量下降等铁死亡特征^[31]。小胶质细胞死亡后释放的促炎因子及氧化脂质会放大 RPE 和 RGC 损伤, 进而导致 AMD 及青光眼^[32, 33]。以

上证据提示, 小胶质细胞可能参与铁死亡相关的免疫反应, 如释放促炎因子或调节微环境, 但尚未明确涉及铁代谢的直接调控机制^[34]。

此外, 星形胶质细胞在缺乏胱氨酸或铁超载时可发生铁死亡, 并伴随神经营养因子和谷氨酸摄取功能丧失, 抑制抗氧化系统的正常功能, 从而导致血视网膜屏障破坏, 加速视网膜病变微环境恶化^[35]。

近年来, 铁死亡机制因其连接代谢失衡与细胞死亡命运的核心作用而成为研究热点。细胞通过 GPX4/FSP1 等关键分子构成的防御系统, 精密调控铁死亡敏感性。这些机制的阐明, 有望为神经退行性疾病、肿瘤和器官损伤等的治疗提供全新的分子靶点和治疗策略。

3 铁死亡与视网膜铁稳态

3.1 Xc⁻系统

Xc⁻ 系统是连接疾病代谢与氧化还原信号的关键调控枢纽。该系统由 SLC7A11/SLC3A2 异二聚体构成, 是一种胱氨酸/谷氨酸反向转运体, 广泛分布于磷脂双分子层, 并在铁死亡发生过程中发挥核心调控作用。其主要功能在于通过 SLC7A11 介导胱氨酸跨膜转运, 在胞内还原生成还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH), 为铁死亡抑制蛋白 GPX4 提供关键还原力。GPX4 在硒依赖性催化机制下, 利用 GSH 将磷脂氢过氧化物 (phospholipid hydroperoxides, PLOOHs) 还原为稳定醇类产物, 清除 ROS 并抑制脂质过氧化级联反应, 从而维持细胞氧化还原稳态^[36]。硒元素对视觉器官极为重要, 其缺乏将直接影响膜完整性。此外, GSH 的抗氧化功能显著抑制了铁离子的过量生成, 从而保护细胞免受铁死亡损伤。代谢偶联机制研究显示, 谷氨酰胺经 SLC38A1 蛋白转运进入线粒体参与三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA)。在此过程中, 谷氨酰胺转化为谷氨酸时生成大量线粒体 ROS, 而产生的谷氨酸通过 SLC3A2/SLC7A11 反向转运体以 1:1 比例排出细胞^[37]。实验表明, SLC7A11 的过表达可显著抑制 Erastin 或 RSL3 诱导的 RPE 铁死亡表型, 这一结论在激光诱导脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 模型中得到进一步验证^[38]。相反, 抑制 SLC7A11/GSH/GPX4 通路将导致谷氨酰胺代谢失衡, 进而引发线粒体电子传递链功能障碍。在此过程中, 过量产生的 ROS 攻击线粒体膜脂质成分, 诱发铁死亡级联反应。

氨基酸稳态失衡引发系统性病理效应的研究

已取得一系列重要进展。2015 年, 研究表明 Sigma1 受体通过调控 Xc^- 系统和 NF-E2 相关转录因子 2 (NF-E2-related transcription factor 2, Nrf2) 信号轴, 在视网膜原代神经胶质细胞中建立氧化应激防御机制^[39]。铁死亡调控存在多重代偿途径, 由 Nrf2 介导的 SLC7A11 表达抑制可被铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 (Fer-1) 和 Liproxstatin-1 (Lip-1) 有效逆转, 这提示该通路可能存在翻译后调控挽救机制^[38]。山奈酚和红景天苷通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路显著增强细胞抗氧化能力, 在 AMD 模型中展现显著抗铁死亡效应, 揭示了多靶点调控策略的有效性^[40]。此外, 在体外 AMD 模型中, 针对炎症微环境的研究进一步阐明, 炎症因子干扰素 γ (IFN- γ) 通过 JAK1-2/STAT1 信号通路抑制 SLC40A1 表达, 从而导致铁离子积累和 GSH 消耗^[41]。该过程同时伴随 ARPE-19 细胞 GPX4 水平下降, 证明铁死亡与炎症损伤相关联。新型天然成分地黄苷 A 通过 PI3K/AKT/Nrf2 和 SLC7A11/GPX4 双通路, 协同改善缺血性脑损伤中的铁死亡及认知功能障碍^[42]。而白藜芦醇则通过特异性激活视网膜神经节细胞的 Nrf2 信号通路, 为糖尿病视网膜病变提供了新的治疗策略^[43]。

3.2 铁代谢调控

铁元素在体内的异常分布或含量失衡会显著影响正常生理功能。现有研究表明, 富氧微环境中铁离子通过双路径机制驱动 PUFA 过氧化: 其一是由不稳定铁离子池 (labile iron pool, LIP) 介导的脂质氢过氧化物 Fenton 反应; 其二是 LOX 依赖性过氧化, Fe^{2+} 作为辅因子激活 LOX, 直接催化 PUFA 过氧化^[44]。铁死亡的病理特征表现为脂质过氧化产物的级联累积和抗氧化系统功能的失活。 Fe^{2+} 是 Fenton 反应的核心催化剂。ROS 在 Fe^{2+} 存在时通过 Fenton 反应形成活跃的羟基自由基, 剥夺 PUFA 双键间的氢原子, 催化 PUFA 发生过氧化修饰。过氧化的 PUFA 破坏磷脂双分子层结构, 进而导致细胞膜损伤和细胞死亡。催化这些 PUFA 的酶包括酰基辅酶 A 合成酶长链 (acyl-coenzyme A synthetase long chain, ACSL)、NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 和 LOX 等^[45-47]。具体而言, Fe^{3+} 通过转铁蛋白受体介导的内吞作用进入细胞后, 被铁还原酶家族如 Steap3 和 Dcytb 等催化还原为 Fe^{2+} 。其中, 非储存型 Fe^{2+} 主要经 DMT1 运送至细胞质, 形成高反应活性的 LIP。当细胞内 Fe^{2+} 浓度异常升高时, Fenton 链式反应被激活, 进而导致脂质过氧化级联反应,

最终导致铁死亡。值得注意的是, ROS 的异常积累既是铁代谢失衡的直接表现, 也是触发铁死亡进程的关键病理信号。

在 RPE 中铁死亡进程高度依赖 Fenton 反应驱动的氧化损伤。Henning 等^[48]首次报道, 在氧化应激条件下, 低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的激活可加剧 RPE 细胞铁死亡。该研究为 SOD 介导的 H_2O_2 生成促进 Fenton 反应提供了关键证据。在强氧化剂碘酸钠 (sodium iodate, SI) 刺激形成的 ARPE-19 细胞铁死亡模型中, SOD2 基因敲低不仅显著降低细胞死亡率, 还伴随细胞内 LIP 的异常蓄积。深入机制研究表明, Fe^{2+} 的积累对 Fenton 反应的氧化进程起到正反馈调节作用, 在促进 PLOOH 转向高活性脂质自由基转化的同时, 进一步破坏铁稳态, 最终导致不可逆的细胞膜氧化损伤。

