

铁死亡在眼底疾病中的研究进展

李娟英^{1,2}, 张文芳¹

引用:李娟英,张文芳. 铁死亡在眼底疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(5):767-771.

作者单位:¹(730000) 中国甘肃省兰州市,兰州大学第二临床医学院;²(730030) 中国甘肃省兰州市中医医院眼科

作者简介:李娟英,在读硕士研究生,副主任医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:张文芳,毕业于北京大学,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼底病. Zhwenf888@163.com

收稿日期:2023-10-08 修回日期:2024-03-22

摘要

铁死亡是一种独特的细胞死亡方式,是铁依赖性的新型细胞程序性死亡,以细胞内胞质和脂质的活性氧堆积为主要特征。铁死亡在很多眼底疾病的发病机制中发挥重要作用,如视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜膜病变、视网膜脱离、视网膜母细胞瘤等疾病,使用铁死亡相关抑制剂或激活剂可调节疾病进程,为眼科疾病的研究、预防及治疗提供新的思路。

关键词:铁死亡;眼底疾病;发病机制;研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.20

Research progress of ferroptosis in ocular fundus diseases

Li Juanying^{1,2}, Zhang Wenfang¹

¹Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Lanzhou Chinese Medicine Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhang Wenfang. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. Zhwenf888@163.com

Received:2023-10-08 Accepted:2024-03-22

Abstract

• Ferroptosis is a unique and new mode of cell death, which is driven by iron-dependent lipid peroxidation and mainly characterized by the accumulation of reactive oxygen species in cytoplasm and lipids. Ferroptosis plays an important role in the pathogenesis of many ocular fundus diseases, such as retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal detachment, retinoblastoma and so on. The use of ferroptosis-related inhibitors or activators can regulate the course of the disease and provide new ideas for the

research, prevention and treatment of ophthalmic diseases.

• **KEYWORDS:**ferroptosis; fundus disease; pathogenesis; research progress

Citation:Li JY, Zhang WF. Research progress of ferroptosis in ocular fundus diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(5):767-771.

0 引言

2012年Dr. Brent R Stockwell提出了铁死亡(ferroptosis)这一概念,它是一种可调控的铁依赖性脂质过氧化、活性氧自由基大量累积(reactive oxygen species, ROS)所致的细胞死亡形式。因为其可调控性的特点,成为近年来各个领域的研究热点,在肿瘤、自身免疫病、发育和衰老、神经退行性疾病、传染性疾病中得到了广泛研究^[1]。在眼科疾病方面,近年来有研究表明很多致盲性眼科疾病如青光眼、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)和视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)^[2]、糖尿病视网膜膜病变(diabetic retinopathy, DR)^[3]的发生发展与铁死亡相关。本文就铁死亡在眼底疾病中的相关研究进展进行综述。

1 铁死亡的分子机制

1.1 铁死亡的特点 铁死亡与细胞凋亡、坏死和自噬不管在形态学、生物化学、还是在遗传学上均不同^[4],它是细胞代谢机制中氨基酸和脂质代谢机制、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的调控、铁的调节为基础,并在这三个领域的生物学交叉处^[1]。铁在细胞膜外以 Fe^{3+} 存在,在细胞膜上和转铁蛋白(transferrin, TRF, Tf)结合进入细胞后,被二价金属转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)转换成 Fe^{2+} 在细胞内参与各种细胞代谢活动^[5]。除此之外, Fe^{2+} 以三种方式贮存:进入细胞自由铁池、与铁蛋白结合、通过铁的自噬被膜铁转运蛋白(recombinant ferroportin, FPN)排出细胞外。当细胞内游离的 Fe^{2+} 数量超载时,就会和过氧化氢结合发生芬顿反应形成羟基自由基^[5],羟基自由基和脂质反应形成ROS,ROS大量堆积形成细胞破裂死亡,即铁死亡。铁死亡发生后,线粒体嵴减少、消失,膜密度增加,细胞外膜以及胞膜破裂,继而出现线粒体萎缩、胞核固缩。在这一过程中,游离铁增加、脂质过氧化、质膜不稳定、蛋白质稳定性被破坏、蛋白质骨架重新排列,呈现明显的“气球”表型细胞^[6]。这种由铁离子介导细胞的氧化还原失衡导致的细胞调节性死亡是由多种信号通路参与的,其中大多数信号通路主要通过影响谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的活性来实现^[2]。近年来,也发现了不依赖GPX4的其他一些通路。

