

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.22.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231031.0958.006\(2023-10-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231031.0958.006(2023-10-31))

# 铁死亡中自噬相关信号通路的作用及与疾病关系的研究进展\*

叶 蕾<sup>1</sup>综述,叶贤伟<sup>2△</sup>审校

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属人民医院呼吸与危重症医学科, 贵阳 550001)

**[摘要]** 铁死亡与自噬均为细胞发生调节性死亡的重要形式,近年来的研究表明铁死亡的发生、发展与细胞自噬相关,受到多种信号通路调控。该文阐述了自噬相关信号通路磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路、AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路、核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路与铁死亡的关系,以及铁死亡与自噬在恶性肿瘤、心血管疾病等不同疾病中的研究进展,旨在探究铁死亡中自噬信号通路的作用及其对疾病的影响。

**[关键词]** 自噬;铁死亡;PI3K/Akt/mTOR 信号通路;AMPK 信号通路;Nrf2 信号通路

**[中图分类号]** R365 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)22-3499-04

## Research progress on role of autophagy-related signaling pathway in ferroptosis and its relationship with disease\*

YE Lei<sup>1</sup>, YE Xianwei<sup>2△</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550001, China)

**[Abstract]** Ferroptosis and autophagy are both important forms of regulatory cell death occurrence. Recent studies have shown that the occurrence and development of ferroptosis are related with cell autophagy and regulated by a variety of signal pathways. This paper reviews the relationship between the autophagy related signal pathway PI3K/Akt/mTOR signal pathway, AMPK signal pathway and Nrf2 signal pathway with ferroptosis, as well as the research progress of ferroptosis and autophagy in different diseases such as malignant tumors and cardiovascular disease, in order to explore the role of autophagy signal pathway in ferroptosis and its effect on diseases.

**[Key words]** autophagy; ferroptosis; PI3K/Akt/mTOR signal pathway; AMPK signal pathway; Nrf2 signal pathway

细胞凋亡、焦亡、坏死和自噬等调节性细胞死亡参与人体大部分生理活动。铁死亡是一种铁依赖性非凋亡性细胞死亡,与其他形式的细胞死亡原因不同,铁死亡受到铁累积和脂质过氧化驱动,主要表现为线粒体收缩、膜密度增加等,与传统细胞凋亡、坏死的形态截然不同<sup>[1]</sup>。虽然自铁死亡这一概念出现后,普遍认为其与细胞自噬无关,但亦有研究表明铁死亡与自噬存在一定联系<sup>[2-3]</sup>。近年来发现铁死亡在恶性肿瘤、心血管疾病等多种疾病中具有调控作用<sup>[4]</sup>,且可能与细胞自噬相关。本文综述了铁死亡中自噬相关信号通路的相关作用及其对疾病的影响。

### 1 铁死亡概述

铁死亡在 2012 年由 DIXON 等<sup>[5]</sup>提出,涉及遗传、代谢、蛋白质调控等机制。正常状态下,多不饱和

脂肪酸会被脂氧合酶氧化,但会立即被谷胱甘肽过氧化酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)及其辅助因子谷胱甘肽(glutathione, GSH)还原,在 GPX4 被抑制或 GSH 耗尽时,脂质过氧化物会在细胞中积累并诱导细胞死亡,即为铁死亡<sup>[6]</sup>。

铁代谢与铁死亡相关,正常状态下机体中铁代谢为相对平衡状态,二价或三价铁离子之间可互相转化,三价铁离子可还原为二价铁离子,以铁储存蛋白复合物的形式储存在细胞质中。细胞自噬后复合物被降解,分离出的二价铁离子可被氧化为三价铁离子;铁稳态失衡引起铁过载,造成线粒体异常,进而介导活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,加剧脂质过氧化和铁死亡<sup>[7]</sup>。铁死亡会导致白细胞亚群的死亡和相应的免疫功能丧失,并通过不同的细胞内

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760013)。 作者简介:叶蕾(1997—),硕士,主要从事慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究。

