

# 铁死亡在青光眼中的作用机制及研究进展

徐飞扬<sup>1,2</sup>, 徐帆<sup>2</sup>

引用: 徐飞扬, 徐帆. 铁死亡在青光眼中的作用机制及研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(10): 1592-1597.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.82060179, 82460207); 广西重点研发计划项目(No.桂科AB24010171); 广西卫健委自筹课题项目(No.Z20200830)

作者单位:<sup>1</sup>(541004)中国广西壮族自治区桂林市, 桂林医科大学; <sup>2</sup>(530021)中国广西壮族自治区南宁市, 广西医学科学院·广西壮族自治区人民医院

作者简介: 徐飞扬, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、眼表疾病、视觉训练。

通讯作者: 徐帆, 男, 眼科学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 致盲眼病防治。oph\_fan@163.com

收稿日期: 2025-02-19 修回日期: 2025-08-21

## 摘要

铁死亡是一种依赖铁离子的程序性细胞死亡方式, 其特征为脂质过氧化、氧化应激和铁代谢紊乱, 在青光眼的发病过程中具有重要作用。文章系统综述了铁死亡的基本机制、青光眼中的氧化应激与铁死亡、铁死亡与青光眼神经退行性变的关系、铁死亡在青光眼治疗中的潜在策略。研究发现, 铁死亡调控因子在缓解氧化损伤、维持细胞功能方面发挥着关键作用。然而其调控机制的复杂性不仅限制了对其作用的深入理解, 也阻碍了相关成果的临床转化。尽管铁死亡抑制剂在动物模型中表现出良好的视神经保护效应, 但其在临床应用中亦面临药物安全性和靶向特异性等问题。未来需开发更具靶向性、低毒性的干预策略, 以推动青光眼的个体化精准治疗。

关键词: 铁死亡; 青光眼; 氧化应激; 脂质过氧化; 视神经损伤

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.08

## Mechanisms and research progress of ferroptosis in glaucoma

Xu Feiyang<sup>1,2</sup>, Xu Fan<sup>2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82060179, 82460207); Guangxi Key Research and Development Program (No. GuiKeAB24010171); Guangxi Health Commission Self-Funded Project (No.Z20200830)

<sup>1</sup>Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Guangxi Academy of Medical Sciences; the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xu Fan. Guangxi Academy of Medical Sciences; the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. oph\_fan@163.com

Received: 2025-02-19 Accepted: 2025-08-21

## Abstract

• Ferroptosis, an iron-dependent form of programmed cell death characterized by lipid peroxidation, oxidative stress, and dysregulated iron metabolism, plays a significant role in the pathogenesis of glaucoma. This review systematically summarizes the fundamental mechanisms of ferroptosis, the involvement of oxidative stress and ferroptosis in glaucoma, the relationship between ferroptosis and glaucomatous neurodegeneration, and the potential therapeutic strategies targeting ferroptosis in glaucoma. Studies have shown that ferroptosis-regulating factors play a crucial role in mitigating oxidative damage and preserving cellular function. However, the complexity of their regulatory mechanisms not only hinders a comprehensive understanding of their roles but also impedes clinical translation. Although ferroptosis inhibitors have demonstrated promising neuroprotective effects in animal models, their clinical application remains challenged by issues such as drug safety and target specificity. Therefore, the development of more targeted and low-toxicity therapeutic strategies is essential to advance personalized and precise treatment for glaucoma.

• KEYWORDS: ferroptosis; glaucoma; oxidative stress; lipid peroxidation; optic nerve injury

Citation: Xu FY, Xu F. Mechanisms and research progress of ferroptosis in glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(10): 1592-1597.

## 0 引言

青光眼是全球范围内导致失明的主要原因, 据估计, 全球 40-80 岁的人群中患有青光眼的人约占 3.54%, 并且预计到 2040 年全球青光眼患者人数将增加至 1.118 亿<sup>[1-2]</sup>。青光眼的特征为视神经的逐步退化, 最终导致视神经纤维的丧失和不可逆的视力损害。当前的治疗策略主要通过降低眼内压(intraocular pressure, IOP)来延缓疾病的进展, 但即使成功控制 IOP, 许多患者仍会出现视神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的持续退化, 这表明 IOP 升高不是青光眼唯一的病理机制。最近的研究表明, 青光眼的发病机制是多因素协同作用的结果, 其中包

括氧化应激、兴奋性毒性、血流调节障碍以及免疫炎症反应等,这些因素共同损害视网膜和视神经,从而加速疾病进程<sup>[3-4]</sup>。氧化应激和铁代谢失调被认为是其发病的重要机制之一。近年来,铁死亡作为一种新兴的细胞死亡形式,其与氧化应激的交互作用已成为青光眼研究的新热点。进一步探讨铁死亡的分子机制及其在青光眼中的作用,不仅有助于揭示疾病的病理学基础,还为开发针对性的治疗策略提供了新思路。本综述将从铁死亡的基本机制出发,结合青光眼中的氧化应激及铁代谢特点,探讨其潜在的病理机制及治疗策略,为未来研究提供参考方向。