1.2 铁死亡的调控

1.2.1 GPX4 相关的通路 依赖 GPX4 的铁死亡通路也称为经典的铁死亡通路。该通路中,胱氨酸通过胱氨酸-谷氨酸反向转运体 (System-xc) 进入细胞,在胱氨酸还原途径中还原生成半胱氨酸,促进谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 生成。GSH 是一种强效的还原剂,作为 GPX4 的辅因子在细胞内促进磷脂氢过氧化物 (PLOOHs) 还原为其相应的醇 (PLOHs),执行铁死亡的发生。目前研究发现与 GPX4 相关的通路有:谷氨酸途径、甲羟戊酸途径、硒代半胱氨酸途径、甲硫氨酸途径,以上途径中均通过调节 GPX4 发挥作用。铁死亡的诱导剂中,一类通过抑制 System-xc 阻止胱氨酸的摄取,另一类通过抑制 GPX4。同时,通过消耗 GSH、辅酶 Q10 (CoQ10)、微量元素 Se 这三种底物进而降低 GSH 水平,提高细胞对铁死亡的敏感性^[1]。Erastin 与柳氮磺胺吡啶、谷氨酸盐等通过谷氨酸-胱氨酸反向转运体/还原型谷胱甘肽, GSH/GPX4 轴诱导细胞发生铁死亡,但其具体机制仍有待研究^[3]。Shimada 等^[7]在对 56 种半胱天冬酶非依赖性致死化合物的检查中通过优化分子骨架的周围结构,最终产生了一种选择性诱导铁死亡而不激活坏死的化合物发现了 Ferroptosis-Inducer-56 (FIN56),它不仅可以通过诱导 GPX4 的降解,还可以通过甲羟戊酸途径起作用。即通过消耗 CoQ10 来提高细胞对铁死亡的敏感性,是铁死亡的特异性诱导剂。此外,伴侣介导的溶酶体相关膜蛋白通过自噬会诱导 GPX4 的降解,分子伴侣介导的自噬 (chaperone mediated autophagy, CMA) 的抑制稳定了 GPX4 并减少了铁死亡。这成为了另一种控制 GPX4 降解的机制,参与对铁死亡的敏感性调节^[8]。

1.2.2 不依赖于 GPX4 的通路 目前,已经发现的不依赖 GPX4 铁死亡抑制系统有三种,它们分别为铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)/CoQ10、二氢乳清酸脱氢酶 (recombinant dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 和肌酐-磷酸环化水解酶 1 (guanosine triphosphate cyclohydrolase 1, GCH1)/四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4)¹ 介导。CoQ10 存在于细胞的线粒体和细胞膜之中,在铁死亡中作为防止驱动脂质过氧化的内源性机制与 GPX4 平行作用,抑制铁死亡^[9]。这一发现是使用合成致死的 CRISPR-Cas9 筛选,将 FSP1 鉴定为有效的铁死亡抑制性因子,实验中募集到质膜中的 FSP1 作为氧化还原酶起作用,降低 CoQ10,从而作为亲脂性自由基捕获抗氧化剂,阻止了脂质过氧化物的增加^[9]。由此可见, FSP1-CoQ10-NADPH 通路作为独立的平行系统,对铁死亡的抑制是由泛醌还原形式泛醇捕获介导脂质过氧化的脂质过氧自由基,而 FSP1 催化 CoQ10 的再生通过使用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 还原 CoQ 清除脂质过氧化中间体导致 CoQ10 被氧化以触发铁死亡^[10]。在哺乳动物细胞中,细胞溶质磷酸酶 MESH1 的过表达会耗尽 NADPH,增加细胞对铁死亡的敏感性^[11]。DHODH 作为铁死亡的线粒体抑制因子,亦是通过将泛醌还原为泛醇来实现^[12]。而 GCH1 抑制下生物合成的 BH4 则除了类似于 CoQ10 为了防止脂质过氧化外^[13-14],还可以引起 GCH1 的细胞脂质膜重塑,选择性地阻止多不饱和脂肪酸链 (PUFA-PL) 消耗来抑制铁死亡^[15]。

