

铁死亡在缺氧相关疾病中的研究进展

高佳诚, 双卫兵

山西医科大学第一医院泌尿外科 (太原 030001)



【摘要】铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,以过量脂质过氧化蓄积为特征,广泛参与机体多种生理进程与病理损伤过程,在形态学和生化特性上与凋亡、坏死、自噬性细胞死亡等其他细胞死亡模式存在显著差异。铁死亡的激活与进程受细胞内铁代谢、脂质代谢、抗氧化系统及多条信号通路的协同精密调控。缺氧是实体肿瘤、缺血-再灌注损伤、神经退行性疾病等多种病理微环境的典型共性特征,可通过激活缺氧诱导因子(HIF)信号通路重塑细胞代谢模式并介导细胞应激应答。现有研究证实,缺氧可依托HIF通路调控铁死亡进程,且该调控作用具有复杂性、双向性的特点。本文系统梳理铁死亡的核心调控网络,深入阐释缺氧信号与铁死亡通路的交互分子机制,重点剖析缺氧对铁死亡的双向调控效应,旨在为相关疾病的机制研究、临床防治提供全新的理论依据与潜在干预靶点。

【关键词】铁死亡;缺氧;缺氧诱导因子;脂质过氧化

【中图分类号】R364.4 **【文献标识码】**A

Research progress on ferroptosis in hypoxia-related diseases

GAO Jiacheng, SHUANG Weibing

Department of Urology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: SHUANG Weibing, Email: shuangweibing@126.com

【Abstract】Ferroptosis is an iron-dependent form of programmed cell death characterized by excessive accumulation of lipid peroxides. It is extensively involved in various physiological processes and pathological injuries in the body, and is morphologically and biochemically distinct from other cell death modes such as apoptosis, necrosis, and autophagic cell death. The activation and progression of ferroptosis are precisely and synergistically regulated by intracellular iron metabolism, lipid metabolism, antioxidant systems, and multiple signaling pathways. Hypoxia is a typical common feature of the pathological microenvironments in various diseases, including solid tumors, ischemia-reperfusion injury, and neurodegenerative diseases, which remodel cellular metabolic patterns and mediate cellular stress responses by activating the hypoxia-inducible factor (HIF) signaling pathway. Existing studies have confirmed that hypoxia regulates the progression of ferroptosis via the HIF pathway, presenting complex and bidirectional regulatory characteristics. This review systematically summarizes the core regulatory network of ferroptosis, elaborates the molecular mechanisms underlying the crosstalk between hypoxia signaling and ferroptosis pathways, and focuses on analyzing the bidirectional regulatory effects of

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603137

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82470809)

通信作者: 双卫兵, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: shuangweibing@126.com

hypoxia on ferroptosis. It aims to provide a novel theoretical basis and potential therapeutic targets for the mechanistic research and clinical prevention and treatment of related diseases.

【Keywords】Ferroptosis; Hypoxia; Hypoxia-inducible factor; Lipid peroxidation

区别于细胞凋亡、自噬、坏死和细胞焦亡，铁死亡是一种铁依赖性、氧化性的细胞程序性死亡方式，具有独特的形态学和生化特征^[1]。在形态学上表现为质膜破坏、细胞器增大、线粒体收缩、膜密度增加、嵴数量减少和染色质轻度凝集^[2]。生化层面则以脂质过氧化增加、细胞内铁堆积、谷胱甘肽（glutathione, GSH）耗竭和谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase, GPX4）失活为标志。自发现以来，铁死亡已被证实广泛参与肿瘤、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病等多种生理与病理过程。

缺氧是机体氧供与氧耗失衡引发的重要生理及病理状态，在器官缺血、肿瘤微环境和高海拔等情况下影响细胞生物学功能^[3]。局部血灌注不足、血红蛋白含量下降及药物干预等多种因素均可诱发缺氧。为适应缺氧环境，细胞可激活缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor, HIF）介导的信号通路，启动内源性适应性应答，调控铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢等过程^[4]。缺氧与铁死亡之间存在复杂的双向交互调控关系，缺氧通过HIF依赖性或非依赖性途径影响铁代谢与脂质过氧化，同时铁死亡本身作为一种氧化性死亡方式，其发生阈值与细胞氧化还原状态密切相关。研究表明，HIF-1 α 主要介导铁死亡的抑制效应，HIF-2 α 则主要介导促进效应，但二者生物学功能具有显著的环境依赖性与细胞特异性，该差异性主要源于细胞类型、微环境状态的不同，以及2种亚型对下游代谢网络的差异化调控^[5]。铁代谢、脂质代谢及抗氧化系统功能紊乱是决定铁死亡发生的关键生理背景^[6]。基于上述核心机制，本文系统综述铁死亡的核心调控网络及缺氧信号的传导机制，以期对缺氧相关疾病的靶向干预提供理论基础。