## 1 铁死亡的基本机制

### 1.1 铁死亡与氧化应激及脂质过氧化的定义

铁死亡是一种新型的细胞死亡形式,其特征在于细胞内铁的积累引发氧化还原失衡,进而通过脂质过氧化作用导致细胞损伤与死亡。氧化还原失衡是铁死亡的核心机制之一,铁离子通过催化反应生成大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而扰乱细胞内的氧化还原平衡,即氧化应激。ROS的过度积累可破坏细胞膜的脂质结构,尤其是细胞膜中的多不饱和脂肪酸与ROS反应生成脂质过氧化物,从而破坏细胞膜完整性并导致细胞死亡<sup>[5]</sup>,即脂质过氧化,其在铁死亡的过程中起到关键作用。此外,ROS还会损伤细胞的蛋白质和DNA<sup>[6]</sup>。因此,铁死亡不仅与铁的过量积累和ROS的生成密切相关,还与氧化应激、脂质过氧化的扩展密切相联,是一种铁依赖性、氧化还原失衡和脂质过氧化共同作用的细胞死亡形式<sup>[7]</sup>。

### 1.2 铁死亡主要分子机制

铁死亡是一种非凋亡性程序性细胞死亡方式,其核心机制由二价铁( $Fe^{2+}$ )催化的脂质过氧化反应主导<sup>[8-9]</sup>,伴随谷胱甘肽代谢失衡与抗氧化系统功能障碍。脂质过氧化是铁死亡的直接驱动过程,指多不饱和脂肪酸(PUFAs)与氧自由基反应生成脂质过氧化物,这些反应产物可破坏细胞膜结构,最终导致细胞不可逆死亡<sup>[10]</sup>。 $Fe^{2+}$ 在该过程中通过参与Fenton反应生成羟自由基( $\cdot OH$ ),引发氧化应激并加剧脂质过氧化反应,是铁死亡最关键的氧化剂之一<sup>[11]</sup>。这一过程与谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的功能密切相关<sup>[12]</sup>。GPX4可还原磷脂过氧化物(PLOOH)为磷脂醇(PLOH),是维持细胞膜完整性的关键还原酶,依赖谷胱甘肽(GSH)为辅酶。GPX4通过清除脂质过氧化物的积累有效抑制铁死亡的发生,一旦其活性丧失,脂质过氧化物得不到清除,将不可避免地推动铁死亡发生<sup>[13]</sup>。

抗氧化系统中的系统Xc<sup>-</sup>(SLC7A11/SLC3A2复合体)负责将胞外半胱氨酸转运入胞内用于GSH合成,是维持GPX4功能的上游机制之一。当系统Xc<sup>-</sup>被抑制时,GSH减少,GPX4功能受损,脂质氧化反应加剧<sup>[14]</sup>。GPX4和系统Xc<sup>-</sup>协同作用,共同调控细胞对铁死亡的耐受性<sup>[15-16]</sup>。此外,NRF2转录因子可调控多种抗氧化基因(如SLC7A11、GPX4及HO-1),缓解铁死亡风险<sup>[17]</sup>。而Jia等<sup>[18]</sup>进一步指出,ATF3作为应激反应转录因子,在调控铁死亡过程中发挥重要作用,其异常激活可通过削弱抗氧化系统而增强脂质过氧化和细胞损伤。

在铁代谢层面, $Fe^{3+}$ 是血浆中最主要的形式,由转铁蛋白(transferrin)运输进入细胞。细胞膜上的转铁蛋白受

体(TfR1)介导 $Fe^{3+}$ 进入胞内后,在内体中被还原为 $Fe^{2+}$ ,形成“游离铁池”(labile iron pool, LIP),为Fenton反应提供反应底物<sup>[19]</sup>。而铁蛋白(Ferritin)主要储存 $Fe^{3+}$ ,防止 $Fe^{2+}$ 过度累积所导致的氧化应激<sup>[20]</sup>。Ferritinophagy(一种由NCOA4介导的铁蛋白自噬)可降解铁蛋白,释放 $Fe^{3+}$ 并快速还原为 $Fe^{2+}$ 进入游离铁池,从而增强铁死亡风险。铁输出蛋白ferroportin(FPN1)通过将胞内 $Fe^{2+}$ 输出至胞外,维持细胞铁稳态,若其功能受损,细胞内 $Fe^{2+}$ 无法有效排出,同样会增加铁死亡风险<sup>[21-22]</sup>。研究还发现,LKB1-AMPK激活可通过抑制脂肪合成缓解 $Fe^{2+}$ 驱动的脂质过氧化反应,而GSK3β可通过降解NRF2增强 $Fe^{2+}$ 的氧化毒性<sup>[11]</sup>。