1.2.3 铁代谢 在铁的自我调节中,铁自噬主要负责铁的释放和回收^[16],也被认为是调节细胞对铁死亡易感性的主要靶标^[6]。当铁蛋白降解增加或表达被抑制时,细胞内的自由铁池增加,铁死亡的敏感性提高^[17-18]。铁螯合剂、铁抑制素及其衍生物通过减少细胞内的游离铁来对抗铁死亡,降低铁死亡敏感性^[19-21]。而热休克蛋白 $\beta-1$ (heat shock protein $\beta-1$, HSP $\beta-1$)、核因子 E2 相关因子 2 (NRF2) 等则通过抑制转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor protein1, TFR1) 表达后改变铁代谢进程,从而调节铁死亡^[22-23]。

目前已报道的通过直接或间接靶向铁代谢和脂质过氧化来调节铁死亡的几种分子包括: GPX4、HSP $\beta-1$ 和 NRF2、NADPH 氧化酶 (NOX)、p53 和 SLC7A11、VDAC2/3^[24]。其中, GPX4、HSP $\beta-1$ 和 NRF2 分别通过限制 ROS 产生和减少细胞铁摄取作为铁死亡的负调节因子, NADPH 氧化酶通过促进 ROS 产生^[24] 成为正调节因子。除了经典的调控机制外, P53 途径、活化转录因子 (ATF) 3/4 途径、Beclin 1 (BECN1) 通路和一些非编码 RNA 也相继被发现^[16]。其中, p53 (特别是乙酰化缺陷突变体 p53) 介导了典型和非典型铁死亡通路,通过翻译后修饰、单核苷酸多态性、非编码 RNA 和营养因子等多种方式调节铁死亡的敏感性,是铁死亡的正调节因子^[19]。最近发现的双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA) 则促进 ROS 的产生,在体内引起显著的肿瘤抑制^[25]。

2 铁死亡在眼底疾病中的研究

铁死亡在近年来的研究中涉及各个领域,包括动物学、植物学及人类疾病等。临床主要应运在神经退行性疾病、器官损伤、发育和衰老、传染性疾病、自身免疫病、肿瘤等的研究,眼科涉及的目前有角膜疾病、青光眼、ARMD、DR、RB、RP、视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 等。以下将铁死亡在眼底疾病中的研究简单综述。

2.1 ARMD ARMD 是视网膜退行性病变,以中心视力下降和视物变形为主要症状。ARMD 分为干性 ARMD 和湿性 ARMD 两类。随着抗血管内皮生长因子 (antivascular endothelial growth factor, VEGF) 靶向药物的应用,湿性 ARMD 得到了很好的治疗。但对于干性 ARMD 的治疗尚无特效药物。视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞的功能障碍和细胞死亡是晚期干性 (萎缩性) ARMD 的标志^[26]。以往的研究发现,在干性 ARMD 中,干扰素- γ (IFN- γ) 水平、LCN2 (脂质运载蛋白 2) 均升高, IFN- γ 诱导人视网膜色素上皮细胞 (ARPE-19) 通过经典的铁死亡通路引发细胞死亡^[27],而 RPE 细胞中 LCN2 与 Autophagy-related 4B (ATG4B) 结合形成 LCN2-ATG4B-LC3-II 复合物,调节 ATG4B 活性,使铁自噬降低,激活铁死亡^[28]。在干性 ARMD 患者的房水中铁的含量是正常人群的 2 倍以上^[29], ARMD 的发生与年龄具有相关性,而视网膜铁含量亦随着年龄的增长而增加,同一患者,患 ARMD 的眼视网膜铁含量升高,而未患病的对侧眼铁水平正常^[30],由此我们可以猜测,随着年龄的增长,视网膜的铁含量增加,富集的铁诱导生成的氧自由基参与 ARMD 中 RPE 细胞的衰老、死亡及随后的光感受器死亡。在这一过程中, GSH 可以防止这一氧化损伤。铁螯合剂 DFO 以及自噬抑制剂 Baf-A1 (75 nmol/L) 和 3-MA (10 mmol/L)