POR 是一种在细胞中广泛表达的黄素蛋白, 可直接以 PUFA (如花生四烯酸) 为底物催化氧化反应。该反应独立于花生四烯酸脂氧合酶 19 (arachidonic acid lipooxygenase 19, ALOX19) 介导的经典脂质氧化途径, 且被证实是铁死亡发生的主要驱动因素。具体而言, POR 将电子从 NAD(P)H 传递至 O_2 形成超氧自由基 ($\cdot O_2^-$), 并在 Fe^{2+} 参与下通过 Fenton 反应产生活性更高的羟基自由基 ($\cdot OH$), $\cdot OH$ 攻击 PUFA 侧链引发链式氧化, 形成脂质氢过氧化物并扩散损伤^[49]。在退行性疾病和缺血再灌注损伤等多种病理过程中, POR 通过上述机制驱动铁死亡已被广泛验证。其双重机制表现为不仅产生脂质过氧化产物直接损伤细胞膜结构, 还可能通过氧化铁硫簇释放游离铁, 放大 LIP^[9]。

3.3 脂质代谢调控

脂代谢失衡是触发铁死亡的直接原因之一, 其关键在于 LOX 介导的膜磷脂过氧化。LOX 识别细胞膜上多不饱和脂肪酸磷脂 (polyunsaturated fatty acid phospholipids, PUFA-PLs) 的双键间氢键, 催化生成 PLOOHs。这种氧化反应会引发链式级联反应, 持续攻击邻近脂质分子, 导致膜磷脂双层结构断裂与膜完整性丧失。该反应同时存在双重终止机制, 当可氧化底物储备耗尽或 GPX4 等抗氧化系统能有效清除自由基时, 级联反应终止^[50]。值得注意的是, 游离 PUFA 并不直接参与铁死亡, 只有 PUFA-PLs 经 LOX 氧化生成 PLOOHs 后, 才能激活铁死亡信号通路。而视网膜感觉层由高度特化神经元构成, 其神经元膜富含 PUFA-PLs 且代谢处于动态更新状态。视网膜光感受器外节盘膜持续更新, 脂质代谢

需求极高,一旦脂质合成或抗氧化防御失衡,神经元膜 PLOOHs 蓄积速率将超越 GPX4 还原能力,导致膜氧化损伤急剧放大,显著提升视网膜铁死亡易感性^[51]。

ACSL、NOX、ALOX 酶家族通过调控脂质氧化,共同驱动铁死亡进程。ACSL4 选择性酯化长链 PUFA 生成脂酰辅酶 A,与溶血卵磷脂酰基转移酶 3 (hemolytic phosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 协同合成 PUFA-PLs。ACSL4 是 GPX4 抑制铁死亡的必要因子,但其在 p53 通路中是非必需的^[52]。NOX 家族作为 NAD(P)H 氧化酶复合体,可通过催化电子传递产生 ROS,直接诱导脂质过氧化。研究表明,广谱 NOX 抑制剂可显著抑制铁死亡^[1]。其中,NOX1 通过上调 ROS 水平直接触发铁死亡^[53],NOX4 则通过抑制线粒体呼吸链、减少 ATP 合成及增加 ROS 累积,放大氧化损伤^[54]。ALOX 家族(如 ALOX15)直接氧化 PUFA-PLs 生成脂质过氧化物,其抑制剂可降低细胞铁死亡敏感性,这为慢性疾病的治疗提供了潜在策略。在视网膜退行性病变中,丝氨酸蛋白酶抑制剂 PEDF 被认为是一种潜在的治疗视网膜疾病的靶向因子,具有双路径抑制铁死亡的潜力^[55, 56]。PEDF 在通过上调 GPX4 还原脂质过氧化物的同时,增强铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 的储铁能力,有效抑制铁死亡级联反应,外源性补充 PEDF 可显著缓解干性 AMD 的进展^[57]。因此, PEDF 可能成为干预干性 AMD 进展的潜在治疗药物。

3.4 自噬与炎症

铁死亡与自噬过程存在密切关联。溶酶体通过铁蛋白自噬 (ferritinophagy) 降解储铁蛋白补充 LIP,这一过程在铁死亡早期起关键调控作用。CRISPR-Cas9 筛选发现, trpm1 介导的溶酶体胞吐作用是一种潜在的抗铁死亡机制。TRPML1 失活可诱导转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 发生核易位,上调自噬相关基因的表达,从而抑制铁死亡^[58, 59]。机制上,自噬还通过调节谷氨酰胺代谢影响三羧酸循环通量,其产物 α -酮戊二酸可经过表观遗传修饰影响铁死亡相关基因表达^[60]。药理学研究进一步揭示自噬-溶酶体系统在铁死亡中的动态调控特征。溶酶体抑制剂,如 Bafilomycin A1 和氯喹仅在早期即 0~6 h 时有效抑制铁死亡,这暗示了后期可能存在非自噬依赖性调控机制。特异性敲除铁自噬受体蛋白核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 可使 LIP 异常扩张和 ROS 积累,验证了

铁蛋白自噬的核心地位^[61-63]。

铁死亡与炎症的交互调控是研究的另一前沿。在 RPE 细胞中,光氧化应激过程可激活 Nrf2-Keap1 抗氧化防御系统, Nrf2 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、共刺激因子 1 α 形成转录复合物,协同上调 SOD/GPX4 等抗氧化酶的表达,抑制 NF- κ B 炎症级联反应^[64]。当 Nrf2/GPX4/FTH1 功能缺失时,ROS 爆发突破抗氧化阈值,诱发脂质过氧化与线粒体损伤,导致 RPE 铁死亡及 CNV。在 PM2.5 暴露模型中,GPX4/FTH1 的下调与血-视网膜屏障破坏正相关,而铁死亡抑制剂 Fer-1 可改善视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 参数并抑制 CNV^[65]。这些发现为靶向铁死亡相关信号通路开发新型抗炎治疗策略提供了理论依据,特别是 GPX4 作为铁死亡核心调控因子,其活性调控可能通过直接清除脂质过氧化物和间接抑制 NF- κ B 炎症通路的双重机制发挥神经保护作用。因此,激活 GPX4 或成为一种潜在的抗炎或细胞保护疗法。

3.5 其他机制

3.5.1 线粒体

线粒体代谢紊乱是 RPE 铁死亡的核心诱因。RPE 细胞在维持光感受器功能时表现出独特的代谢特征,其线粒体氧化磷酸化效率可达普通细胞的 10 倍以上,导致持续性氧化应激^[66]。这种高代谢需求与抗氧化防御失衡,使 RPE 对铁死亡具有独特易感性。线粒体脂肪酸 β 氧化障碍可导致长链脂肪酸中间体蓄积,引发进行性脉络膜视网膜病变^[67]。