1 铁死亡调控机制

1.1 铁代谢

人体内铁主要以亚铁（Fe²⁺）和三价铁（Fe³⁺）离子2种形式存在，维持其稳态对保障机体正常功能和生理活动至关重要^[7]。铁进入人

体的主要途径是通过十二指肠和空肠上段对膳食铁的摄入，膳食中的铁主要为Fe³⁺，经肠道腔内还原反应转化为Fe²⁺后被吸收入血。血液中的Fe²⁺在铁氧化酶作用下转化为Fe³⁺，与转铁蛋白（transferrin, Tf）结合后通过血液循环实现全身铁分布与转运^[8]。细胞通过转铁蛋白受体1（transferrin receptor 1, Tfr1）识别并内吞Tf-Fe³⁺复合物，在细胞内，Fe³⁺通过前列腺六次跨膜上皮抗原（six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3）被还原为Fe²⁺，部分Fe²⁺与铁蛋白重链1（ferritin heavy chain 1, FTH1）和铁蛋白轻链（ferritin light chain, FTL）结合形成铁蛋白复合物，作为储存形式^[9]；另一部分Fe²⁺则通过二价金属转运蛋白1（divalent metal transporter 1, DMT1）释放到细胞质的不稳定铁池（labile iron pool, LIP）中，参与胞内生理代谢^[10]。维持铁稳态不仅依赖有效的摄取与储存，同样依赖于精密的铁排出机制。膜铁转运蛋白1（ferroportin, FPN1）可介导胞内铁离子向胞外转运，是维持细胞及机体铁代谢平衡的关键调控分子^[11]。铁代谢任一环节出现异常紊乱，都可能导致体内游离Fe²⁺水平升高，与过氧化氢发生芬顿反应，损伤细胞膜上的多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid, PUFA），造成脂质过氧化和活性氧（reactive oxygen species, ROS）堆积，最终诱发铁死亡^[2]。

1.2 脂质代谢

PUFA是细胞膜的核心组成成分，其分子结构中含有多个不饱和双键，使其易成为氧化应激（oxidative stress, OS）的攻击靶点。游离PUFA并非铁死亡的直接驱动因子，需经酯化反应整合为磷脂（phospholipids, PLs）后才能产生致死性损伤。因此，多不饱和脂肪酸磷脂（PUFA-PLs）的生物合成是调控细胞膜铁死亡敏感性的关键生化过程^[12]。该过程的核心机制为游离PUFA精准整合至PLs分子骨架，形成脂质过氧化反应的直接作用底物。

酰基辅酶A合成酶长链家族成员4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4,

ACSL4) 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 是介导 PUFA-PLs 酯化合成的关键功能酶, 主要通过 PLs 再酰化途径完成 PUFA-PLs 的生物合成^[13-14]。该过程的效率与调控是决定铁死亡能否发生的关键上游调控环节。

脂质过氧化是铁死亡的特征性核心事件, 其发生途径主要包括酶促氧化反应与铁离子介导的非酶促芬顿自发氧化反应两类。PUFA-PLs 的酶促脂质过氧化主要依赖花生四烯酸脂氧合酶 (arachidonate lipoxygenases, ALOXs) 和细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductases, CPR) 介导^[15]。ALOXs 是介导铁死亡的组织及细胞特异性调控介质, 属于脂氧合酶家族, 主要包括 ALOX3、ALOX5、ALOX12、ALOX12B、ALOX15 和 ALOX15B 六个亚型。ALOXs 可特异性催化膜上 PUFA-PLs 氧化生成脂质过氧化物, 进而诱导大量自由基生成, 启动脂质过氧化链式反应, 造成 PUFA-PLs 持续降解、细胞膜结构不可逆破坏, 最终触发细胞铁死亡^[2]。而 CPR 可通过为 P450 酶提供电子, 以非依赖 ALOXs 的方式催化 PUFA-PLs 发生脂质过氧化^[16]。上述铁依赖性功能酶均能有效促进脂质过氧化进程, 正向调控铁死亡的发生发展。PUFA-PLs 的非酶促脂质过氧化以铁为催化剂, 由芬顿反应驱动完成。细胞内通过酶促反应或基础代谢生成的初始磷脂氢过氧化物 (PL-OOH) 若未被 GPX4 及时还原降解, 可与胞内 Fe^{2+} 发生芬顿反应, 逐级放大脂质过氧化损伤效应^[17]。

1.3 抗氧化系统

细胞内抗氧化防御体系可有效抑制 ROS 过量累积与脂质过氧化进展, 进而拮抗铁死亡进程, 其中 Xc/GSH/GPX4 信号通路最为经典。Xc-系统是定位于细胞膜 PLs 双层的氨基酸反向转运蛋白, 由功能亚基 SLC7A11 和伴侣亚基 SLC3A2 组成异二聚体结构, 介导胞外胱氨酸摄入与胞内谷氨酸外排。胱氨酸进入胞内后迅速还原为半胱氨酸, 在谷氨酸-半胱氨酸连接酶和 GSH 合成酶的催化下, 与谷氨酸、甘氨酸结合合成 GSH。GPX4 是一种含硒半胱氨酸的酶, 在抑制铁死亡中发挥着核心作用, 可通过氧化 GSH, 将有毒的 PL-OOH 还原为无毒的磷脂醇 (PL-OH), 抑制脂质过氧化进而保护细胞^[18]。