△ 通信作者, E-mail: yxw1205@163.com。

信号传导途径在免疫细胞中释放和激活损伤相关分子模式或脂质过氧化产物,介导炎症反应<sup>[8]</sup>。

## 2 铁死亡中的自噬相关信号通路

自噬是自噬泡包裹部分细胞质和细胞器,进而形成自噬体,在与溶酶体结合后降解内容物的过程中,选择性自噬通过诱导铁积累或脂质过氧化促进铁死亡<sup>[9]</sup>。随着对铁死亡的不断研究,部分学者认为铁死亡的发生与自噬相关。HANKE 等<sup>[10]</sup>采用铁死亡诱导剂 erastin 诱导海马 HT22 神经元铁死亡,在采用铁死亡抑制剂干预后,细胞中自噬抑制因子 3-甲基腺嘌呤水平明显降低。TANG 等<sup>[11]</sup>发现姜黄素能够通过诱导线粒体膜破裂和线粒体嵴减少促进非小细胞肺癌细胞 A549 和 H1299 铁死亡,并提高自噬溶酶体数量,促进自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3 表达,在沉默 Beclin1 后,细胞铁死亡被逆转,表明铁死亡可能与细胞自噬相关。

### 2.1 磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是近年来研究较多的自噬相关信号通路,其中 PI3K 参与细胞膜形成,其下游靶点 Akt 在被 PI3K 激活后转移至细胞膜上,使其下游靶点 mTOR 磷酸化,通过调控 mTOR 调解自噬功能。mTOR 的两个复合体中, mTORC1 能够抑制下游 ULK1、ULK2 自噬泡形成相关蛋白等进而抑制自噬<sup>[12]</sup>。JIA 等<sup>[13]</sup>的体内、体外实验均显示, PI3K 抑制剂 LY294002 和雷帕霉素通过降低细胞内 ROS 水平来抑制铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1), 并促进自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I、P62 和 Beclin1 的表达,有效地抑制高糖诱导的腹膜纤维化过程。姚元谦等<sup>[14]</sup>采用生物信息学分析铁死亡基因及相关 lncRNA 在肝细胞癌中的作用,发现其与 mTOR 代谢相关。丁慧等<sup>[15]</sup>发现右美托咪定能通过激活 mTOR-TFR1 通路,减轻铁超载诱导的海马神经元损伤小鼠铁死亡,并认为可能与 mTOR 介导的自噬相关。CHEN 等<sup>[16]</sup>发现, 喹啉-芳基脲衍生物通过有效调控 SXC<sup>-</sup>/GPX4/ROS 和 PI3K/Akt/mTOR/ULK1 信号通路,促进细胞内 ROS 生成和线粒体膜电位降低,进而促进癌细胞株发生铁死亡和自噬。

### 2.2 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路

AMPK 是调控能量稳态和代谢,维持细胞生理平衡的关键分子,其以一种异源三聚体复合物的形式存在,在各种代谢相关的器官中均有表达<sup>[17]</sup>。AMPK 信号通路是自噬的正向调控通路, mTOR 信号通路则为负向调控通路, p-AMPK 被激活后,能抑制 p-mTOR 并提高 p-ULK1 蛋白表达,从而激活自噬<sup>[18]</sup>。

GUO 等<sup>[19]</sup>发现大蒜素能通过激活 AMPK/mTOR 信号通路,提高细胞中 LC3 II/LC3 I 比例及 ROS、游离二价铁离子、丙二醇的产生,因而促进食管鳞癌细胞自噬和铁死亡。DU 等<sup>[20]</sup>发现,双氢青蒿素通过调节急性髓性白血病细胞中 AMPK/mTOR/p70S6k 信号通路的活性诱导自噬,从而加速铁蛋白的降解,促进细胞 ROS 和铁的积累,最终导致铁死亡。YUE 等<sup>[21]</sup>研究结果显示, PM2.5 在肺部区域引起的铁死亡可导致肺组织对纤维化反应的敏感性增强,其机制可能与 AMPK-ULK1 轴触发的自噬激活和受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白的自噬降解相关。