综上,铁死亡分子机制以 $Fe^{2+}$ 参与的脂质过氧化反应为中心,涉及铁代谢动态转化( $Fe^{3+} \leftrightarrow Fe^{2+}$ )、抗氧化系统障碍(GPX4失活、GSH耗竭)、系统Xc<sup>-</sup>功能抑制,以及铁蛋白与转铁蛋白调控失衡。上述机制相互交织,构成铁死亡的分子网络基础,为多种疾病治疗提供了精准干预靶点。

### 1.3 与其他细胞死亡方式的比较

铁死亡是一种依赖铁离子和脂质过氧化的细胞死亡方式,与传统的细胞死亡方式如凋亡和坏死相比,具有独特的机制和表现<sup>[23]</sup>。尽管它们最终导致细胞死亡,但在启动机制、细胞响应和生物学结果方面存在显著差异。铁死亡的主要特征是铁的积累引发脂质过氧化,通常由Fenton反应产生的自由基引起细胞膜损伤,从而诱导细胞死亡<sup>[24]</sup>。与铁死亡不同,凋亡是由内源性或外源性信号触发的有序细胞程序,主要通过半胱天冬酶途径实现,导致细胞膜保持完整性但细胞内容物有序降解<sup>[25]</sup>。而坏死则通常与细胞膜的破裂和细胞内容物泄漏相关,常伴随强烈的炎症反应<sup>[26]</sup>。

虽然铁死亡与坏死在细胞膜破裂和炎症反应方面具有相似性,但铁死亡由铁离子催化的氧化反应驱动,而坏死通常与能量耗竭相关。此外,铁死亡与凋亡之间也存在相互影响。例如,抑制铁死亡可以减缓凋亡过程的发生,而某些凋亡信号也可能促进铁死亡的激活<sup>[24]</sup>。在神经损伤中,铁死亡和凋亡常常并行发生,导致细胞死亡的复杂性增加<sup>[26]</sup>。研究表明,铁死亡不仅在机制上区别于凋亡和坏死,还可能通过相互作用在疾病进程中共同影响细胞命运。例如,在神经系统损伤中,铁死亡被认为是导致神经元死亡的重要机制,且与凋亡和坏死共同作用,造成严重的组织损伤<sup>[25]</sup>。

## 2 青光眼中的氧化应激与铁死亡

### 2.1 青光眼的病理学

青光眼是一种复杂的神经退行性疾病,其病理学特征主要表现为RGCs的损伤和视神经的损伤<sup>[27]</sup>。RGCs是视觉信息传递至大脑的关键神经元,在青光眼中,其轴突在视神经头部受到机械性压迫和缺血性损伤,导致轴浆运输受阻并最终引发细胞凋亡。此外,胶质细胞的反应性变化会进一步加剧RGCs的损伤,导致不可逆的神经功能退化<sup>[28]</sup>。IOP的升高被广泛认为是青光眼的主要危险因素之一。高IOP会增加视神经头部的机械压力,进而引发RGCs轴突的退行性改变。然而,即使在正常IOP水平下,RGCs仍可能受损,这提示血流灌注不足等非压力因素也在青光眼的病理过程中发挥了重要作用。

用<sup>[29]</sup>。此外,视神经的损伤是青光眼导致视力丧失的直接原因,其主要表现为视神经纤维的变薄和退行性病变。高 IOP 引起的机械压迫和缺血性损伤被认为是关键驱动因素,而胶质细胞的异常激活及相关炎症反应则进一步加剧了视神经的损害<sup>[2]</sup>。总之,青光眼的病理学机制是一个复杂的多因素过程,涉及 RGCs 的损伤、IOP 的异常调控以及视神经的结构和功能损害。深入了解这些机制对于开发有效的保护神经功能和减缓疾病进展的治疗策略至关重要。