近期研究发现了翻译后调控铁死亡的新机制。棕榈酰转移酶 zDHHC8 通过催化 GPX4-Cys75 位点的 S-棕榈酰化修饰,抑制其脂质过氧化清除能力,并阻断 Nrf2 与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 介导的铁死亡抗氧化通路^[68]。基于结构生物学的药物设计研究表明,线粒体膜电位敏感型 NOX 抑制剂 mito-Tempo 可特异性清除超氧阴离子,将线粒体脂质过氧化水平控制在铁死亡阈值以下^[69]。这些发现揭示了线粒体脂质过氧化在铁死亡中的核心作用,为开发靶向线粒体氧化损伤的药物提供了新方向。

3.5.2 p53

p53 通过多维代谢调控参与细胞铁死亡进程,超越传统细胞调控范畴。研究证实, p53 可通过下调 SLC7A11 的表达抑制细胞胱氨酸摄取,从而增强细胞在 ROS 诱导的应激状态下的铁死亡敏感

性^[70]。进一步研究发现, p53/SLC7A11/ALOX15 轴可以通过非 GSH/GPX4 依赖的方式促进铁死亡。同时, 该研究还发现 p53 介导非 Ca^{2+} 依赖性磷脂酶 2 β 在高浓度 ROS 条件下触发铁死亡, 而褪黑素通过抑制 p53 介导的铁死亡, 减轻视网膜缺血再灌注损伤^[71]。

代谢重编程技术可以调控 p53 参与的铁死亡。首先, *GLS2* 作为 p53 的靶基因, 通过催化谷氨酰胺的分解, 促进铁死亡。同时, p53 可诱导长链非编码 RNA (lncRNA) *PVT1* 或结合线粒体铁转运蛋白 SLC25A28, 增强细胞铁死亡敏感性。铁死亡标志性分子前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2) 和胱硫醚 β -合酶 (cystathionine β -synthase, CBS) 均为 p53 直接调控的靶基因, 形成独特的双重调控范式。其关键靶基因 p21 通过代谢重编程将核苷酸合成原料转向 NADPH 和 GSH 的生成, 从而增强细胞抗氧化能力并抑制铁死亡。而 p53 介导的抑癌效应可能涉及二肽基肽酶 4 (DPP4) 的亚细胞定位调控——该酶被定位于细胞核而非细胞质, 从而阻断其与 NOX1 的相互作用, 最终抑制铁死亡相关 ROS 的积累^[72]。

3.5.3 FSP1/CoQ10轴

铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis inhibitor protein 1, FSP1) 是一种不依赖 GSH 的新型强效铁死亡抑制因子。作为核心酶, FSP1 通过催化细胞生成辅酶 Q10 (CoQ10), 增强其抗氧化功能, 以此提高细胞抵抗铁死亡的能力。FSP1/CoQ10 轴通过 NAD(P)H 依赖性还原反应催化 CoQ10 转化为具有抗氧化活性的泛醇, 清除脂质过氧化自由基^[73]。该机制具有组织特异性, 在 SI 诱导形成的人原代 RPE 细胞、ARPE-19 细胞和小鼠视网膜变性模型中, FSP1 过表达可通过下调 LOX 活性并维持 NAD^+/NADH 稳态抑制铁死亡; 而在沉默 FSP1 基因后, Fer-1 可部分挽救病变, 伴随 GSH/GPX4 与 FSP1/CoQ10/NADH 信号通路协同重构^[74]。

在靶向干预策略方面, Marcus Conrad 团队首次揭示了 icFSP1 作为首创新药通过促进 FSP1 相分离和铁死亡来治疗癌症的全新概念。icFSP1 诱导 FSP1 相分离, 通过增强与线粒体膜磷脂互作提升细胞铁死亡敏感性^[73]。这一过程独立于经典的 GSH/GPX4 铁死亡防御机制。另有研究发现, p53 通过下调维生素 K 环氧还原酶复合物亚基 1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1L1) 协同增敏^[75]。Lv 等^[76]通过冷冻电镜解析 FSP1/

CoQ10 复合物结构, 发现其 C 端二聚体疏水口袋稳定结合, 而 FSP1 中间代谢产物 6-OH-FAD 兼具辅助因子与清除 ROS 功能。

尽管靶向 FSP1/CoQ10 轴的治疗策略前景广阔, 目前仍缺乏高选择性的调控工具。铁死亡增敏剂 1 (ferroptosis sensitizer 1, FSEN1) 作为变构抑制剂, 通过非竞争性结合 NAD(P)H 结构域, 与 RSL3 联用可显著增强铁死亡敏感性^[77]。

3.5.4 其他途径

氨基酸代谢与铁死亡调控的跨界联系, 补充了传统以谷胱甘肽系统为核心的铁死亡防御体系。色氨酸衍生物血清素和 3-羟基邻氨基苯甲酸作为自由基捕获抗氧化剂, 直接清除脂质过氧化自由基, 阻断脂质过氧化链式反应^[78]。与之并行的甲硫氨酸代谢途径则经转氨/转硫途径生成半胱氨酸, 提供 GSH 合成原料, 增强 GPX4 的活性。值得注意的是, 硒代蛋氨酸通过增强 RPE 中 Xc^- 系统的功能延缓视网膜衰老^[79]。此外, p62/Keap1/NRF2 与 ATG5/ATG7/NCOA4 通路可有效调控细胞内铁离子和 ROS 稳态, 参与铁死亡防御体系^[24], 但其他氨基酸能否独立于半胱氨酸途径调控铁死亡在很大程度上还未知。

硒元素通过双重机制影响铁死亡。硒代半胱氨酸作为 GPX4 的活性中心, 能够催化脂质过氧化物还原为无毒醇类。而由硒代磷酸合成酶 (selenophosphate synthase, SPS) 介导生成的硒代胱氨酸, 不仅影响 GSH 合成效率, 且其代谢中间体 (如硒代磷酸) 的积累可诱导铁死亡和神经退行性病变^[36]。

全反式视黄醛 (all-trans retinal, atRAL) 诱导铁死亡是光感受器丧失的重要原因。血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 是 atRAL 引起的光感受器铁死亡的诱导剂。视黄醇循环紊乱引起 RPE 中 atRAL 的蓄积可激活 Nrf2/HO-1 轴, 升高 Fe^{2+} 与 ROS 水平, 触发铁死亡, 这与 AMD 和 Stargardt 病密切相关。HO-1 抑制剂锌原卟啉 IX (zinc protoporphyrin IX) 联合 Fer-1 处理可明显挽救光感受器细胞损伤, 具有潜在的临床转化价值^[21]。

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 家族成员 ERK2 参与调节 ROS 反馈环路, 进一步增加了铁死亡信号调控网络的复杂性。低浓度的 ERK2 可磷酸化 Nrf2, 增强抗氧化基因表达, 而持续激活 ERK2 则促进 NOX4 依赖性 ROS 生成, 加速铁死亡进程。这种双向调控的动态平衡使 ERK2 成为铁死亡的关键干预靶点^[80]。