的运用可以预防 GSH 耗竭,降低铁死亡、自噬和减少应激诱导的人 RPE 细胞过早衰老和细胞死亡^[31]。银杏叶提取物(ginkgo biloba extract, GBE)通过激活 Nrf2 介导的抗氧化防御来保护 RPE 细胞免受 t-BHP 诱导的铁死亡^[32]。

过度光照(light excessive, LE)是除衰老外 ARMD 发生的另一高危因素。光照显著降低了光感受器细胞的活力并诱导了促铁死亡的变化,包括铁积累、线粒体收缩、谷胱甘肽消耗、丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)增加以及 SLC7A11 和 GPX4 的蛋白表达降低,而铁抑素-1 减轻了光照对铁死亡的影响,缓解光感受器萎缩和铁死亡,抑制了神经炎症和防止光照对视网膜结构和功能的影响^[20, 33]。这些发现为利用铁死亡预防包括 ARMD 在内的视网膜变性类疾病的治疗提供了新的思路。

2.2 RP RP 是以夜盲症、进行性视野缺损、中心视力下降和色觉异常为主要症状的一类遗传性和非营养性视网膜退行性疾病^[34]。其发病机制尚不明确,病理学标志为感光细胞的损伤。研究者在评估小鼠视网膜变性过程中铁代谢相关基因、铁水平和氧化损伤的表达时发现,快速进展的视网膜变性的 rd10 小鼠中,转铁蛋白、铜蓝蛋白、铁蛋白和转铁蛋白受体的表达增加,总视网膜铁和铁蛋白结合铁的水平增加,视网膜中脂质过氧化标志物 4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxyl-2-nonenal, 4-HNE)的水平也显著升高。这些结果表明铁过载与视网膜损伤有关^[35],而铁死亡与碘酸钠诱导的 ARPE-19 细胞死亡有关则证明铁死亡与 RP 有关^[36]。之后的 RP 模型研究中证实,锌去铁胺^[37]、铁螯合药物^[38](VK28 和 VAR10303)、铁螯合剂去铁酮^[39]、去铁胺或铁抑素-1 两种铁死亡抑制剂^[40-41]均可以减缓感光细胞铁死亡,保护光感受器的退化,为铁稳态是否可以作为治疗干预的靶标提供了新的依据。

2.3 DR DR 是全球工作年龄人群失明的主要原因之一^[42]。DR 的血管病理改变有内皮细胞死亡、毛细血管膜增厚、血管通透性增、视网膜组织缺血、毛细血管渗漏及释放各种血管活性物质,导致新生血管形成^[43],DR 的细胞和分子机制很复杂,细胞的焦亡、坏死性凋亡和铁死亡这三种新型调节细胞死亡均有参与^[44]。RPE 细胞和视网膜毛细血管内皮细胞(retinal microvascular endothelial cells, RCEC)功能障碍导致了糖尿病视网膜损伤。与铁死亡相关的研究中发现,高葡萄糖(high glucose, HG)环境中,RPE 细胞中硫氧还原蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)上调, TXNIP 上调和抗氧化蛋白(SOD1, Trx1)将导致氧化型谷胱甘肽的产生和 GSH 的消耗,通过经典的 GPX4 通路诱发 RPE 细胞铁死亡^[42],有研究表明,在 HG 处理的 ARPE-19 细胞中,环状 RNA-PSNE1(circ-PSNE1)增加^[45],miR-200b-3p、miR-138-5p、miR-338-3p、microRNA-7-5p(miR-7-5p)上调。circ-PSNE1 通过 miR-200b-3p/CFL2 轴诱导 ARPE19 细胞的铁死亡,同时,miR-138-5p 上调, Sirt1/Nrf2 活性和抗氧化表达降低,诱导 RPE 细胞铁死亡^[46]。miR-338-3p 靶向作用 SLC1A5 的 3'非翻译区域(3'UTR)进行抑制和降解,通过 miR-338-3p/ASCT2(SLC1A5)轴诱导铁死亡^[47]。长链非编码 RNA(lncRNA)在调节铁死亡中,锌指结构翻译转录本 1 可通过与 microRNA-7-5p(miR-7-5p)竞争性结合

