

· 综 述 ·

# 线粒体参与铁死亡的研究进展\*

刘 利 综述, 杜 旅, 张 平, 邹 伟<sup>△</sup> 审校

(南华大学衡阳医学院附属南华医院神经内科, 湖南 衡阳 421002)

**[摘要]** 线粒体是真核生物细胞重要的细胞器之一, 参与了多种生理活动。铁死亡是一种铁依赖的新型细胞程序性死亡, 以铁超载、抗氧化系统失衡、脂质过氧化为主要特征。线粒体参与多种形式的细胞死亡, 深入了解线粒体在铁死亡中的作用对细胞生物学和临床疾病治疗具有重要意义。该文从线粒体三羧酸循环及氧化磷酸化、线粒体自噬、线粒体 DNA 等不同层面探讨了其在铁死亡发生中的作用, 为基于线粒体开展铁死亡相关疾病防治提供理论依据。

**[关键词]** 线粒体; 铁死亡; 三羧酸循环; 氧化磷酸化; 线粒体自噬; 综述

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 20. 026 **中图法分类号:** R33; Q731

**文章编号:** 1009-5519(2023)20-3541-06 **文献标识码:** A

## Research progress of mitochondria involved in ferroptosis\*

LIU Li, DU Lv, ZHANG Ping, ZOU Wei<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

**[Abstract]** Mitochondria is one of the important organelles in eukaryotic cells, participating in various physiological activities. Ferroptosis is a new iron-dependent programmed cell death, which is characterized by iron overload, antioxidant system imbalance and lipid peroxidation. Mitochondria are involved in various forms of cell death. It is of great significance to understand the role of mitochondria in ferroptosis for cell biology and clinical disease treatment. In this paper, the role of mitochondrial tricarboxylic acid cycle, oxidative phosphorylation, mitochondrial mitophagy, mitochondrial DNA and other aspects in the occurrence of ferroptosis was discussed, which provided theoretical basis for the prevention and treatment of ferroptosis-related diseases based on mitochondria.

**[Key words]** Mitochondria; Ferroptosis; Tricarboxylic acid cycle; Oxidative phosphorylation; mitochondrial mitophagy; Review

铁死亡的发生通常伴随着细胞内铁和亚铁离子的积累、脂质活性氧(ROS)生成、抗氧化系统的破坏及其他代谢变化。目前, 已知细胞中至少有 4 种防御系统抵抗铁死亡, 包括早期发现的主要铁死亡抑制通路——溶质载体家族 7 成员 11-谷胱甘肽-谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)<sup>[1]</sup>, 随后发现另外 2 条平行途径——泛醌-铁死亡抑制蛋白 1<sup>[2]</sup> 和三磷酸鸟苷环化水解酶 1-四氢生物喋呤-二氢叶酸还原酶<sup>[3]</sup> 也发挥着重要的抗铁死亡作用。此外还有由二氢乳清酸脱氢酶介导的独立于经典 GPX4 信号通路位于线粒体中的铁死亡防御系统<sup>[4]</sup>。铁死亡参与了神经退行性疾病、心血管疾病、炎症性疾病、癌症、缺血再灌注损

伤等多种疾病的发生、发展。线粒体是细胞多种代谢活动的中心, 现从线粒体的不同功能层面阐述线粒体对铁死亡的调控。

### 1 线粒体与铁死亡具有相关性

线粒体在细胞死亡调节中发挥着重要作用, 已明确线粒体在细胞凋亡<sup>[5-6]</sup>、坏死性凋亡<sup>[7]</sup>、细胞焦亡<sup>[8]</sup>中均发挥着重要作用, 但线粒体究竟是否直接参与铁死亡这一问题仍存在争议。胱氨酸/谷胱甘肽/GPX4 系统是哺乳动物中抵御铁死亡的主要系统, 2014 年 FRIEDMANN 等<sup>[9]</sup>发现, GPX4 失活在许多细胞系中诱导高程度的脂质过氧化, 但在相同条件下通常不会诱导强烈的线粒体脂质过氧化, 表明 GPX4 失活引起

\* 基金项目: 湖南省卫生健康委员会一般指导项目(202203074169); 湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK51908); 湖南省衡阳市科技创新计划重点实验室项目(202150084071)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zouwei415@163.com。

的铁死亡主要是由非线粒体脂质过氧化所致。有研究表明,在线粒体缺失的细胞系中用不同铁死亡诱导剂均可引发铁死亡,意味着线粒体可能并非是铁死亡发生过程所必须的<sup>[10]</sup>。然而近年来多项研究表明,线粒体相关的多种代谢活动在铁死亡的发生中均起着重要作用<sup>[11-12]</sup>。