综上所述, 视网膜铁死亡的核心级联反应整合

表1 铁死亡抑制剂

抑制剂类别	药物	核心机制	临床试验编号
抗氧化型	ferrostatin-1	抑制脂质过氧化	无
	liproxstatin-1	抑制脂质过氧化	无
铁螯合剂	deferoxamine (DFO)	螯合游离Fe ²⁺	上市(铁过载)
	deferiprone	螯合游离Fe ²⁺	上市(地中海贫血)
	ferroTerminator1	阻断c-Myc-ACSL4轴	临床前
靶向p53	葛根素	抑制p53 Ser15磷酸化	无
靶向离子通道	GsMTx4	抑制Piezo1-Ca ²⁺ 通路	NCT05017142 (I期)
靶向转录调控	TRPML1拮抗多肽	阻断溶酶体Fe ²⁺ 外排	临床前
调控代谢物	7-脱氢胆固醇	中和脂质自由基	无

结合人工智能预筛选、类器官模型等前沿技术, 以实现成本效益的最优化。Henning 等^[48]建立的用于研究 RPE 铁死亡的低氧培养模型, 为高通量筛选靶向 AMD 的药物提供了理想研究平台。其次是激酶库筛选优化, 激酶抑制剂文库的系统筛选不仅发现了具有亚型选择性的 ACSL4 抑制剂 AS-252424, 更通过纳米载体递送系统实现了对铁死亡诱导器官损伤的有效干预, 而多数据库协同分析策略展现出独特优势^[87]。有研究表明, 通过独立的全基因组 CRISPR-Cas9 和激酶抑制剂文库筛选, 在脂质组学分析辅助下, 确定了 PKCβII/ACSL4 正反馈通路是铁死亡的关键贡献者^[88]。最后, 整合 GEO 平台的转录组数据与 FerrDb 的铁死亡特征基因库, 运用生物信息学工具完成差异基因筛选及蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建; 通过 miRTarBase 和 JASPAR 数据库建立基因-非编码 RNA-转录因子的调控网络; 最终借助 Enrichr 数据库完成药物再定位分析, 成功揭示与铁死亡进程密切相关的 microRNA 调控轴及潜在治疗药物^[89]。

铁死亡的表现遗传调控网络呈现多维度特征, 磷酸化、泛素化及乙酰化等翻译后修饰通过动态调节代谢酶活性, 经 NADPH/GSH 代谢通路影响细胞氧化还原稳态^[90]。这种不依赖 DNA 序列改变的表现调控机制, 与糖酵解/甲硫氨酸循环等代谢重编程过程形成协同调控网络^[91]。此外, 有研究表明, 部分非编码 RNA (如 miR-214-3p) 通过靶向 GPX4 促进铁死亡; 而去乙酰化酶 Sirtuin1 介导的 p53 去乙酰化可以阻止铁死亡相关的线粒体损伤^[92]。这些表现遗传调控机制的研究有助于开发包含表现遗传靶向药物和铁死亡诱导剂的联合治疗方案, 用于克服化疗耐药和其他疾病预防。

综上, 通过 CRISPR 基因编辑技术构建基因型-

表型关联模型, 结合分子互作分析与多组学数据整合, 能够靶向铁死亡通路, 增强免疫检查点抑制剂的协同效应。特别是铁死亡在 RPE 细胞死亡中的特异性调控机制, 为年龄相关性退行性疾病的治疗提供了全新视角。

4.3 iPSC在铁死亡研究中的应用

干细胞疗法为突破 AMD 等视网膜疾病的治疗瓶颈提供了全新的维度。目前抗 VEGF 抑制剂 (如雷珠单抗) 作为湿性 AMD 的一线治疗方案, 虽然短期内能够改善视网膜水肿, 但存在应答异质性、耐药机制不明确及临床治疗频率与患者依从性矛盾^[93]。同时, 该方案无法逆转干性 AMD 的神经退行性病变。更严重的是, 长期抗 VEGF 治疗可诱发慢性视网膜缺氧, 加速 RPE 线粒体功能障碍与光感受器细胞死亡^[94]。

为突破传统疗法的瓶颈, 需从分子机制深度解析、药物工程革新和智能医疗三个维度协同推进精准治疗体系的构建: (1) 通过单细胞测序与多组学技术解析疾病分子机制; (2) 开发基因编辑与长效药物递送系统; (3) 整合人工智能影像分析的智能诊疗平台。其中, 基因编辑联合 iPSC-RPE 移植技术已实现突破性进展, 为视网膜再生医学提供重要范例。人眼免疫豁免特性使其成为干细胞治疗的理想靶器官, 显著降低排斥风险。相较于其他移植方案, 视网膜分层结构简化了干细胞移植的细胞定位, 便于手术操作。目前, 干细胞介导的视网膜修复主要聚焦于 RPE 细胞、视网膜祖细胞和干细胞衍生的光感受器/光感受器前体^[95]。

一个典型的例子是, p38 MAPK 抑制剂 SB202190 在铁死亡机制研究中存在模型局限性: 由于视网膜原代细胞获取难度较高, 该抑制剂的有效性验证使用 R28 细胞系作为替代^[96]。但 iPSC 的核心价值有

望解决这一难题。首先, iPSC 可无限扩增并高效分化功能性 RPE 细胞, 为体外研究视网膜疾病提供良好有效的模型, 并且 iPSC-RPE 较脐带间充质干细胞来源 RPE 具有更强的铁死亡抵抗能力^[97]。利用 AMD 患者来源的 iPSC 分化 RPE, 可以模拟遗传背景特异的铁代谢异常和氧化应激表型。而健康供体来源的 iPSC-RPE 则可以通过药物递送系统运输至眼底替代损伤细胞, 以改善患者视力。此外, HLA 配型的同种异体 iPSC-RPE 是治疗 RD 的一种更安全的选择, 可降低免疫风险^[98]。

当前 iPSC-RPE 移植技术主要分为微创视网膜下腔注射和脉络膜上腔移植两类, 按照细胞递送形式可分为细胞悬液注射、单层片状移植和支架辅助 RPE 移植三种模式, 需根据病变范围、解剖结构及术后监测需求进行个体化选择^[99, 100]。ESC 来源 RPE 细胞片层移植研究首次证实, 多能干细胞分化 RPE 在晚期干性 AMD 患者视网膜下腔可长期存活, 且未诱发肿瘤或免疫排斥^[101]。Mandai 等^[102]首次将患者体细胞重编程来源的 hiPSC 分化为 RPE, 并将 hiPSC-RPE 细胞片层移植到晚期湿性 AMD 患者视网膜底部 (临床备案号: UMIN000011929), 1 年内未观察到免疫排斥反应。由于 RPE 贴片移植前手术侵入性更大, 切口更大, RPE 贴片移植手术并发症的风险一般高于 RPE 悬液移植, 目前已有手术相关的不良事件的报道^[103, 104]。因此, 递送系统仍需革新, 腺病毒介导的 mRNA 转染可增强移植细胞抗铁死亡能力, 但需关注其免疫原性及基因组整合风险^[105]。