除经典 GPX4 依赖性通路外, 细胞内还存在铁死亡抑制蛋白 1-非线粒体辅酶 Q_{10} 通路和三磷酸鸟苷环水解酶 1-四氢生物蝶呤-二氢叶酸还原酶通路等不依赖 GPX4 的铁死亡抑制通路, 可与 GPX4 通路形成互补抗氧化防御体系。上述非经典通路主要作用于脂质过氧化的起始阶段, 通过清除活性自由基、减少过氧化底物生成阻断脂质过氧化启动; 而 GPX4 通路主要介导过氧化产物的解毒过程, 负责还原已生成的 PL-OOH。因此, 即便胞内 GSH 水平下降或 GPX4 活性受损, 此类非经典通路仍可独立发挥抗氧化作用, 维持细胞对铁死亡的抵抗能力^[19]。铁死亡抑制蛋白 1 可利用还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 还原非线粒体辅酶 Q_{10} , 其产物还原型辅酶 Q_{10} 可阻止自由基链式反应从而抑制铁死亡^[20]。而三磷酸鸟苷环水解酶-1 可促进四氢生物蝶呤合成, 选择性保护膜 PLs 中的 PUFA 酰基侧链, 避免其遭受氧化攻击, 稳定细胞膜脂质结构、抑制铁死亡进展^[21]。二氢叶酸还原酶通过再生还原态 BH_4 , 维持其还原状态和功能活性^[22]。

铁死亡的启动与进展是铁代谢紊乱、脂质过氧化和抗氧化系统失衡共同作用的结果, 其核心调控通路与分子机制总结如图 1 所示。深入理解上述核心机制, 为后续探讨缺氧微环境如何调控铁死亡奠定了重要基础。

2 缺氧对铁死亡的调控

2.1 HIF 在铁死亡中的调控机制

HIF 是介导细胞缺氧应答的核心转录因子家族, 由氧依赖性 α 亚基 (HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α) 与持续表达的 β 亚基 (HIF-1 β) 聚合形成异二聚体发挥转录活性。常氧条件下, 脯氨酸羟化酶介导 HIF- α 羟基化修饰, 修饰后的 HIF- α 可结合冯·希佩尔-林道因子 (von Hippel-Lindau, VHL), 引发泛素化修饰, 最终被蛋白酶体特异性降解。而缺氧环境可抑制脯氨酸羟化酶活性, 阻断 HIF- α 降解过程, 促使 HIF- α 在胞内蓄积并转入细胞核, 与 HIF-1 β 结合形成活性异二聚体, 通过结合靶基因的缺氧反应元件启动下游缺氧应答通路的转录激活^[23-24]。HIF-1 α 在急性、严重低氧 (1%~2% O_2) 条件下被迅速激活, 而 HIF-2 α 则在持续、更温和的低氧 (< 5% O_2)

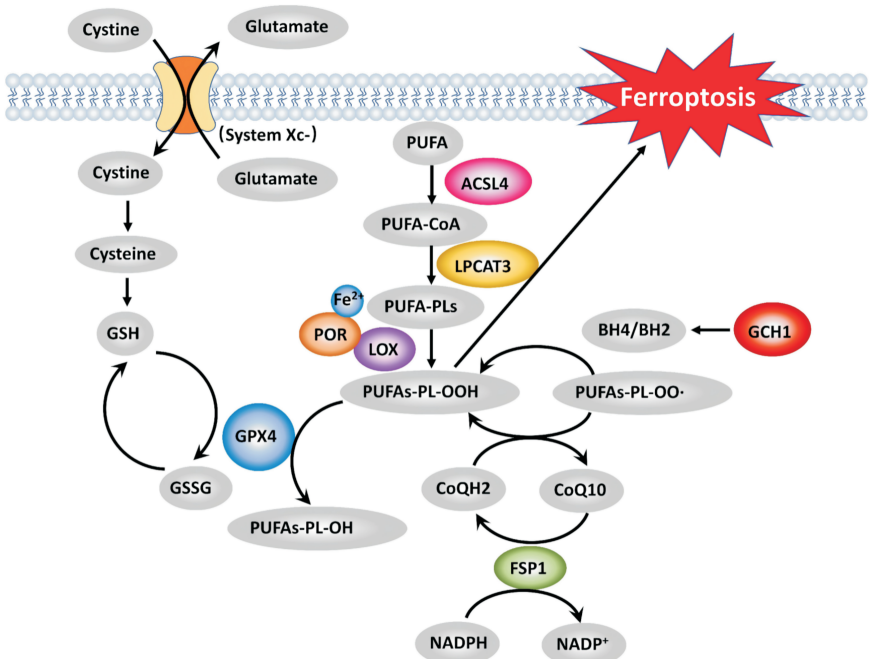


图1 铁死亡发生与调控机制

Figure 1. Mechanisms of ferroptosis occurrence and regulation

注：图片由 PowerPoint 软件绘制。

过程中逐渐积累，HIF-3α 的调控功能尚未明确^[25]。

HIF-1α 是该家族中研究最广泛的亚型，在哺乳动物多数细胞中均有表达，其对铁死亡的调控呈双向效应，且以抑制作用为主。多项研究表明，HIF-1α 可通过上调 GPX4、SLC7A11 表达，促进 GSH 的合成，减少 ROS 积累并抑制铁死亡^[26-28]。同时，HIF-1α 还可通过下调 ACSL4 的表达，减少脂质过氧化，抑制铁死亡^[29-30]。但 HIF-1α 亦存在促铁死亡的调控作用，慢性重度缺氧条件下，HIF-1α 通过上调 TfR 和 DMT1 以增加铁摄取，增强细胞对铁死亡的敏感性^[31-33]。此外，正常细胞与肿瘤细胞中 HIF-1α 下游靶基因的表达谱存在显著差异，也是其调控效应具有细胞特异性的重要原因。