并调节其下游分子酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)的表达来驱动铁死亡^[48]。除了 RPE 细胞变化外,RCEC 功能障碍也会导致糖尿病视网膜损伤。HG 以时间或剂量依赖性方式显著上调人视网膜毛细血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRCECS)中 TRIM46 蛋白表达^[49],TRIM46 通过促进 IκBα 泛素化,激活 NF-κB 信号通路,加速铁死亡,加重 HRCECS 的 HG 诱导的高通透性和炎症反应^[50]。

随着铁死亡在 DR 研究中的深入,铁死亡抑制剂铁抑素-1、去铁胺、利普他汀-1^[51]、及一些中草药提取物如白藜芦醇、吉马酮、槲皮素、隐绿原酸^[52]、黄芪甲苷-IV^[46]等成为通过抑制铁死亡治疗糖尿病及其并发症的研究热点,铁死亡新靶点的不断确定,成为了 DR 治疗的有效药物研发的新希望。

2.4 RB RB 是儿童最常见的一种眼内原发性恶性肿瘤,以白瞳症和斜视为首发症状。p53 基因突变和 RB1 基因缺失是发病的重要原因。研究表明,来自 p53 肿瘤抑制通路内的多个点影响铁死亡敏感性。p53 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)介导的细胞周期抑制剂 RB 蛋白磷酸化,磷酸化的 RB 释放 E2F 转录因子蛋白,这些蛋白可反激活细胞周期促进基因。p53 水平升高,RB 基因的缺失增强了铁死亡^[53]。在 RB 的治疗中研究者发现,卡铂长期治疗 RB 后出现获得性多重耐药性(multi drug resistance, MDR),而诱导自噬依赖性铁死亡可以消除人视网膜母细胞瘤细胞耐药性。这一过程是通过衣康酸衍生物诱导自噬介导的铁死亡增加,降解细胞凋亡效应半胱天冬酶,从而恢复抗癌药物卡铂、依托泊苷和长春新碱的活性^[54]。此外,在晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗中,HCC 细胞的 RB 蛋白在索拉非尼环境中促进了铁死亡的发生,加速了癌细胞的氧化性坏死^[55]。通过这些研究,我们可以发现通过对铁死亡发生的调控,可以有效降低甚至消除细胞对抗癌药物的耐药性,加速癌细胞的死亡,从而有效的治疗 RB。由此可以推测铁死亡或将成为视网膜母细胞瘤的治疗的新方向。

2.5 RD RD 即视网膜神经上皮层和色素上皮层的脱离。RD 患者视功能恢复的影响因素一直备受关注,视网膜感光细胞(photoreceptor, PR)损伤与 RD 后视功能损伤密切相关。一项研究发现,RD 患者的玻璃体、视网膜下液中铁离子水平、总铁结合力随着网脱时间的延长增高,在 RD 人组织切片中也发现在视网膜脱离区视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)铁离子的堆积。同一实验中,研究者发现,转铁蛋白阻止了小鼠和大鼠 RD 模型中 RPE 中铁的积聚,PR 细胞的核固缩,有效的保护了 PR 细胞死亡^[56]。这表明铁至少部分介导 RD 期间 PR 损伤,铁螯合剂的使用可以减少这一损伤,在 RD 发生后给予适量的铁螯合剂从而减少 PR 的损伤,提高术后视力,这或许为 RD 的预后提供另一个新的研究方向。

2.6 Stargardt 病 铁死亡是视网膜病中光感受器细胞死亡的重要途径之一,常染色体隐性遗传性 Stargardt 病(STGD1)中。与 ARMD 类似,当过量的神经视网膜全反式视网膜(all-trans-retinal, atRAL)在感光细胞中蓄积,将促进 ROS 的过度产生,触发细胞铁死亡。GSH 补充剂、抑

制 Fe^{2+} 通过甲磺酸去铁胺 (deferoxamine, DFO) 或脂质过氧化与铁抑素-1 可以保护光感受细胞免受 atRAL 引起的铁死亡, 作为预防 STGD1 的新靶点^[20]。所以, 铁死亡可能成为研究预防 STGD1 的新方向。