尽管 iPSC-RPE 在再生医学中展现的巨大潜力令人惊喜, 但其功能成熟度与体内原代 RPE 仍存在显著差异, iPSC-RPE 视黄醛代谢效率及吞噬速率相对于原代 RPE 较低^[106]。因此, 需建立标准化 iPSC 质量控制体系, 结合单细胞转录组分析与深度学习算法 (如 CNN 病理图像分析) 动态监测细胞成熟度, 加速临床转化进程^[107]。

4.4 视网膜铁死亡疾病模型

尽管当前临床已有多种针对视网膜疾病的对症治疗方案, 但尚缺乏能够实现病理逆转的根治性疗法。目前已有近 20 种铁死亡靶向药物或天然提取物在体外实验中展示出对视网膜疾病的改善作用, 但大多数药物仍处于临床前研究阶段, 尚未进入规范化临床试验^[108]。

在基于小鼠 RPE 构建的干性 AMD 模型中, 其 atRAL 蓄积促使 GPX4 失活, 导致脂质过氧化水

平剧增^[109]。另有研究报道, 在小鼠 AMD 模型玻璃体中注射命名为 ConA-MelNPs 的黑色素样纳米颗粒可有效挽救视网膜病变^[110]。而在基于 iPSC-RPE 建立的 AMD 模型中, 磷乙醇胺 / 磷胆碱磷酸酶 1 (phosphoethanolamine/phosphocholine phosphatase 1, PHOSPHO1) 通过水解磷脂前体物质, 限制磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE) 的生物合成, 从而减少铁死亡敏感性脂质底物的积累; 同时, PHOSPHO1 通过抑制铁蛋白自噬协同增强细胞对铁死亡的抵抗^[111]。在青光眼模型中, Xia 团队通过盐水灌注系统增加前房压力来诱导 C57BL/6J 小鼠高眼压性视神经损伤, 发现体内敲低 Ncoa4 可抑制 FTH1 降解, 降低视网膜亚铁水平^[27]; 而使用去铁酮或 Fer-1 对叔丁基过氧化氢 (Tert-butyl hydroperoxide, t-BHP) 诱发的 C57BL/6J 小鼠青光眼模型进行干预治疗, 可有效改善其视网膜损伤表型^[112]。SD 大鼠诱导光损伤视网膜变性实验首次证实, 脂质运载蛋白 lipocalin-2 (LCN2) 上调会促进 Fe^{2+} 积累, 抑制 SLC7A11-GPX4 抗氧化轴, 而腺病毒 AAV-shRNA 介导的 LCN2 敲除可显著保护视网膜结构与功能^[17]。

当前基础研究处于临床前的核心困境为模型的局限性。体外模型仅可模拟单种细胞的机理, 但铁死亡在体内具有协同反馈调节形式, 无法准确把控多种细胞间的微环境调控机制, 且原代细胞如 RPE 难以获得, 更加大了研究的难度。尽管 iPSC 定向分化视网膜细胞技术已经较为成熟, 但其吞噬效率低于体内原代 RPE 的问题还未有效解决, 影响药物响应率预测^[113]。反观体内模型, 目前多数为啮齿类动物, 其视网膜无黄斑结构, 难以模拟 AMD 中心凹病变^[114]。因此, 革新疾病模型已成为推动 AMD 治疗靶点发现及药物研发的迫切需求。

5 挑战与展望

虽然铁死亡领域研究已历经十余年发展, 但与传统细胞死亡机制的研究相比仍处于早期阶段。铁死亡研究的临床转化面临多维挑战, 需协同突破关键瓶颈。关于铁死亡的核心特征仍存在诸多未知, 包括缺乏类似凋亡或自噬的特异性分子标志物、经典调控通路外的新型分子机制未阐明及基础研究成果向临床转化的时效性亟待提升等。

在视网膜疾病治疗领域, 靶向铁死亡的临床应用面临的主要障碍是特异性不高。首先是体内脂质过氧化动态监测存在技术难度, 基于青蒿素与 Fe^{2+} 特异性结合原理构建的靶向 MRI 探针 Art-Gd, 通

过增强检测时空分辨率或为突破技术瓶颈提供创新解决方案^[115]。同时, 治疗的安全性和有效性数据存在缺口, 长期使用铁螯合剂及抗氧化剂可能引发代谢失衡及预后并发症。此外, 老年病例数据缺失, 导致 AI 预测模型在视网膜疾病中的应用面临数据偏差问题, 这严重制约了精准医疗的实践效能, 而患者来源 iPSC 构建的年龄梯度模型有望解决上述担忧^[116, 117]。但铁死亡的器官特异性调控机制更凸显治疗策略的复杂性, 血-视网膜屏障结构的特殊性容易导致全身性干预治疗引发脱靶效应。因此, 在药物递送技术层面需开发视网膜定向递送系统, 如利用冷冻电镜解析蛋白质互作结合域指导递送系统设计, 构建条件性敲除小鼠评估基因调控网络, 联合移植模型评估免疫微环境变化, 并通过临床药代动力学研究优化治疗方案^[118]。

从转化医学角度, 铁死亡抑制剂的眼科应用需解决两个关键性问题: 其一是阐明抑制剂缓解眼病的精确分子机制, 其二是推动检测技术与功能平台的深度整合。铁死亡能够与其他类型的细胞死亡共同在疾病的发生和发展中发挥作用, 这为开发联用治疗方案提供了可能, 同时也有助于解决某些疾病耐药性问题。如铁死亡调控与抗 VEGF 疗法联用同步干预新生血管生成和氧化应激损伤, 或者利用纳米材料靶向递送铁离子螯合剂和 ROS 清除剂, 以选择性清除病变 RPE, 或许能提升治疗效果^[119]。然而, 如何避免移植过程中对视网膜邻近细胞的损伤、如何提高细胞迁移整合效率以及如何维持长期的视觉功能等关键问题仍亟待解决。

在基础研究层面, 除结合多能干细胞基因编辑靶向铁死亡通路分化视网膜细胞外, 人工智能驱动的个体化治疗也展现出了独特优势。与单细胞测序解析铁死亡的高成本和设备依赖性相比, 人工智能预测铁死亡相关基因网络与药物组合更具性价比, 其低成本特性尤其适用于临床转化后的医疗普及。

目前, 关于铁死亡的研究资源多集中于威胁生命的铁代谢疾病(如心肾肝疾病)。相比之下, 视网膜疾病作为慢性病, 随着时间的推移, 会对正常生活造成障碍, 其防治研究在健康中国战略背景下具有重要社会意义。未来研究应聚焦于新型递送系统开发、多组学生物标志物整合和跨学科治疗范式, 如建立术前基因组-蛋白质组-影像组联合预测模型, 提高术中分泌体等载药技术的视网膜位点靶向性, 以及探索药物与制剂的连续性治疗方案^[120]。而新兴技术手段的出现, 为铁死亡的机制研究注入