HIF-2α 的组织表达具有局限性，其对铁死亡的调控同样呈双向特征，调控效应受细胞类型、组织来源及疾病病理状态影响，整体以促铁死亡作用为主。在透明细胞癌中，HIF-2α 通过激活缺氧诱导脂滴相关蛋白（HILPDA）的表达，选择性富集 PUFA，可通过 GPX4 抑制剂促进脂质过氧化诱导铁死亡^[34]。溃疡性结肠炎相关研究证实，HIF-2α 可通过上调 DMT1 表达，介导胞内 Fe²⁺ 蓄积与 ROS 过量生成，进而激活铁死亡通

路^[35]；同时，HIF-2α 亦可通过上调 TfR1 表达诱发铁过载，推动铁死亡发生^[36]。但 HIF-2α 在特定病理场景中可发挥抑铁死亡作用，肿瘤相关巨噬细胞可向纤维肉瘤细胞传递铜蓝蛋白 mRNA，在 HIF-2α 的转录调控下提升铜蓝蛋白表达水平，降低胞内 Fe²⁺ 浓度，从而抑制纤维肉瘤细胞铁死亡^[37]。

目前关于 HIF-3α 调控铁死亡的研究鲜有报道，其生物学功能尚未完全阐明。HIF-3α 可通过调控 GPX4 轴抑制肺泡上皮细胞铁死亡，在慢性阻塞性肺疾病中发挥保护作用^[38]。但 HIF-3α 的作用机制、上下游调控通路及组织特异性效应仍需进一步深入探究。

综上，HIF 家族对铁死亡的调控并非单一的促进或抑制作用，具有高度环境依赖性与细胞特异性。现有研究表明，HIF-1α 主要介导缺氧适应性保护性反应，整体抑制铁死亡，HIF-2α 多通过重塑细胞铁代谢与脂质代谢通路发挥促铁死亡作用，但二者均存在反向调控的报道。HIF-3α 的铁死亡调控功能尚不清晰，是未来该领域的重点研究方向。HIF 家族调控铁死亡的核心通路如图 2 所示。

2.2 OS 介导的铁死亡

OS 表现为细胞氧化-抗氧化系统稳态失衡，

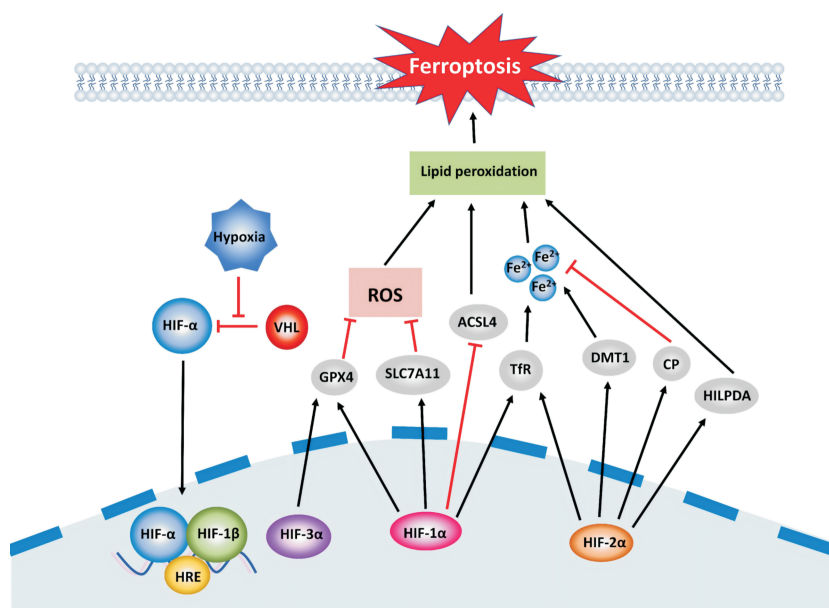


图2 缺氧时HIF家族对铁死亡的调控

Figure 2. Regulation of ferroptosis by HIF family under hypoxia

注：图片由PowerPoint软件绘制；黑色箭头代表促进，红色线段代表抑制。

进而造成细胞与组织氧化损伤，可通过ROS水平、丙二醛、4-羟基壬烯醛（4-HNE）等脂质过氧化产物及抗氧化酶活性等多维度指标进行评价^[39]。ROS异常累积是启动OS并进一步诱发铁死亡的重要上游事件，一氧化氮（NO）、二氧化氮（NO₂）等含氮活性物质可发挥与ROS相近的生物学效应，同样能诱导OS发生^[5]。