**2.2 氧化应激在青光眼中的作用** 氧化应激在青光眼发病机制中具有重要作用,特别是在 IOP 引发的氧化损伤方面。IOP 升高会通过多种机制诱导 ROS 的过量生成,这些 ROS 可损伤 RGCs 和小梁网细胞,导致功能失调和细胞死亡。研究表明,氧化应激在青光眼进展中的关键作用表现在 ROS 通过损伤线粒体功能和诱导 DNA 损伤,导致 RGCs 的凋亡或坏死<sup>[30]</sup>。此外,ROS 还可以通过促进炎症因子的分泌,进一步加剧 RGCs 的损伤。在小梁网细胞中,氧化应激不仅会损害细胞的正常功能,还会通过诱导纤维化和胞外基质异常沉积,阻碍房水排出通道,进一步升高 IOP<sup>[31]</sup>。IOP 升高与氧化应激之间形成的恶性循环,是青光眼中视神经进行性损伤的重要驱动因素。此外,研究显示,NRF2-KEAP1-ARE 信号通路是调节抗氧化应激的重要机制,但在青光眼患者中,该通路通常被抑制,导致抗氧化能力下降,从而加剧 ROS 对细胞的破坏<sup>[32]</sup>。临床研究还表明,通过应用抗氧化剂,如维生素 E 或 C,以及激活核因子相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 活性的药物,可以在一定程度上缓解氧化应激对小梁网细胞和 RGCs 的损伤,减缓青光眼的进展<sup>[33]</sup>。而在 GLAST 基因敲除的小鼠模型中,由于谷氨酸摄取障碍,RGCs 经历了严重的氧化应激并激活铁死亡通路,最终导致显著的细胞损伤与功能丧失<sup>[34]</sup>。此外,Fang 等<sup>[35]</sup>研究发现,过量的氧化应激通过破坏细胞膜上的脂质,促进了铁死亡反应,并进一步加剧了 RGCs 的损伤。另一方面,Feng 等<sup>[36]</sup>在实验性眼压升高模型中进一步证实,外源性 H<sub>2</sub>S 处理可抑制 NOX2 介导的氧化应激,进而减少铁离子释放和脂质 ROS 积累,从而缓解 RGCs 损伤。这些研究共同说明,氧化应激在青光眼中既是铁死亡的触发因素,也在其执行过程中放大细胞毒性效应,是青光眼的核心病理机制之一,同时也是重要的治疗靶点。

### 3 铁死亡与青光眼神经退行性变的关系

**3.1 铁死亡与青光眼视神经损伤的联系** 近年来,铁死亡作为一种铁依赖性的细胞死亡机制,其与青光眼视神经损伤的密切联系已成为研究热点。铁死亡的主要特征是 ROS 积累、脂质过氧化和铁稳态失衡,这些机制在青光眼的病理过程中发挥了关键作用<sup>[3,37]</sup>。研究发现,铁死亡对 RGCs 的退化具有显著影响。RGCs 对氧化应激和铁稳态失衡高度敏感,而这正是铁死亡的两个核心诱因<sup>[37]</sup>。铁死亡不仅引发线粒体收缩和膜密度增加等细胞结构改变,还促进脂质 ROS 积累,导致 RGCs 的不可逆性死亡。例如,Zhu 等<sup>[37]</sup>系统性综述了铁死亡在青光眼中对 RGCs 的病理作用,并指出通过调控关键因子如 GPX4、xCT 系统和铁转运通路可显著减缓细胞死亡进程。另一项动物模型

研究中,Feng 等<sup>[38]</sup>在谷氨酸诱导的 RGCs 兴奋毒性模型中发现,p38 MAPK 信号通路上调促使铁死亡发生,抑制该通路可有效保护 RGCs 免于退化。此外,Fang 等<sup>[35]</sup>报道,GPX4 是调控 RGCs 铁死亡的关键分子,其通过抑制磷脂过氧化和调节干细胞分化,在高眼压环境下促进 RGCs 的存活和功能恢复。Wang 等<sup>[39]</sup>也指出,液体硅油刺激可通过 ROS/NOX4/Smad3 通路促进铁死亡,加剧 RGCs 功能障碍,这提示眼内干预材料亦可能影响 RGCs 命运。Xu 等<sup>[40]</sup>通过氧-葡萄糖剥夺模型揭示,RGCs 经历了严重的铁稳态紊乱和氧化应激,表现为线粒体损伤和自噬体的积累。通过调控关键因子  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 1,可以有效缓解这些损伤,从而显著减少 RGCs 的死亡。

进一步的研究表明,靶向铁死亡的治疗策略在延缓视网膜和视神经的神经退行性病变方面展现了显著潜力。例如,通过抑制脂质过氧化和 ROS 生成的铁死亡抑制剂在动物模型中已显示出保护作用<sup>[3]</sup>。在外周神经损伤模型中,研究发现铁死亡可以加重神经元的损伤,而通过使用铁螯合剂和铁死亡抑制剂可以显著减轻这种损伤,促进神经功能的恢复<sup>[41]</sup>。Shen 等<sup>[12]</sup>进一步揭示,在急性中枢神经系统损伤的研究中,抑制铁死亡的药物如铁死亡抑制素-1 (ferrostatin-1, Fer-1) 和脂质过氧化抑制素-1 (liproxstatin-1, Lip-1) 通过减少脂质过氧化和铁离子过载,显著改善了神经功能,展现出明显的神经保护作用。此外,Chen 等<sup>[42]</sup>的研究强调,通过调节铁死亡相关的分子途径(如 GPX4 和铁螯合),可以为视神经损伤提供新的治疗策略<sup>[37]</sup>。总之,铁死亡在青光眼视神经损伤中展现出多层次的病理作用,其具体机制的深入研究为开发新型治疗方法提供了关键方向,并且相关研究正在不断推进。