3 展望

近年来, 铁死亡的研究成为了新的热点, 且在众多疾病中取得了突破。通过调控 Fe^{2+} 、相关通路蛋白的表达来调控铁死亡, 抑制铁积累、增加抗氧化剂水平并减少脂质过氧化等手段抑制铁死亡的发生, 寻找潜在的相关治疗靶点, 从而预防治疗相关眼底疾病, 包括 ARMD、RP 等。虽然目前很多发病机制与铁死亡之间的分子机制仍不清晰, 治疗及预后不明确, 但是为眼底很多疾病中的研究提供了新的方向, 明确各眼底病发病机制中的信号通路、寻找特异性治疗靶点, 研发相关治疗药物将为临床治疗带来新的思路和方案。

参考文献

[1] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, 2022, 185(14):2401-2421.

[2] 樊倩, 张伟, 李严为, 等. 铁死亡在致盲性眼病中的相关研究进展. *医学综述*, 2022, 28(14):2728-2732.

[3] 武攸, 吴仪伟, 张珂承, 等. 铁死亡与糖尿病及其并发症的研究进展. *医学综述*, 2022, 28(12):2448-2452.

[4] Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 844:201-225.

[5] Bertrand RL. Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events. *Med Hypotheses*, 2017, 101:69-74.

[6] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.

[7] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7):497-503.

[8] Wu ZM, Geng Y, Lu XJ, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8):2996-3005.

[9] Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 2019, 575(7784):688-692.

[10] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*, 2019, 575(7784):693-698.

[11] Ding CKC, Rose J, Sun TA, et al. MESH1 is a cytosolic NADPH phosphatase that regulates ferroptosis. *Nat Metab*, 2020, 2(3):270-277.

[12] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*, 2021, 593(7860):586-590.

[13] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1):41-53.

[14] Soula M, Weber RA, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12):1351-1360.

[15] Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2):135-147.

[16] Mancias JD, Wang XX, Gygi SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature*,

2014, 509(7498):105-109.

[17] Kagan VE, Mao GW, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):81-90.

[18] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*, 2008, 15(3):234-245.

[19] Song XH, Long DX. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*, 2020, 14:267.

[20] Tang WY, Guo JL, Liu W, et al. Ferrostatin-1 attenuates ferroptosis and protects the retina against light-induced retinal degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 548:27-34.

[21] Bruni A, Pepper AR, Pawlick RL, et al. Ferroptosis-inducing agents compromise *in vitro* human islet viability and function. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):595.

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

[23] Sun XF, Ou ZH, Chen RC, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2015, 63(1):173-184.

[24] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3):369-379.

[25] Shen M, Guo M, Li YJ, et al. m6A methylation is required for dihydroartemisinin to alleviate liver fibrosis by inducing ferroptosis in hepatic stellate cells. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182:246-259.

[26] Totsuka K, Ueta T, Uchida T, et al. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*, 2019, 181:316-324.

[27] 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(7):1968-1983.

[28] 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 ARMD. *Autophagy*, 2023, 19(1):92-111.

[29] Tang JH, Zhuo YH, Li YQ. Effects of iron and zinc on mitochondria: potential mechanisms of glaucomatous injury. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:720288.

[30] Hahn P, Ying GS, Beard J, et al. Iron levels in human retina: sex difference and increase with age. *Neuro Report*, 2006, 17(17):1803-1806.

[31] Sun Y, Zheng YF, Wang CX, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7):753.

[32] Li Y, Zhu X, Wang K, et al. Ginkgo biloba extracts (GBE) protect human RPE cells from t-BHP-induced oxidative stress and necrosis by activating the Nrf2-mediated antioxidant defence. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(1):105-116.

[33] Chen C, Chen JM, Wang Y, et al. Ferroptosis drives photoreceptor degeneration in mice with defects in all-trans-retinal clearance. *J Biol Chem*, 2021, 296:100187.

[34] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*, 2006, 368(9549):1795-1809.

[35] Deleon E, Lederman M, Berenstein E, et al. Alteration in iron metabolism during retinal degeneration in rd10 mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(3):1360.

[36] Yang M, So KF, Lam WC, et al. Cell ferroptosis: new mechanism and new hope for retinitis pigmentosa. *Cells*, 2021, 10(8):2153.