生理状态下细胞内会持续生成ROS，机体内超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、GPX4、抗坏血酸等组分构成的ROS清除体系，将ROS维持在生理安全范围。当外界刺激造成ROS大量生成，或抗氧化清除通路受到抑制，氧化-抗氧化平衡被打破后，过量ROS可介导多种病理损伤^[40-41]。细胞膜富含PUFA，其不饱和双键极易遭受ROS攻击。该过程中ACSL4/LPCAT3催化生成PUFA-PLs作为脂质过氧化底物，而GPX4以GSH为底物降解脂质过氧化物。一旦上述稳态失衡，胞内Fe²⁺通过芬顿反应催化脂质过氧化物生成烷氧基、过氧基自由基，启动脂质过氧化的自催化级联放大反应，最终驱动铁死亡的发生。缺氧本身并不直接等同于OS，急性缺氧可通过线粒体电子传递链泄漏产生少量ROS，除线粒体外，在低氧条件下，胞质中的L-氨基酸氧化酶和质膜上的NADPH氧化酶也可产生ROS^[42]。正常情况下，细胞内抗氧化系统负责清除ROS，然而持续缺氧会耗竭抗氧化能力，同时HIF依赖性的铁代谢重编程会导致

游离Fe²⁺蓄积，二者协同作用提升细胞对铁死亡的易感性。

2.3 Nrf2对铁死亡的调控

核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）是内源性抗氧化防御分子的核心转录调控因子，在OS应答中发挥关键作用。Nrf2可调控200余种靶基因，广泛参与铁代谢、氧化还原稳态、NADPH再生、GSH合成及异源物质代谢等生物学过程^[43]。生理条件下，Nrf2与胞质抑制蛋白Keap1结合，经泛素化修饰持续降解，维持胞内Nrf2低表达水平。当OS发生、ROS大量蓄积时，Keap1构象改变并释放Nrf2，Nrf2易位至细胞核，与Maf蛋白形成异源二聚体，结合靶基因启动子区域的抗氧化反应元件，启动下游细胞保护基因的转录^[44]。其中，下游关键效应分子血红素加氧酶-1（HO-1）可催化血红素降解，生成一氧化碳（CO）、胆绿素/胆红素和游离铁等产物^[45]。已有研究证实，Nrf2可通过上调FTH1/FTL铁蛋白复合物、GPX4和SLC7A11表达等机制抑制铁死亡^[46]。生理状态下Nrf2主要介导细胞抗氧化损伤与抗铁死亡保护效应，但该分子的激活效应具有显著的细胞背景依赖性，并非始终发挥保护作用。在Keap1或Nrf2突变的肿瘤细胞中，持续高活性的Nrf2可被肿瘤细胞利用，介导肿瘤细胞抵抗放疗化疗及铁死亡诱导剂的杀伤，促进肿瘤恶性进展与耐药。其关键

靶基因 *HO-1* 在铁死亡中也扮演着双刃剑的角色：一方面，*HO-1* 催化血红素降解产生的胆绿素和 CO 具有抗氧化特性；另一方面，*HO-1* 反应中释放的游离 Fe^{2+} 若超过细胞代谢能力，可通过芬顿反应放大脂质过氧化，促进铁死亡。例如，在阿霉素诱导和缺血再灌注诱导的心肌病小鼠模型中，Nrf2 介导的 *HO-1* 上调通过降解血红素、增加 LIP 积累，导致线粒体脂质过氧化和铁死亡，而使用铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可显著减轻心肌损伤^[47]。因此，Nrf2/*HO-1* 通路对铁死亡的调控具有背景依赖性，其最终效应取决于 *HO-1* 激活程度与细胞铁代谢状态的平衡。

缺氧与 OS 是相互关联的因素，HIF 与 Nrf2 作为细胞应对低氧和 OS 的两大核心转录调控系统，二者之间存在密切的双向交互。在肝细胞癌模型中，沉默 Nrf2 可降低 HIF-1 α 水平，抑制 HIF-1 α 介导的细胞增殖、血管生成、肿瘤生长和迁移^[48-49]。但在延胡索酸酶缺陷的癌细胞中，延胡索酸诱导的 Nrf2 对 HIF-1 α 起抑制作用^[50]。另一项关于生物钟蛋白 BMAL1 的研究发现，Nrf2 缺失导致 HIF-1 α 积累^[51]。上述研究证据提示，HIF 与 Nrf2 之间并非简单的线性上下游调控关系，而是受细胞类型、代谢状态和应激强度等多重因素影响的复杂信号网络。因此，理解 HIF 与 Nrf2 的关系必须置于特定的细胞环境和病理背景中，二者的交互关系也为缺氧对铁死亡的双向调控提供了重要分子解释。

3 缺氧相关疾病中的铁死亡

3.1 肿瘤

多项研究证实，铁死亡在肾细胞癌、肝细胞癌、宫颈癌等肿瘤的发生发展中发挥重要调控作用。肾透明细胞癌是研究缺氧与铁死亡关联的经典模型，该肿瘤以 *VHL* 基因失活为特征，造成 HIF-2 α 持续性激活。研究表明，HIF-2 α 特异性诱导 HILPDA 表达，后者通过富集 PUFA，增强肿瘤细胞对 GPX4 抑制剂的敏感性，进而促进铁死亡^[52]。HIF-2 α 抑制剂贝组替凡已获批用于透明细胞肾细胞癌临床治疗，其通过抑制 HIF-2 α 重塑脂质代谢，可增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性，为临床联合铁死亡诱导的治疗方案提供理论依据^[53]。