**3.2 铁死亡与青光眼小梁网细胞功能障碍的联系** 铁死亡与小梁网细胞 (trabecular meshwork cells, TMCs) 的功能障碍密切相关。小梁网 (TM) 是房水排出通路的主要组成部分,其功能受损直接导致 IOP 升高,是青光眼的重要发病基础。研究表明,TMCs 在高氧化应激和机械张力等病理状态下,易诱发铁死亡,从而加剧其凋亡和纤维化。Liu 等<sup>[43]</sup>报道机械敏感离子通道 Piezo1 在 TMCs 中表达上调,Piezo1 的激活引发 Ca<sup>2+</sup> 内流,进一步激活脂质过氧化和 ROS 积累,诱导铁死亡,最终导致房水排出障碍。类似地,Zhang 等<sup>[44]</sup>发现 TMCO1 通过 ERK1/2 信号通路促进 TMCs 铁死亡及细胞外基质 (ECM) 沉积,其过表达与小梁网组织纤维化密切相关。Yan 等<sup>[45]</sup>进一步使用过氧化氢叔丁酯 (tBHP) 诱导铁死亡模型,观察到 TMCs 损伤和功能丧失,并通过铁死亡抑制剂干预获得明显保护作用。此外,Wang 等<sup>[39]</sup>研究还发现,液体硅油通过激活 ROS/NOX4/Smad3 信号轴诱导 TMCs 铁死亡,提示临床术后干预材料亦可能参与小梁网功能障碍的发生。综上,铁死亡通过多信号途径介导 TMCs 结构与功能的破坏,是青光眼 IOP 失控的重要机制,调控铁死亡有望成为维持小梁网稳态和防治青光眼的新策略。

**3.3 铁死亡与不同类型的青光眼** 原发性青光眼分为开角型青光眼和闭角型青光眼。在开角型青光眼中,研究显示铁死亡通过脂质过氧化和 GPX4 失活直接介导 RGCs 损伤。氧化应激导致的铁稳态失调进一步加剧了 RGCs 的

退变,而GPX4的过表达或脂质过氧化抑制剂(如Fer-1)可有效缓解此类损伤<sup>[46]</sup>。在原发性闭角型青光眼中,铁死亡的作用更多与高眼压诱发的局部缺血再灌注损伤相关。局部缺氧状态促进了铁蛋白自噬和自由铁的释放,加速了脂质过氧化和RGCs死亡<sup>[43]</sup>。此外,在正常眼压青光眼中,氧化应激水平较低,但铁代谢异常(如铁过载和谷胱甘肽耗竭)仍然可能触发铁死亡。研究表明,铁死亡在正常眼压青光眼中的激活程度可能与患者遗传易感性或代谢状态有关,这提示在治疗中需要更为精细化的策略<sup>[37]</sup>。这些研究表明,不同类型青光眼的铁死亡机制具有显著异质性,为个性化治疗提供了理论依据。通过调控铁代谢及脂质过氧化,有望开发更高效的靶向治疗策略。

#### 4 铁死亡在青光眼治疗中的潜在策略

**4.1 铁死亡抑制剂以及针对铁代谢通路的治疗策略** 铁死亡作为一种铁依赖性的程序性细胞死亡形式,其抑制剂开发与铁代谢通路的调控已成为青光眼治疗研究的重要方向。在铁死亡抑制剂方面,Fer-1与Lip-1可通过减少脂质过氧化与ROS生成<sup>[47]</sup>,在青光眼模型中显著改善RGCs生存状态,具有神经保护作用<sup>[37]</sup>。同时,自由Fe<sup>2+</sup>的积累是诱发铁死亡的关键环节,铁螯合剂(如去铁胺Deferoxamine)可通过降低游离Fe<sup>2+</sup>水平有效缓解Fenton反应介导的氧化损伤,并减缓RGCs的退化<sup>[48-49]</sup>。在铁代谢调控方面,铁蛋白Ferritin(编码基因:FTH1)作为铁储存因子,其在青光眼中表达下调会降低铁贮存能力,从而增强铁毒性;而铁输出蛋白Ferroportin(编码基因:FPN1)表达下调则限制了Fe<sup>2+</sup>的外排,进一步加剧细胞内铁过载,促进铁死亡发生<sup>[50]</sup>。与此同时,GPX4和系统Xc<sup>-</sup>成员SLC7A11是关键铁死亡抑制因子,在青光眼模型中表达通常下调,导致抗氧化系统功能受限<sup>[51]</sup>。NRF2作为氧化应激应答的核心转录因子,可上调GPX4、FTH1和FPN1表达,对抗铁死亡;但在青光眼相关模型中,其激活程度不足,限制了内源性抗氧化与铁稳态调控<sup>[37,48]</sup>。另外,靶向NRF2/HO-1通路可通过上调FPN1表达、降低游离铁浓度,改善小梁网功能并缓解眼压升高,进一步增强RGCs的保护效果<sup>[52]</sup>。此外还有研究表明,线粒体自噬在抵抗铁死亡中发挥着重要作用<sup>[53]</sup>。并且由线粒体损伤引发的mtDNA释放可通过激活cGAS-STING通路抑制铁死亡<sup>[54]</sup>。这些对于线粒体与铁死亡的研究为后续开发铁死亡干预策略提供了新的思路。总之,铁死亡抑制剂与铁代谢通路的调控在青光眼治疗中展现出互补的治疗潜力,为开发综合性治疗方案提供了新的研究方向。