- [37] Obolensky A, Berenshtein E, Lederman M, et al. Zinc – desferrioxamine attenuates retinal degeneration in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Free Radic Biol Med*, 2011,51(8):1482–1491.
- [38] Wang K, Peng B, Xiao J, et al. Iron – chelating drugs enhance cone photoreceptor survival in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(12):5287–5297.
- [39] Song DL, Song Y, Hadziahmetovic M, et al. Systemic administration of the iron chelator deferiprone protects against light – induced photoreceptor degeneration in the mouse retina. *Free Radic Biol Med*, 2012,53(1):64–71.
- [40] Liu BH, Wang WY, Shah A, et al. Sodium iodate induces ferroptosis in human retinal pigment epithelium ARPE – 19 cells. *Cell Death Dis*, 2021,12(3):230.
- [41] Tang ZM, Ju YH, Dai XC, et al. HO – 1 – mediated ferroptosis as a target for protection against retinal pigment epithelium degeneration. *Redox Biol*, 2021,43:101971.
- [42] Pukhrambam Singh L, Yumnamcha T, Devi TS. “mitophagy, ferritinophagy and ferroptosis in retinal pigment epithelial cells under high glucose conditions: implications for diabetic retinopathy and age – related retinal diseases”. *JOJ Ophthalmol*, 2021,8(5):77–85.
- [43] Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2016,2:16012.
- [44] Gao S, Zhang Y, Zhang MX. Targeting novel regulated cell death: pyroptosis, necroptosis, and ferroptosis in diabetic retinopathy. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:932886.
- [45] Zhu ZL, Duan P, Song HP, et al. Downregulation of Circular RNA PSEN1 ameliorates ferroptosis of the high glucose treated retinal pigment epithelial cells via miR – 200b – 3p/cofilin – 2 axis. *Bioengineered*, 2021,12(2):12555–12567.
- [46] Tang XY, Li XY, Zhang DY, et al. Astragaloside – IV alleviates high glucose – induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by disrupting the expression of miR – 138 – 5p/Sirt1/Nrf2. *Bioengineered*, 2022,13(4):8240–8254.
- [47] Zhou J, Sun CY, Dong X, et al. A novel miR – 338 – 3p/SLC1A5 axis reprograms retinal pigment epithelium to increase its resistance to high glucose – induced cell ferroptosis. *J Mol Histol*, 2022,53(3):561–571.
- [48] Liu Y, Zhang ZY, Yang J, et al. lncRNA ZFAS1 positively facilitates endothelial ferroptosis via miR – 7 – 5p/ACSL4 axis in diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:9004738.
- [49] Zhang JF, Qiu QH, Wang HY, et al. TRIM46 contributes to high glucose – induced ferroptosis and cell growth inhibition in human retinal capillary endothelial cells by facilitating GPX4 ubiquitination. *Exp Cell Res*, 2021,407(2):112800.
- [50] Shen HQ, Gong QY, Zhang JT, et al. TRIM46 aggravated high glucose – induced hyper permeability and inflammatory response in human retinal capillary endothelial cells by promoting IκBα ubiquitination. *Eye Vis*, 2022,9(1):35.
- [51] Liu CY, 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.
- [52] Yang XD, Yang YY. Ferroptosis as a novel therapeutic target for diabetes and its complications. *Front Endocrinol*, 2022,13:853822.
- [53] Kuganesan N, Dlamini S, Tillekeratne LMV, et al. Tumor suppressor p53 promotes ferroptosis in oxidative stress conditions independent of modulation of ferroptosis by p21, CDKs, RB, and E2F. *J Biol Chem*, 2021,297(6):101365.
- [54] Liu K, Huang J, Liu J, et al. Induction of autophagy – dependent ferroptosis to eliminate drug – tolerant human retinoblastoma cells. *Cell Death Dis*, 2022,13(6):521.
- [55] Louandre C, Marcq I, Bouhhal H, et al. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2015,356(2):971–977.
- [56] Daruich A, Le Rouzic Q, Jonet L, et al. Iron is neurotoxic in retinal detachment and transferrin confers neuroprotection. *Sci Adv*, 2019,5(1):eaau9940.