在肝细胞癌中，p62-Keap1-Nrf2 信号通路是

肿瘤细胞抵抗铁死亡的核心通路。该通路激活后可上调 *HO-1*、*FTH1* 等下游靶基因，缓解胞内铁过载并减轻脂质过氧化损伤，介导肝细胞癌产生铁死亡抵抗^[54]。索拉非尼作为一线靶向药物，可通过调控 HIF-1 α 和 PCDH20 水平抑制 SLC7A11，减少 Xc⁻ 系统活性，最终诱导脂质过氧化和铁死亡^[55]。

高危型人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染是宫颈癌的主要致病因素，HPV 编码的 E6 和 E7 蛋白使宫颈癌细胞获得铁死亡抵抗表型。E6 蛋白降解 p53，解除 p53 对 SLC7A11 的转录抑制，增加胱氨酸摄取与 GSH 合成；E7 蛋白抑制 RB/E2F 通路并下调 ACSL4 表达，减少促铁死亡的 PUFA-PLs 合成；二者协同激活 Nrf2 通路，上调 *GPX4*、*FTH1* 等抗氧化基因^[56]。顺铂被认为是宫颈癌临床核心治疗药物，但发生转移的患者常接受顺铂联合放射治疗，易诱发铂类单药耐药。靶向铁死亡通路为克服宫颈癌顺铂耐药提供了极具前景的研究方向^[57]。

3.2 缺血-再灌注损伤

缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是组织发生缺血后恢复血流灌注，反而加剧组织损伤的病理过程。缺血阶段血流与氧供骤降，线粒体电子传递链功能受阻，造成腺苷三磷酸 (ATP) 迅速耗竭、细胞内酸化、电解质紊乱及钙过载，细胞稳态遭到系统性破坏。进入再灌注阶段后，组织复氧诱发 ROS 大量爆发，OS 进一步放大；同时再灌注可激活多条炎症信号通路，招募炎症细胞浸润并释放大量炎症介质，形成“OS-炎症-细胞死亡”的恶性循环，诱发铁死亡等多种程序性细胞死亡，最终加剧组织病理损害^[58]。

IRI 可发生于多种器官，但受组织结构、代谢特征及细胞组分的影响，不同器官的 IRI 病理表型存在明显差异。心肌细胞线粒体丰富、能量代谢需求高，再灌注后线粒体通透性转换孔开放是心肌 IRI 的核心事件，同时室性心律失常风险显著增高；脑 IRI 中，血脑屏障通透性破坏促使 Fe^{3+} 涌入脑实质，谷氨酸兴奋性毒性通过抑制 System Xc⁻ 系统耗竭 GSH 储备，且神经元缺乏再生能力，使得脑 IRI 预后较差；肾脏肾小管上皮细胞对缺氧高度敏感，肾 IRI 易向慢性肾脏病进展，构成其特有的远期病理结局^[59-61]。研究表

明,同一信号通路在不同器官 IRI 中呈现出差异化调控模式,经典 Wnt/ β -catenin 通路激活有利于组织损伤修复,而非经典 Wnt 通路(Wnt/PCP 和 Wnt/ Ca^{2+})激活加重组织损伤^[62]。通路的差异化调控模式可能是 IRI 产生器官特异性的分子基础,但介导该特异性效应的上游调控机制尚未阐明,有待进一步研究。

3.3 其他缺氧相关疾病

溃疡性结肠炎属于慢性复发性炎症性肠病,以肠黏膜屏障破坏和持续性炎症为特征。溃疡性结肠炎患者及动物模型的结肠组织中,免疫细胞大量释放过氧化氢,同时血红蛋白降解造成局部 Fe^{2+} 富集,两者通过芬顿反应共同驱动肠上皮细胞铁死亡。Nrf2/GPX4 信号轴可显著抑制铁死亡,但该通路在溃疡性结肠炎中受抑制,上调 Nrf2 表达可提升组织抗氧化能力,重建氧化还原平衡,对溃疡性结肠炎具有潜在治疗价值^[63]。

缺氧是阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的共同微环境特征。在阿尔茨海默病中, β -淀粉样蛋白沉积可诱导神经元铁代谢紊乱和脂质过氧化,抑制 GPX4 活性可加重认知功能损伤,而激活 Nrf2 则可发挥神经保护作用^[64]。在帕金森病中, α -突触核蛋白聚集与铁蓄积形成正向反馈,通过芬顿反应加剧 OS,最终触发多巴胺能神经元铁死亡^[65]。缺氧可通过 HIF-1 α 调控 TfR1 和铁蛋白表达影响神经元铁稳态,但其在神经退行性疾病中的具体分子机制仍需进一步阐明。

肺动脉高压以肺血管重塑和缺氧性肺血管收缩为特征,慢性缺氧是其重要的致病因素。研究表明,肺动脉平滑肌细胞铁死亡参与肺血管重构过程,缺氧条件下 HIF-2 α 上调 DMT1 和 TfR1 表达,促使肺动脉平滑肌细胞铁蓄积和脂质过氧化,诱导铁死亡发生,进而促进血管重塑和肺动脉压力升高^[66]。铁死亡抑制剂 Fer-1 或 GPX4 激活剂等靶向铁死亡的干预手段具有改善肺动脉高压相关表型的潜力,为该疾病的治疗提供了新方向^[67]。