了新动能, 将推动铁死亡研究临床转化模式的革新。特别值得关注的是, 铜离子螯合通过诱导 GPX4 蛋白寡聚化及自噬性降解促进铁死亡的新发现, 提示微量元素代谢调控在疾病治疗中的潜在价值^[121]。

如何通过调控细胞铁死亡干预相关疾病已成为研究热点。科学家经过多年努力, 将氨基酸代谢、脂质代谢、氧化还原、铁稳态和硒生物学等领域整合为铁科学, 但其功能变化与分子机制仍需深入探索。面对指数级增长的研究内容, 我们需要进行批判性讨论, 明确关键发现与挑战。尽管铁死亡研究已取得进展, 但仍处于发展阶段, 未来应加强多学科交叉, 从免疫学、血液学、营养学等角度全面解析铁代谢机理, 推动铁科学向精准医疗转化。

[参 考 文 献]

- [1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060-72
- [2] Bannai S, Kitamura E. Transport interaction of L-cystine and L-glutamate in human diploid fibroblasts in culture. *J Biol Chem*, 1980, 255: 2372-6
- [3] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*, 2003, 3: 285-96
- [4] Yagoda N, Reichenberger M, Zaganjori E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*, 2007, 447: 864-8
- [5] 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. *Mol Cell*, 2021, 81: 355-69
- [6] Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106: 1559S-66S
- [7] Srivastava NK, Mukherjee S, Mishra VN. One advantageous reflection of iron metabolism in context of normal physiology and pathological phases. *Clin Nutr ESPEN*, 2023, 58: 277-94
- [8] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Organelle-specific regulation of ferroptosis. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 2843-56
- [9] Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 302-9
- [10] Peng L, Ma W, Xie Q, et al. Identification and validation of hub genes for diabetic retinopathy. *PeerJ*, 2021, 9: e12126
- [11] Country MW. Retinal metabolism: a comparative look at energetics in the retina. *Brain Res*, 2017, 1672: 50-7
- [12] Deng R, Hua X, Li J, et al. Oxidative stress markers induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. *PLoS One*, 2015, 10: e0126561
- [13] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, et al. Lutein: more than just

- a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31: 303-15
- [14] Ouyang X, Yang J, Hong Z, et al. Mechanisms of blue light-induced eye hazard and protective measures: a review. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110577
- [15] O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease. *FEBS J*, 2023, 290: 878-91
- [16] Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*, 2005, 85: 845-81
- [17] Gupta U, Ghosh S, Wallace CT, et al. Increased LCN2 (lipocalin 2) in the RPE decreases autophagy and activates inflammasome-ferroptosis processes in a mouse model of dry AMD. *Autophagy*, 2023, 19: 92-111
- [18] Becerra SP, Fariss RN, Wu YQ, et al. Pigment epithelium-derived factor in the monkey retinal pigment epithelium and interphotoreceptor matrix: apical secretion and distribution. *Exp Eye Res*, 2004, 78: 223-34
- [19] Kuroki M, Voest EE, Amano S, et al. Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Invest*, 1996, 98: 1667-75
- [20] Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, et al. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37: 855-68
- [21] Jakaria M, Belaidi AA, Bush AI, et al. Vitamin A metabolites inhibit ferroptosis. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114930
- [22] Xu Y, Huang S, Zhou S, et al. Iron chelator deferiprone restores iron homeostasis and inhibits retinal neovascularization in experimental neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65: 5
- [23] Yang H, Yang M, Guan H, et al. Mitochondrial ferritin in neurodegenerative diseases. *Neurosci Res*, 2013, 77: 1-7
- [24] Hageman GS, Gehrs K, Johnson LV, et al. Age-related macular degeneration (AMD)[M]//Kolb H, Fernandez E, Nelson R, et al. *Webvision: the organization of the retina and visual system*. Bethesda: National Library of Medicine, 2008
- [25] Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *eLife*, 2014, 3: e02523
- [26] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: E4966-75
- [27] Yao F, Peng J, Zhang E, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma. *Cell Death Differ*, 2023, 30: 69-81
- [28] Zhou Y, Feng Y, Zhao Y, et al. Oral 7,8-dihydroxyflavone protects retinal ganglion cells by modulating the gut-retina axis and inhibiting ferroptosis via the indoleacrylic acid-AhR-ALDH1A3-FSP1 pathway. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31: e70442
- [29] Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends Cell Biol*, 2016, 26: 165-76
- [30] Hayano M, Yang WS, Corn CK, et al. Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 270-8
- [31] Kannan M, Sil S, Oladapo A, et al. HIV-1 Tat-mediated microglial ferroptosis involves the miR-204-ACSL4 signaling axis. *Redox Biol*, 2023, 62: 102689
- [32] Chen L, Hambright WS, Na R, et al. Ablation of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase 4 in neurons results in rapid motor neuron degeneration and paralysis. *J Biol Chem*, 2015, 290: 28097-106
- [33] Pallast S, Arai K, Pekcec A, et al. Increased nuclear apoptosis-inducing factor after transient focal ischemia: a 12/15-lipoxygenase-dependent organelle damage pathway. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30: 1157-67
- [34] Yoo SE, Chen L, Na R, et al. Gpx4 ablation in adult mice results in a lethal phenotype accompanied by neuronal loss in brain. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52: 1820-7
- [35] Niu R, Wang J, Pan X, et al. Curcumin inhibits ferroptosis-mediated vascular occlusion by regulating the CXCL10/CXCR3 axis in retinopathy of prematurity. *Mol Med*, 2025, 31: 113
- [36] Wu C, Zhang Y, Zhou Z, et al. A novel selenium-based nanozyme (GSH-Se) ameliorates colitis in mice by modulating the Nrf2/Keap1 and GPx4 pathways. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 1866
- [37] Umapathy NS, Li W, Mysona BA, et al. Expression and function of glutamine transporters SN1 (SNAT3) and SN2 (SNAT5) in retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46: 3980-7
- [38] Zhao X, Gao M, Liang J, et al. SLC7A11 reduces laser-induced choroidal neovascularization by inhibiting RPE ferroptosis and VEGF production. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 639851
- [39] Wang J, Shanmugam A, Markand S, et al. Sigma 1 receptor regulates the oxidative stress response in primary retinal Müller glial cells via NRF2 signaling and system Xc⁻, the Na⁺-independent glutamate-cystine exchanger. *Free Radic Biol Med*, 2015, 86: 25-36
- [40] Zhu M, Yu J. Salidroside alleviates ferroptosis in FAC-induced age-related macular degeneration models by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142: 113041
- [41] Wei TT, Zhang MY, Zheng XH, et al. Interferon- γ induces retinal pigment epithelial cell ferroptosis by a JAK1-2/STAT1/SLC7A11 signaling pathway in age-related macular degeneration. *FEBS J*, 2022, 289: 1968-83
- [42] Fu C, Wu Y, Liu S, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115021
- [43] Yuan D, Xu Y, Xue L, et al. Resveratrol protects against diabetic retinal ganglion cell damage by activating the