**4.2 临床前与临床研究的挑战及前景** 铁死亡抑制剂和铁代谢通路的调控已成为青光眼治疗的重要研究方向,在动物模型和体外实验中取得了显著进展。例如,铁死亡抑制剂Fer-1和Lip-1通过抑制脂质过氧化和ROS的生成在动物模型中有效减缓RGCs的损伤,表现出显著的视神经保护作用<sup>[37]</sup>。然而,这些药物在人体中的药代动力学和药效学特性尚不明确,其潜在毒副作用以及长期使用的安全性仍需进一步研究<sup>[46]</sup>。此外,铁代谢通路的干预策略也面临着临床转化的瓶颈。以去铁胺为代表的铁螯合剂虽可有效减少铁过载,但其眼部递送的效率与靶向性仍

有待提升<sup>[52]</sup>。鉴于眼组织屏障的特殊性,未来研究可聚焦于基于纳米技术的递送系统与基因编辑技术,以实现对铁代谢关键分子的精准调控,提升疗效与安全性<sup>[55]</sup>。尽管铁死亡在青光眼发病机制中的作用日益受到关注,但其分子机制仍较为复杂,不同病理分型下的作用模式尚未完全阐明,限制了治疗策略的个体化发展<sup>[44,56-57]</sup>。未来研究应结合多组学分析与高通量药物筛选技术,挖掘关键调控因子,开发高效、低毒、靶向性强的新型铁死亡调控药物。这些进展将不仅在青光眼治疗中发挥作用,也为其他神经退行性疾病治疗提供了重要思路。

#### 5 总结与展望

铁死亡作为一种铁依赖性细胞死亡机制,因其在脂质过氧化、氧化应激及铁代谢失衡中的核心作用,为青光眼的发病机制研究和治疗策略开发提供了全新的视角。研究表明,铁死亡调控因子(如GPX4、脂酰辅酶A连接酶4等)以及铁代谢相关蛋白(如Ferritin和Ferroportin)在青光眼RGCs保护和小梁网功能改善中具有重要意义。然而,目前相关研究仍面临诸多挑战。铁死亡的分子机制复杂,尤其是在青光眼不同病理分型中的具体作用尚未明晰,限制了靶点的精准识别与药物设计。此外,铁死亡抑制剂在体内的药代动力学和药效学特性,以及其在临床应用中的安全性和长期效果,仍需进一步探索<sup>[58]</sup>。未来研究应重点挖掘潜在的关键调控因子,开发高效低毒的铁死亡调控药物,发展基于纳米技术的递送系统及基因编辑等精准调控手段,提升药物靶向性与治疗效果,有助于推动青光眼个性化治疗策略的建立<sup>[59]</sup>。

总之,铁死亡的研究为青光眼病理机制提供了关键研究方向,并为治疗策略开发开辟了重要突破口。深入探索铁死亡调控网络,特别是其与RGCs死亡及小梁网功能障碍的关联,将为未来治疗青光眼提供更多创新思路和可能性。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**徐飞扬论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;徐帆选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

- [1] Tham Y, Li X, Wong T Y, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014, 121(11):2081-2090.
- [2] Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. *Lancet*, 2017, 390(10108):2183-2193.
- [3] Yang M, So KF, Lam WC, et al. Ferroptosis and glaucoma: implications in retinal ganglion cell damage and optic nerve survival. *Neural Regen Res*, 2023, 18(3):545-546.
- [4] Wang LH, Huang CH, Lin IC. Advances in neuroprotection in glaucoma: pharmacological strategies and emerging technologies. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(10):1261.
- [5] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1-2):317-331.
- [6] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [7] 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.