综上,不同缺氧相关疾病病理表现各不相同,但铁死亡均参与其病理进展,且调控效应具有明显的疾病与细胞背景依赖性,分子机制均与 HIF 信号通路及其下游的代谢重编程密切相关。提示靶向铁死亡有望成为缺氧相关疾病的共性干预策略,而临床转化过程中仍需结合疾病类型与

细胞微环境开展精准化干预。

4 结语

综上,缺氧通过重塑铁代谢、损伤线粒体功能、耗竭抗氧化系统参与铁死亡调控,具有高度的背景依赖性。HIF-1 α 多在急性缺氧中抑制铁死亡, HIF-2 α 多在慢性缺氧中促进铁死亡,二者存在功能交叉与双向调控。同时, HIF 与 Nrf2 并非简单线性调控关系,可随细胞类型、代谢状态及应激强度形成差异化信号网络,共同介导铁死亡的可塑性改变。目前相关研究多聚焦单一肿瘤或正常细胞,缺乏系统性对照分析,且实体瘤缺氧水平存在空间异质性,导致铁死亡敏感性区域差异显著,现有机制认知仍不完善。未来需系统对比肿瘤与正常细胞、不同缺氧时长的铁死亡调控特征,并结合空间组学技术解析组织原位铁死亡的时空规律,进一步明确 HIF 亚型的特异性功能及疾病转化价值。临床转化方面,实体瘤缺氧介导的铁死亡抵抗提示,单一铁死亡诱导剂疗效有限,联合 HIF 抑制剂、铁蛋白自噬靶向干预是可行优化策略;而 IRI 等缺氧相关疾病中,靶向 HIF-2 α 及铁死亡通路可有效缓解组织损伤。深入阐明缺氧调控铁死亡的背景依赖性机制,可为缺氧相关疾病的精准靶向治疗提供重要理论依据。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查阅和论文撰写:高佳诚;论文修改、审阅和经费支持:双卫兵

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

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.
- 2 Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424–442.
- 3 Chen G, Wu K, Li H, et al. Role of hypoxia in the tumor microenvironment and targeted therapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 961637.
- 4 Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(9): 573–587.
- 5 Liu XQ, Shi MZ, Bai YT, et al. Hypoxia and ferroptosis[J]. *Cell Signal*, 2024, 122: 111328.
- 6 Li K, Fan C, Chen J, et al. Role of oxidative stress-induced ferroptosis in cancer therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(10): e18399.

- 7 Frazer DM, Anderson GJ. The regulation of iron transport[J]. *Biofactors*, 2014, 40(2): 206–214.
- 8 Mayle KM, Le AM, Kamei DT. The intracellular trafficking pathway of transferrin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(3): 264–281.
- 9 Yin S, Li Z, Ou WB. Ferroptosis: mechanisms, comparison with cuproptosis and emerging horizons in therapeutics[J]. *Oncol Res*, 2025, 34(1): 8.
- 10 Xu H, Lu J, Tang X, et al. Traditional Chinese medicine and ferroptosis in intracerebral hemorrhage: a potential therapeutic approach[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 4789–4808.
- 11 Vogt ACS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On iron metabolism and its regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4591.
- 12 Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215–2227.
- 13 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91–98.
- 14 Maheshwari S. Ferroptosis signaling pathways: Alzheimer's disease [J]. *Horm Metab Res*, 2023, 55(12): 819–826.
- 15 Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1077–1087.
- 16 Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302–309.
- 17 Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(12): 1137–1147.
- 18 Xue Q, Yan D, Chen X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 1982–1996.
- 19 Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282.
- 20 Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693–698.
- 21 Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/ tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41–53.
- 22 Soula M, Weber RA, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351–1360.
- 23 Lee SH, Golinska M, Griffiths JR. HIF-1-independent mechanisms regulating metabolic adaptation in hypoxic cancer cells[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2371.
- 24 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine[J]. *Cell*, 2012, 148(3): 399–408.
- 25 Cowman SJ, Koh MY. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(1): 28–42.
- 26 Hu W, Cai Y, Cai D, et al. HIF-1 α alleviates ferroptosis in ulcerative colitis by regulation of GPX4[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 542.
- 27 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.
- 28 Yuan S, Wei C, Liu G, et al. Sorafenib attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis via HIF-1 α /SLC7A11 pathway[J]. *Cell Prolif*, 2021, 55(1): e13158.
- 29 Pan G, Xia Y, Hao M, et al. EZH2 suppresses IR-induced ferroptosis by forming a co-repressor complex with HIF-1 α to inhibit ACSL4: targeting EZH2 enhances radiosensitivity in KDM6A-deficient esophageal squamous carcinoma[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(6): 1026–1040.
- 30 Wang Y, Zhang M, Bi R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury[J]. *Redox Biol*, 2022, 51: 102262.
- 31 Yang L, Liu Q, Lu Q, et al. Scavenger receptor class B type I deficiency induces iron overload and ferroptosis in renal tubular epithelial cells via hypoxia-inducible factor-1 α /transferrin receptor 1 signaling pathway[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2024, 41(1–3): 56–73.
- 32 Sanguigno L, Guida N, Anzilotti S, et al. Stroke by inducing HDAC9-dependent deacetylation of HIF-1 and Sp1, promotes TfR1 transcription and GPX4 reduction, thus determining ferroptotic neuronal death[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2695–2710.
- 33 Xiong J, Nie M, Fu C, et al. Hypoxia enhances HIF1 α transcription activity by upregulating KDM4A and mediating H3K9me3, thus inducing ferroptosis resistance in cervical cancer cells[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1608806.
- 34 Zou Y, Palte MJ, Deik AA, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1617.
- 35 Wang C, Chu Q, Dong W, et al. Microbial metabolite deoxycholic acid-mediated ferroptosis exacerbates high-fat diet-induced colonic inflammation[J]. *Mol Metab*, 2024, 84: 101944.
- 36 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.
- 37 Schwantes A, Wickert A, Becker S, et al. Tumor associated macrophages transfer ceruloplasmin mRNA to fibrosarcoma cells and protect them from ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103093.
- 38 Jiang J, Zheng Z, Chen S, et al. Hypoxia inducible factor (HIF) 3 α prevents COPD by inhibiting alveolar epithelial cell ferroptosis via the HIF-3 α -GPx4 axis[J]. *Theranostics*, 2024, 14(14): 5512–5527.
- 39 Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 180–183.
- 40 Yang S, Lian G. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 467(1–2): 1–12.
- 41 Cheung EC, Vousden KH. The role of ROS in tumour development and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(5): 280–297.
- 42 Bae T, Hallis SP, Kwak MK. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(3): 501–514.
- 43 Baird L, Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(13): e00099–20.
- 44 Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173–184.
- 45 Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721–733.
- 46 Machado SE, Spangler D, Stacks DA, et al. Counteraction of myocardial ferritin heavy chain deficiency by heme oxygenase-1[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8300.
- 47 Zhang DD. Thirty years of NRF2: advances and therapeutic challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(6): 421–444.
- 48 Bi Z, Zhang Q, Fu Y, et al. Nrf2 and HIF1 α converge to arsenic-induced metabolic reprogramming and the formation of the cancer stem-like cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4134–4149.