- Nrf2 signaling pathway. *Heliyon*, 2024, 10: e30786
- [44] Zhao L, Zhou X, Xie F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. *Cancer Commun*, 2022, 42: 88-116
- [45] Hirata Y, Ferreri C, Yamada Y, et al. Geometrical isomerization of arachidonic acid during lipid peroxidation interferes with ferroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2023, 204: 374-84
- [46] Kagan VE, Tyurina YY, Vlasova II, et al. Redox epiphospholipidome in programmed cell death signaling: catalytic mechanisms and regulation. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 628079
- [47] Ma XH, Liu JHZ, Liu CY, et al. ALOX15-launched PUFA-phospholipids peroxidation increases the susceptibility of ferroptosis in ischemia-induced myocardial damage. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 288
- [48] Henning Y, Blind US, Larafa S, et al. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 662
- [49] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cytochrome P450 reductase (POR) as a ferroptosis fuel. *Protein cell*, 2021, 12: 675-9
- [50] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res*, 2021, 31: 107-25
- [51] Murali A, Ramlogan-steel CA, Andrzejewski S, et al. Retinal explant culture: a platform to investigate human neuro-retina. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 47: 274-85
- [52] Chu B, Kon N, Chen D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumor suppression through a distinct ferroptosis pathway. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 579-91
- [53] Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity. *Cell Rep*, 2017, 20: 1692-704
- [54] Park MW, Cha HW, Kim J, et al. NOX4 promotes ferroptosis of astrocytes by oxidative stress-induced lipid peroxidation via the impairment of mitochondrial metabolism in Alzheimer's diseases. *Redox Biol*, 2021, 41: 101947
- [55] Cao W, Tombran-Tink J, Elias R, et al. *In vivo* protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42: 1646-52
- [56] Steele FR, Chader GJ, Johnson LV, et al. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90: 1526-30
- [57] Xiang W, Li L, Zhao Q, et al. PEDF protects retinal pigment epithelium from ferroptosis and ameliorates dry AMD-like pathology in a murine model. *Geroscience*, 2024, 46: 2697-714
- [58] Zhang H, Hu B, Ye Z, et al. TRPML1 triggers ferroptosis defense and is a potential therapeutic target in AKT-hyperactivated cancer. *Science translational medicine*, 2024, 16: eadk0330
- [59] Scotto Rosato A, Montefusco S, Soldati C, et al. TRPML1 links lysosomal calcium to autophagosome biogenesis through the activation of the CaMKK β /VPS34 pathway. *Nat Commun*, 2019, 10: 5630
- [60] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res*, 2016, 26: 1021-32
- [61] Xiong M, Wang M, Liu X, et al. Quercetin inhibits oligodendrocytes ferroptosis by blocking NCOA4-mediated ferritinophagy. *Int Immunopharmacol*, 2025, 150: 1141522
- [62] Li J, Liu J, Xu Y, et al. Tumor heterogeneity in autophagy-dependent ferroptosis. *Autophagy*, 2021, 17: 3361-74
- [63] Liu C, Sun W, Zhu T, et al. Glia maturation factor- β induces ferroptosis by impairing chaperone-mediated autophagic degradation of ACSL4 in early diabetic retinopathy. *Redox Biol*, 2022, 52: 102292
- [64] Ni Y, Hu Y, Zhu L, et al. *Lycium Barbarum* polysaccharide-derived nanoparticles protect visual function by inhibiting RGC ferroptosis and microglial activation in retinal ischemia-reperfusion mice. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13: e2304285
- [65] Gu Y, Hao S, Liu K, et al. Airborne fine particulate matter (PM_{2.5}) damages the inner blood-retinal barrier by inducing inflammation and ferroptosis in retinal vascular endothelial cells. *Sci Total Environ*, 2022, 838: 156563
- [66] Kaarniranta K, Uusitalo H, Blasiak J, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 79: 100858
- [67] Roomets E, Kivelä T, Tyni T. Carnitine palmitoyltransferase I and Acyl-CoA dehydrogenase 9 in retina: insights of retinopathy in mitochondrial trifunctional protein defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49: 1600-4
- [68] Zhou L, Lian G, Zhou T, et al. Palmitoylation of GPX4 via the targetable ZDHHC8 determines ferroptosis sensitivity and antitumor immunity. *Nat Cancer*, 2025, 6: 768-85
- [69] Krainz T, Gaschler MM, Lim C, et al. A mitochondrial-targeted nitroxide is a potent inhibitor of ferroptosis. *ACS Cent Sci*. 2016, 2: 653-9
- [70] Liu Y, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian. *Cell Death Differ*, 2022, 29: 895-910
- [71] Zhang F, Lin BY, Huang SY, et al. Melatonin alleviates retinal ischemia-reperfusion injury by inhibiting p53-mediated ferroptosis. *Antioxidants*, 2023, 12: 1173
- [72] Yang Y, Wang Y, Deng Y, et al. *Fructus Lycii* and *Salvia miltiorrhiza* Bunge extract attenuate oxidative stress-induced photoreceptor ferroptosis in retinitis pigmentosa. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115547
- [73] Nakamura T, Hipp C, Santos DMA, et al. Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis. *Nature*, 2023, 619: 371-7
- [74] Yang M, Tsui MG, Tsang JKW, et al. Involvement of FSP1-CoQ10-NADH and GSH-GPx-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 468
- [75] Yang X, Wang Z, Zandkarimi F, et al. Regulation of VKORC1L1 is critical for p53-mediated tumor suppression through vitamin K metabolism. *Cell Metab*, 2023, 35:

- 1474-90
- [76] Lv Y, Liang CH, Sun Q, et al. Structural insights into FSP1 catalysis and ferroptosis inhibition. *Nat Commun*, 2023, 14: 5933
- [77] Hendricks JM, Doubravsky CE, Wehri E, et al. Identification of structurally diverse FSP1 inhibitors that sensitize cancer cells to ferroptosis. *Cell Chem Biol*, 2023, 30: 1090-103
- [78] Liu D, Liang CH, Huang B, et al. Tryptophan metabolism acts as a new anti-ferroptotic pathway to mediate tumor growth. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10: e2204006
- [79] Ananth S, Miyauchi S, Thangaraju M, et al. Selenomethionine (Se-Met) induces the cystine/glutamate exchanger SLC7A11 in cultured human retinal pigment epithelial (RPE) cells: implications for antioxidant therapy in aging retina. *Antioxidants*, 2020, 10: 9
- [80] Glotin AL, Calipel A, Brossas JY, et al. Sustained versus transient ERK1/2 signaling underlies the anti- and proapoptotic effects of oxidative stress in human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47: 4614-23
- [81] Feng W, Xiao Y, Zhao C, et al. New deferric amine compounds efficiently chelate excess iron to treat iron overload disorders and to prevent ferroptosis. *Adv Sci*, 2022, 9: e2202679
- [82] 周龙甫, 张耀雷, 刘海博, 等. 一种治疗心肌缺血再灌注损伤的药物: 中国, CN117815396A [P]. 2024-08-30
- [83] Calhoon D, Sang L, Ji F, et al. Glycosaminoglycan-driven lipoprotein uptake protects tumours from ferroptosis. *Nature*, 2025, 644: 799-808
- [84] Yang Z, Su W, Wei X, et al. HIF-1 α drives resistance to ferroptosis in solid tumors by promoting lactate production and activating SLC1A1. *Cell Rep*, 2023, 42: 112945
- [85] Song Q, Jian W, Zhang Y, et al. Puerarin attenuates iron overload-induced ferroptosis in retina through a Nrf2-mediated mechanism. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68: e2300123
- [86] Liang D, Feng Y, Zangkarimi F, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones. *Cell*, 2023, 186: 2748-64
- [87] Huang Q, Ru Y, Luo Y, et al. Identification of a targeted ACSL4 inhibitor to treat ferroptosis-related diseases. *Sci Adv*, 2024, 10: eadk1200
- [88] Zhang HL, Hu BX, Li ZL, et al. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 88-98
- [89] Cao Y, Pan H, Yang Y, et al. Screening of potential key ferroptosis-related genes in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 2849-60
- [90] Wang Y, Hu J, Wu S, et al. Targeting epigenetic and posttranslational modifications regulating ferroptosis for the treatment of diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 449
- [91] Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*, 2019, 571: 489-99
- [92] Zhou Q, Yu H, Chen Y, et al. The CRL3^{KCTD10} ubiquitin ligase-USP18 axis coordinately regulates cystine uptake and ferroptosis by modulating SLC7A11. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121: e2320655121
- [93] Richard G, Monés J, Wolf S, et al. Scheduled versus pro re nata dosing in the VIEW trials. *Ophthalmology*, 2015, 122: 2497-503
- [94] Hu S, Chen Y, Xie D, et al. Nme₂ Cas9-mediated therapeutic editing in inhibiting angiogenesis after wet age-related macular degeneration onset. *Clin Transl Med*, 2023, 13: e1383
- [95] Vitillo L, Tovell VE, Coffey P. Treatment of age-related macular degeneration with pluripotent stem cell-derived retinal pigment Epithelium. *Curr Eye Res*, 2020, 45: 361-71
- [96] Feng L, Wang C, Zhang C, et al. p38 MAPK inhibitor SB202190 suppresses ferroptosis in the glutamate-induced retinal excitotoxicity glaucoma model. *Neural Regen Res*, 2024, 19: 2299-309
- [97] Wang X, Wang X, Zhao Z, et al. DNA-dependent protein kinase catalytic subunit prevents ferroptosis in retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66: 50
- [98] Sugita S, Mandai M, Hiram Y, et al. HLA-matched allogeneic iPS cells-derived RPE transplantation for macular degeneration. *J Clin Med*, 2020, 9: 2217
- [99] Zhang H, Su B, Jiao L, et al. Transplantation of GMP-grade human iPSC-derived retinal pigment epithelial cells in rodent model: the first pre-clinical study for safety and efficacy in China. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 245
- [100] Chiang B, Jung JH, Prausnitz MR. The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 126: 58-66
- [101] Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*, 2015, 385: 509-16
- [102] Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1038-46
- [103] Da CL, Fynes K, Georgiadis O, et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat Biotechnol*. 2018, 36: 328-37
- [104] Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM, et al. One-year follow-up in a phase 1/2a clinical trial of an allogeneic RPE cell bioengineered implant for advanced dry age-related macular degeneration. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10: 13
- [105] Jin W, Zhao J, Yang E, et al. Neuronal STAT3/HIF-1 α /PTRF axis-mediated bioenergetic disturbance exacerbates cerebral ischemia-reperfusion injury via PLA2G4A. *Theranostics*, 2022, 12: 3196-216
- [106] Hamuro J, Yamashita T, Otsuki Y, et al. Spatiotemporal coordination of RPE cell quality by extracellular vesicle miR-494-3p via competitive interplays with SIRT3 or PTEN. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64: 9

- [107] Moreau T, Evans AL, Vasquez L, et al. Large-scale production of megakaryocytes from human pluripotent stem cells by chemically defined forward programming. *Nat Commun*, 2016, 7: 11208
- [108] Qin M, He X, Qiu W, et al. Ferroptosis and retinal ganglion cell death in glaucoma: Mechanisms and therapeutic approaches. *J Pharm Anal*, 2024, 121: 644-9
- [109] Chen C, Chen J, Wang Y, et al. Ferroptosis drives photoreceptor degeneration in mice with defects in all-trans-retinal clearance. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100187
- [110] Huang K, Deng H, Wang S, et al. Melanin-like nanomedicine functions as a novel RPE ferroptosis inhibitor to ameliorate retinal degeneration and visual impairment in dry age-related macular degeneration. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13: e2401613
- [111] Chen Z, Zhu X, Lu MM, et al. PHOSPHO1 suppresses ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by reducing the levels of phosphatidylethanolamine molecular species. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12: e2505359
- [112] Dong X, Zhang Z, Yu N, et al. A novel role of ARA70 in regulating ferritinophagy of RGCs during retinal ischemia reperfusion. *DNA Cell Biol*, 2023, 42: 668-79
- [113] Datta S, Cano M, Satyanarayana G, et al. Mitophagy initiates retrograde mitochondrial-nuclear signaling to guide retinal pigment cell heterogeneity. *Autophagy*, 2023, 19: 966-83
- [114] Grskovic, M, Javaherian, A, Strulovici, B, et al. Induced pluripotent stem cells — opportunities for disease modelling and drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 915-29
- [115] Zeng F, Nijati S, Liu Y, et al. Ferroptosis MRI for early detection of anticancer drug-induced acute cardiac/kidney injuries. *Sci Adv*, 2023, 9: eadd8539
- [116] Yerramothu P. New therapies of neovascular AMD — beyond anti-VEGFs. *Vision*, 2018, 2: 31
- [117] Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105: 151-7
- [118] Zeng F, Nijati S, Tang L, et al. Ferroptosis detection: from approaches to applications. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62: e202300379
- [119] Lei L, Yuan J, Dai Z, et al. Targeting the labile iron pool with engineered DFO nanosheets to inhibit ferroptosis for Parkinson's disease therapy. *Adv Mater*, 2024, 36: e2409329
- [120] Amini MA, Karbasi A, Vahabirad M, et al. Mechanistic insight into age-related macular degeneration (AMD): anatomy, epidemiology, genetics, pathogenesis, prevention, implications, and treatment strategies to pace AMD management. *Chonnam Med J*, 2023, 59: 143-59
- [121] Xue Q, Yan D, Chen X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis. *Autophagy*, 2023, 19: 1982-96