[8] Geng HY, Chen PP, Zhang YQ, et al. Spatiotemporally resolved approach for profiling ferroptosis-associated metabolic vulnerabilities in tumors using mass spectrometry imaging and stable isotope tracing. *Anal Chem*, 2024, 96(50):20039–20048.

[9] Zhang Z, Liu H, Chen J. Role of Mitochondria in Ferroptosis and Its Relationship to Tumors. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2024, 27(10):785–791.

[10] Ren JY, University HM, Li LF, et al. Sesamin alleviates ferroptosis in perfluoroctanesulfonate-induced liver injury by targeting FoxO1. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(24):15333–15345.

[11] Sanz-Alcázar A, Portillo-Carrasquer M, Delaspri F, et al. Deciphering the ferroptosis pathways in dorsal root ganglia of Friedreich Ataxia models. The role of LKB1/AMPK, KEAP1, and GSK3β in the impairment of the NRF2 response. *Redox Biol*, 2024, 76:103339.

[12] Shen LS, Lin DF, Li XY, et al. Ferroptosis in acute central nervous system injuries: the future direction? *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:594.

[13] Hu Z, Hao W, Dai W, et al. Nrf2 alleviates colistin-induced nephrotoxicity by suppressing ferroptosis via GPX4-mediated lipid peroxidation and mitochondrial protection. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(24):15281–15295.

[14] Abudukeremu A, Aikemu A, Yang T, et al. Mechanism of ferroptosis in hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling in hypoxia pulmonary hypertension: a study based on the ACE2-Ang-(1-7)-Mas axis. *Chem Biol Interact*, 2025, 418:111596.

[15] Famurewa AC, Akhigbe RE, George MY, et al. Mechanisms of ferroptotic and non-ferroptotic organ toxicity of chemotherapy: protective and therapeutic effects of ginger, 6-gingerol and zingerone in preclinical studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(5):4747–4778.

[16] Zuo X, Zeng H, Yang X, et al. Atg5-Mediated Lipophagy Induces Ferroptosis in Corneal Epithelial Cells in Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(14):12.

[17] Koshizuka K, Wu X, Sato K, et al. Genome-Wide CRISPR Screening Reveals that mTOR Inhibition Initiates Ferritinophagy and Ferroptosis in Head and Neck Cancer. *Cancer Res*, 2025, 85(16):3032–3051.

[18] Jia MB, Shi MH, Zhao Y, et al. The role of ATF3 in the crosstalk between cellular stress response and ferroptosis in tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 213:104791.

[19] Wen WL, Zhao J, Zhao WX, et al. Oncogenic miR-182-5p targets NCOA4 to disrupt the NCOA4-FTH1 axis-mediated ferroptosis in head and neck squamous cell carcinoma. *Adv Biol (Weinh)*, 2025 [Online ahead of print]

[20] Yang HY, Hong Y, Gong MJ, et al. Fisetin exerts neuroprotective effects *in vivo* and *in vitro* by inhibiting ferroptosis and oxidative stress after traumatic brain injury. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1480345.

[21] Park JS, Kim DH, Choi HI, et al. 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMFP) induces cell death through ferroptosis and acts as a trigger of apoptosis in kidney cells. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2):78.

[22] Zhao N, Li SY, Wu H, et al. Ferroptosis: an energetic villain of age-related macular degeneration. *Biomedicines*, 2025, 13(4):986.

[23] 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.

[24] Zhang QQ, Chen Q, Cao P, et al. AGK2 pre-treatment protects

against thioacetamide-induced acute liver failure *via* regulating the MFN2- PERK axis and ferroptosis signaling pathway. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2024, 23(1):43–51.

[25] Yao R, Liu M, Liang F, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Inhibits Neuronal Ferroptosis After Spinal Cord Injury in Mice. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2023, 48(22):1553–1560.

[26] Liu CY, Tian WH, Lei D. GSTO2 ameliorates human neuroblastoma cell apoptosis, inflammation, ferroptosis, and oxidative stress by upregulating GPX4 expression in intracerebral hemorrhage. *Drug Dev Res*, 2024, 85(6):e22245.

[27] 祝悦, 张秋阳, 曹国凡. 青光眼中视网膜神经节细胞死亡的生物标志物研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(5):781–786.

[28] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 2014, 311(18):1901–1911.

[29] Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*, 2011, 377(9774):1367–1377.

[30] Tanito M, Kaidzu S, Takai Y, et al. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Sci Rep*, 2016, 6:25792.

[31] Hurley DJ, Normile C, Irnaten M, et al. The intertwined roles of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in glaucoma. *Antioxidants*, 2022, 11(5):886.

[32] McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom*, 2018, 11(1):3–9.

[33] Zode GS, Kuehn MH, Nishimura DY, et al. Reduction of ER stress *via* a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *J Clin Invest*, 2011, 121(9):3542–3553.