### 2.3 核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)信号通路

Nrf2 信号通路参与细胞抗氧化应答,能够维持氧化还原平衡稳态。Nrf2 信号通路参与自噬过程以响应氧化应激,亦可与 AMPK 结合并激活 mTOR 诱导自噬。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH associated protein 1, Keap1)与 Nrf2 通常在细胞质中结合并通过泛素-蛋白酶体途径不断降解。在受刺激后, Nrf2 释放并易位至细胞核,亦能够通过 P62 与 Keap1 竞争性结合的方式从 Keap1-Nrf2 结合体中释放,进而激活 Nrf2 信号通路,正反馈循环促进自噬<sup>[22]</sup>。LIU 等<sup>[23]</sup>研究发现,萝卜硫素能够激活 Nrf2 信号通路及其下游靶基因,上调自噬相关蛋白表达,促进细胞自噬,对抗铁死亡,从而减轻肝损伤,在抑制 Nrf2 后, LC3 II/LC3 I 降低, P62 水平升高,细胞自噬和抗铁死亡作用大大减弱。PENG 等<sup>[24]</sup>研究发现,采用自噬抑制剂干预后的泡沫细胞自噬不足,降低了细胞内 Nrf2 表达,进而诱导 ROS 积累,且 Nrf2 的负向调节能促进泡沫细胞铁死亡。CAI 等<sup>[25]</sup>研究结果显示,虾青素在体内通过激活 Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路来提高肝损伤模型小鼠的抗氧化能力,刺激自噬功能,在体外能明显改善乙酰氨基酚刺激后肝损伤细胞中线粒体形态,抑制铁死亡,而在敲除 Nrf2 后上述作用均被逆转,表明虾青素是通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路增强抗氧化活性和自噬并抑制铁死亡。

## 3 铁死亡中自噬信号通路在不同疾病中的作用

铁死亡和自噬均属于调节性细胞死亡,在机体各个系统中与多种疾病的发生、发展密切相关,其中包括恶性肿瘤、心血管疾病等。

### 3.1 恶性肿瘤

自噬已被证实在癌症进展中起重要作用,近年来的研究表明铁死亡也参与了这一过程。WANG 等<sup>[26]</sup>发现 CDC25A 在人宫颈癌组织中高表达,但在体外实验中,通过诱导细胞发生铁死亡能够降低 CDC25A 表达,过表达的 CDC25A 通过抑制自噬进而抑制铁死亡。LIU 等<sup>[27]</sup>发现跨膜蛋白 189(TMEM189)基因对

乳腺癌细胞增殖具有调控作用,可能与脂质 ROS 积累、细胞 ROS 产生、丙二醛和细胞内铁离子释放等因素导致的铁死亡相关,在敲除 TMEM189 后,乳腺癌细胞中铁死亡减少,自噬相关蛋白表达降低,表明 TMEM189 可以抑制自噬,从而介导乳腺癌细胞的铁死亡。黄成丽等<sup>[28]</sup>发现,双氢青蒿素/青蒿琥酯能够诱导肾癌细胞 786-0 铁死亡,其作用机制可能与通过调控 NCOA4 介导的铁蛋白重链多肽 1(ferritin heavy chain polypeptide 1, FTH1)自噬降解相关。DONG 等<sup>[29]</sup>发现膀胱癌患者外周血单羧酸转运蛋白 4 (MCT4)呈高表达,敲除 MCT4 后,膀胱癌细胞增殖得到抑制,细胞内活性氧和丙二醇水平升高,且 AMPK/ACC 信号通路相关蛋白下调,进而诱导铁死亡和自噬。根据上述研究,在恶性肿瘤中自噬可能诱导了铁死亡的发生,提示 PI3K/Akt/mTOR、AMPK、Nrf2 等铁死亡与自噬相关的信号通路可作为未来癌症治疗的潜在靶点。