- 49 Zheng J, Kim SJ, Saeidi S, et al. Overactivated NRF2 induces pseudohypoxia in hepatocellular carcinoma by stabilizing HIF-1 α [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 194: 347–356.
- 50 Sullivan LB, Garcia-Martinez E, Nguyen H, et al. The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS dependent signaling[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(2): 236–248.
- 51 Early JO, Menon D, Wyse CA, et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1 β in macrophages via NRF2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(36): E8460–E8468.
- 52 Liao C, Hu L, Zhang Q. Von Hippel-Lindau protein signalling in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Urol*, 2024, 21(11): 662–675.
- 53 Deng Q, Ji Y, Liu J, et al. Lipid reprogramming and ferroptosis crosstalk in clear cell renal cell carcinoma: metabolic vulnerabilities and therapeutic targeting[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 236.
- 54 Li D, Zhang M, Liu J, et al. Potential therapies for HCC involving targeting the ferroptosis pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(4): 1446–1465.
- 55 Yousef EH, El Gayar AM, El-Magd NFA. Insights into Sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: mechanisms and therapeutic aspects[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 212: 104765.
- 56 Wang F, Wang L, Bai Y. Research progress of ferroptosis in cervical cancer treatment[J]. *Ann Med*, 2026, 58(1): 2611208.
- 57 Tang S, Chen L. The recent advancements of ferroptosis of gynecological cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 351.
- 58 Li W, Liao Y, Chen J, et al. Ischemia-reperfusion injury: a roadmap to precision therapies[J]. *Mol Aspects Med*, 2025, 104: 101382.
- 59 Xiang Q, Yi X, Zhu XH, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(3): 219–234.
- 60 Liu X, Xie C, Wang Y, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cerebral ischemia reperfusion injury[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(8): 1965–1979.
- 61 Chen Y, Yang L. Cellular senescence in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(15): 1794–1806.
- 62 Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 12.
- 63 Long D, Mao C, Huang Y, et al. Ferroptosis in ulcerative colitis: potential mechanisms and promising therapeutic targets[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116722.
- 64 He DL, Fan YG, Wang ZY. Energy crisis links to autophagy and ferroptosis in Alzheimer's disease: current evidence and future avenues[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2023, 21(1): 67–86.
- 65 Wang ZL, Yuan L, Li W, et al. Ferroptosis in Parkinson's disease: glia-neuron crosstalk[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(4): 258–269.
- 66 Yang Y, Nawabi AQ, Yao Y, et al. Ferroptosis of smooth muscle cells in vascular diseases: from basic principles to clinical translation[J]. *Cell Death Discov*, 2026, 12(1): 140.
- 67 Zhang Y, Qian T, Jiang W, et al. Integrated bioinformatics identifies ferroptosis biomarkers and therapeutic targets in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 25187.

收稿日期: 2026 年 03 月 22 日 修回日期: 2026 年 07 月 08 日
本文编辑: 杨室淞 曹 越

引用本文: 高佳诚, 双卫兵. 铁死亡在缺氧相关疾病中的研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(8): 926–934. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603137.
Gao JC, Shuang WB. Research progress on ferroptosis in hypoxia-related diseases[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(8): 926–934. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603137.