[34] Ye HW, Feng YL, Xiang W, et al. Ferroptosis contributes to retinal ganglion cell loss in GLAST knockout mouse model of normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(5):26.

[35] Fang CK, He D, Qian YF, et al. BMP4-GPX4 can improve the ferroptosis phenotype of retinal ganglion cells and enhance their differentiation ability after retinal stem cell transplantation in glaucoma with high intraocular pressure. *Hum Mol Genet*, 2025, 34(8):673–683.

[36] Feng Y, Wang XS, Li PP, et al. Exogenous hydrogen sulfide and NOX2 inhibition mitigate ferroptosis in pressure-induced retinal ganglion cell damage. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2025, 1871(3):167705.

[37] Zhu JY, Chen H, Wu J, et al. Ferroptosis in glaucoma: a promising avenue for therapy. *Adv Biol*, 2024, 8(5):2300530.

[38] Feng LM, 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(10):2299–2309.

[39] Wang J, Zhang Y, Zhong HM, et al. Silicone oil affects fibrosis of human trabecular meshwork cells by upregulating ferroptosis through a ROS/NOX4/Smad3 axis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(3):25.

[40] Xu G, Wang J, Zhang Y, et al. GGT1 Suppresses the Development of Ferroptosis and Autophagy in Mouse Retinal Ganglion Cell Through Targeting GCLC. *Eye Brain*, 2023, 15:139–151.

[41] Huang L, Bian M, Zhang J, et al. Iron Metabolism and Ferroptosis in Peripheral Nerve Injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:5918218.

[42] Chen YX, Liu SX, Li JJ, et al. The latest view on the mechanism of ferroptosis and its research progress in spinal cord injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:6375938.

[43] Liu KX, Xu J, Yang RF, et al. Ion channel Piezo1 induces ferroptosis of trabecular meshwork cells: a novel observation in the pathogenesis in primary open angle glaucoma. *Am J Physiol Cell Physiol*,

2024,327(6):C1591–C1603.

[44] Zhang Y, Han RQ, Xu SS, et al. TMCO1 promotes ferroptosis and ECM deposition in glaucomatous trabecular meshwork *via* ERK1/2 signaling. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2025, 1871(1):167530.

[45] Yan XJ, Liu Q, Wu S, et al. Tert-butyl hydroperoxide induces trabecular meshwork cells injury through ferroptotic cell death. *J Cell Commun Signal*, 2024,18(3):e12050.

[46] Fang Y, Chen X, Tan Q, et al. Inhibiting Ferroptosis through Disrupting the NCOA4–FTH1 Interaction: A New Mechanism of Action. *ACS Cent Sci*, 2021,7(6):980–989.

[47] Neitemeier S, Jelinek A, Laino V, et al. BID links ferroptosis to mitochondrial cell death pathways. *Redox Biol*, 2017,12:558–570.

[48] Liu KX, Li HZ, Wang F, et al. Ferroptosis: mechanisms and advances in ocular diseases. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478 (9): 2081–2095.

[49] Li Y, Luo T, Lyu HB. Therapeutic potential of iron chelators in retinal vascular diseases. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(11):1899–1910.

[50] Yang YQ, Lin YM, Han ZY, et al. Ferroptosis: a novel mechanism of cell death in ophthalmic conditions. *Front Immunol*, 2024, 15:1440309.

[51] Wei SS, Li J, Zhang YH, et al. Ferroptosis in eye diseases: a

systematic review. *Eye*, 2025,39(1):18–27.

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

[53] Gross P. Mitophagy protects against ferroptosis. *Nat Cell Biol*, 2024,26(9):1374.

[54] Wang H, Jiang X. cGASing mitochondria to fend off ferroptosis. *Cell Res*, 2023,33(4):263–264.

[55] Zhang YB, Ren XY, Wang Y, et al. Targeting ferroptosis by polydopamine nanoparticles protects heart against ischemia/reperfusion injury. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021,13(45):53671–53682.

[56] Chen D, Miao S, Chen XM, et al. Regulated necrosis in glaucoma: focus on ferroptosis and pyroptosis. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(5):2542–2555.

[57] Chen X, Rong Y, Jiang Y, et al. Vitamin K1 Alleviates Retinal Inflammation Following Acute Ocular Hypertension by Modulating Microglial Ferroptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(4):46.

[58] Conrad M, Lorenz SM, Proneth B. Targeting ferroptosis: new hope for As-yet-incurable diseases. *Trends Mol Med*, 2021,27(2):113–122.

[59] Zhang JB, Jia XQ, Cao Q, et al. Ferroptosis-regulated cell death as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases: current status and future prospects. *ACS Chem Neurosci*, 2023,14(17):2995–3012.