### 3.2 心血管疾病

研究表明,心血管疾病患者血清铁蛋白、转铁蛋白水平较高,且与心功能分级相关,可能增加诱导氧化应激和铁代谢紊乱风险,进而扰乱心肌细胞中的铁稳态,促进铁死亡,引发心力衰竭<sup>[30-31]</sup>。既往研究发现,在敲除 NCOA4 基因后,小鼠左心室室径减小,心脏功能改善,同时铁蛋白吞噬介导的铁蛋白降解也得到明显抑制<sup>[32]</sup>。郭立春等<sup>[33]</sup>在脂多糖诱导的脓毒症模型心肌细胞中也观察到了类似的结果。此外,铁超载可通过促进动脉粥样硬化中泡沫细胞的形成、炎症反应及损伤血管平滑肌细胞而加重动脉粥样硬化斑块的形成和不稳定性。研究发现,高尿酸水平诱导的巨噬细胞发生铁死亡与动脉粥样硬化斑块的形成相关,且通过激活 Nrf2 信号通路增强自噬和抑制铁死亡能够抑制动脉粥样硬化<sup>[34]</sup>。CHEN 等<sup>[35]</sup>发现油酰乙醇胺具有防止血管内膜钙化、动脉粥样硬化的作用,其作用机制可能与抑制血管平滑肌细胞铁死亡和线粒体 DNA 损伤相关。

### 3.3 其他

除恶性肿瘤、心血管疾病之外,铁死亡与自噬在其他疾病中也存在一定联系。ZHANG 等<sup>[36]</sup>发现 RNA 结合蛋白 ZFP36/TTP 通过破坏自噬相关基因 ATG16L1 的 mRNA 稳定性来抑制自噬激活,在调节肝星状细胞的铁死亡中起着至关重要的作用。在急性肾损伤小鼠模型中,Legumain 缺乏可减轻急性肾小管损伤、炎症,通过抑制 HSP90 等伴侣蛋白介导的 GPX4 自噬来抑制肾小管细胞铁死亡<sup>[37]</sup>。LI 等<sup>[38]</sup>发现,急性肺损伤模型小鼠铁蛋白和铁蛋白轻链水平升高,GYY4137 可以通过增加急性肺损伤小鼠肺组织中 GPX4 和 SLC7A11 的表达来减轻脓毒症所致的铁死亡,可能是通过阻断 mTOR 信号通路来抑制脓毒症所致自噬的激活。

## 4 结论和展望

自噬相关信号通路 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、AMPK 信号通路、Nrf2 信号通路均参与铁死亡的发生、发展,在恶性肿瘤、心血管疾病等多种疾病中均发挥作用。但铁死亡发生机制复杂,虽然大量证据表明自噬相关信号通路在其中发挥作用,但由于单一信号通路的具体作用机制尚未完全阐明,未能探究是否存在多条信号通路间相互作用,需进行深入的实验研究进行阐明。

## 参考文献

- [1] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. FEBS J, 2022, 289(22):7038-7050.
- [2] PARK E, CHUNG S W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11):822.
- [3] 张晶玉, 王一涵, 李珺, 等. 自噬促进大鼠肠缺血再灌注损伤的细胞铁死亡[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(1):36-41.
- [4] 沈馨, 余盈盈, 陈峻逸, 等. 靶向铁死亡防治重大疾病的转化医学研究[J]. 中国科学(生命科学), 2022, 52(12):1815-1826.
- [5] 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):1060-1072.
- [6] LEE J Y, NAM M, SON H Y, et al. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(51):32433-32442.
- [7] 王蕾, 王子琼, 于露, 等. 铁代谢及铁稳态失衡的研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2022, 33(3):118-122.
- [8] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2):107-125.
- [9] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(4):1135-1148.
- [10] HANKE N, RAMI A. Inhibition of autophagy rescues HT22 hippocampal neurons from erastin-induced ferroptosis[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(7):1548-1552.
- [11] TANG X, DING H, LIANG M, et al. Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer

- er via activating autophagy[J]. *Thorac Cancer*, 2021,12(8):1219-1230.
- [12] 邹春阳,陈晨,王凤秋,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的自噬调节剂研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021,31(10):825-833.
- [13] JIA M, QIU H, LIN L, et al. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR signalling pathway activates autophagy and suppresses peritoneal fibrosis in the process of peritoneal dialysis[J]. *Front Physiol*, 2022,13:778479.
- [14] 姚元谦,吕建林,柳琳琳,等. 铁死亡基因及相关长链非编码 RNA 在肝细胞癌发生与预后中的作用[J]. *中国医药导报*, 2022,19(26):9-14.
- [15] 丁慧,王京燕,黄艳,等. 右美托咪定对铁超载诱导的小鼠海马神经元损伤的保护作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2022,57(10):1633-1639.
- [16] CHEN J N, LI T, CHENG L, et al. Synthesis and in vitro anti-bladder cancer activity evaluation of quinazolinyl-aryleurea derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2020,205:112661.
- [17] LIN M, HUA R, MA J, et al. Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway [J]. *Environ Int*, 2021,147:106298.
- [18] YI X, LONG X, LIU C. Activating autophagy and ferroptosis of 3-Chloropropane-1,2-diol induces injury of human umbilical vein endothelial cells via AMPK/mTOR/ULK1[J]. *Mol Med Rep*, 2023,27(3):76.
- [19] GUO Z, ZHANG Y. Allicin promotes autophagy and ferroptosis in esophageal squamous cell carcinoma by activating AMPK/mTOR signaling[J]. *Heliyon*, 2022,8(10):e11005.
- [20] 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*, 2019,131:356-369.
- [21] YUE D, ZHANG Q, ZHANG J, et al. Diesel exhaust PM<sub>2.5</sub> greatly deteriorates fibrosis process in pre-existing pulmonary fibrosis via ferroptosis[J]. *Environ Int*, 2023,171:107706.
- [22] 张昊,褚梦慧,王诗琦,等. 基于 p62/Keap1/Nrf2 信号通路探讨香砂愈疡汤对胃溃疡大鼠氧化损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021,27(4):56-63.
- [23] LIU J, HUANG C, LIU J, et al. Nrf2 and its dependent autophagy activation cooperatively counteract ferroptosis to alleviate acute liver injury[J]. *Pharmacol Res*, 2023,187:106563.
- [24] PENG Q, LIU H, LUO Z, et al. Effect of autophagy on ferroptosis in foam cells via Nrf2[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022,477(5):1597-1606.
- [25] CAI X, HUA S, DENG J, et al. Astaxanthin Activated the Nrf2/HO-1 pathway to enhance autophagy and inhibit ferroptosis, ameliorating acetaminophen-induced liver injury[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022,14(38):42887-42903.
- [26] WANG C, ZENG J, LI L J, et al. Cdc25A inhibits autophagy-mediated ferroptosis by upregulating ErbB2 through PKM2 dephosphorylation in cervical cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021,12(11):1055.
- [27] LIU J, SUN M, SUN Y, et al. TMEM189 promotes breast cancer through inhibition of autophagy-regulated ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022,622:37-44.
- [28] 黄成丽,林芳荣,李根,等. 青蒿素衍生物 DHA/ARTS 诱导肾癌细胞系 786-0 发生铁死亡的机制[J]. *西部医学*, 2022,34(2):178-184.
- [29] DONG S, ZHENG L, JIANG T. Loss of Lactate/Proton monocarboxylate transporter 4 induces ferroptosis via the ampk/acc pathway and inhibition of autophagy on human bladder cancer 5 637 cell line[J]. *J Oncol*, 2023,2023:2830306.
- [30] 蒲艳,潘媛媛,冉迅. 老年冠心病患者血清转铁蛋白水平与心电图 QRS 波时限及心功能分级的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2021,41(6):1125-1128.
- [31] ZHANG H, ZHABYEYEV P, WANG S, et al. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019,1865(7):1925-1937.
- [32] ITO J, OMIYA S, RUSU M C, et al. Iron derived from autophagy-mediated ferritin degradation induces cardiomyocyte death and heart failure in mice[J]. *Elife*, 2021,10:e62174.
- [33] 郭立春,曹国栋,罗茜晴,等. NCOA4 介导的铁蛋白自噬参与 LPS 诱导的心肌细胞铁死亡[J]. *陆军军医大学学报*, 2022,44(23):2401-2408.
- [34] YU W, LIU W, XIE D, et al. High level of uric acid promotes atherosclerosis by targeting NRF2-mediated autophagy dysfunction and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:9304383.