有学者在 2012 年最早提出铁死亡这一概念时就发现,发生铁死亡的细胞线粒体形态学特征性表现为透射电镜下细胞内线粒体体积缩小、线粒体膜密度增加和线粒体嵴减少或消失<sup>[13]</sup>。在首次提出铁死亡这一概念时便提示线粒体与铁死亡具有相关性。随后有研究发现,线粒体对铁死亡相关刺激表现出高度的敏感性,在铁死亡相关刺激后不久即出现线粒体碎片化和脂质过氧化,同时,氧化磷酸化和呼吸电子传递链(ETC)复合物的抑制加重了 RSL3 诱导的铁死亡<sup>[14]</sup>,进一步说明线粒体参与了铁死亡的发生。在阿霉素(DOX)诱导的心肌病中 DOX 下调 GPX4,并通过 DOX-亚铁离子( $\text{Fe}^{2+}$ )复合物诱导线粒体过度脂质过氧化,导致线粒体依赖性铁死亡,最终引发心脏毒性<sup>[15]</sup>。另一项为线粒体与铁死亡紧密联系提供有力证据的研究发现,二氢乳清酸脱氢酶介导的位于线粒体中的铁死亡防御系统是肿瘤治疗新靶点,二氢乳清酸脱氢酶是定位于线粒体内膜的黄素依赖酶,其将电子传递给线粒体内膜中的泛醌,使其被还原成为二氢泛醌,进而抑制脂质过氧化,抵抗铁死亡的发生<sup>[4]</sup>。

## 2 线粒体三羧酸循环(TCA)及氧化磷酸化与铁死亡

细胞呼吸分为糖酵解、TCA 和氧化磷酸化,糖酵解发生在细胞质中,TCA 和氧化磷酸化分别在线粒体基质和线粒体内膜上进行。在有氧的情况下糖酵解产生的丙酮酸进入线粒体基质中,经氧化脱羧形成乙酰辅酶 A 进入 TCA,并产生能量和还原性电子载体——还原型辅酶 I 和  $\text{FADH}_2$ 。氧化磷酸化是指糖酵解和 TCA 产生的还原性电子载体所携带的电子在线粒体内膜上由 5 种复合物构成的 ETC 释放能量,在三磷酸腺苷(ATP)合成酶催化下二磷酸腺苷被磷酸化生成 ATP。

线粒体的 TCA 及氧化磷酸化参与调控铁死亡。一项对乙酰氨基酚诱导肝细胞铁死亡的研究表明,铁死亡抑制剂——Fer-1 增加了 TCA 代谢物的水平,表明 TCA 抑制相关的线粒体功能障碍引起能量生成受损可能驱动对乙酰氨基酚诱导的肝细胞铁死亡<sup>[16]</sup>。在神经退行性疾病中同样存在线粒体代谢相关的铁死亡。一项探究 NADPH 氧化酶 4 调节阿尔茨海默病星形胶质细胞铁死亡机制的研究发现,NADPH 氧化酶 4 升高通过减少线粒体 ETC 中的 5 种蛋白复合物抑制线粒体呼吸和 ATP 生成破坏线粒体代谢导致

氧化应激,从而诱导脂质过氧化促进星形胶质细胞发生铁死亡<sup>[17]</sup>。提示线粒体 TCA 和氧化磷酸化似乎在铁死亡的发生中扮演着抑制的角色;与此相反,有研究发现,线粒体 TCA 和 ETC 促进了半胱氨酸缺乏(CDI)诱导的铁死亡,抑制线粒体 TCA 或 ETC 复合物 I~IV 可减少脂质过氧化物积累和铁死亡,还提示线粒体抑癌基因延胡索酸酶突变的肾癌细胞对 CDI 诱导的铁坏死敏感性明显降低,但直接抑制 GPX4 导致的铁坏死并不需要线粒体的参与<sup>[18]</sup>。更进一步的研究发现,线粒体复合物 III 抑制剂对小鼠肝癌 HepA 1~6 细胞的脂质过氧化和 CDI 引起的铁死亡具有明显的保护作用,而线粒体复合物 I 抑制剂对其无明显保护作用,此外线粒体复合物 III 抑制剂还能抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体基因敲除小鼠胚胎成纤维细胞的铁死亡<sup>[19]</sup>。提示在构成线粒体 ETC 的几种复合物中线粒体复合物 III 可能在铁死亡中发挥着更为重要的作用。此外有研究发现,与低分化肝癌细胞株 HA22T/VGH 比较,高分化肝癌细胞株 HepG2 对 RSL3 诱导的铁死亡更敏感,且 HepG2 表现出比 HA22T/VGH 更明显的氧化磷酸化,更高的呼吸链复合物<sup>[20]</sup>,表明线粒体氧化磷酸化参与了肝癌铁死亡的发生。

尽管线粒体 TCA 与 ETC 在不同诱因引发的铁死亡中发挥相反效应,但更多的证据支持线粒体 TCA 与 ETC 的代谢活动促进铁死亡,其中 TCA 与多种回补反应可通过促进 ROS、多不饱和脂肪酸、ATP 的生成驱动铁死亡,且线粒体 ETC 对 ATP 的产生至关重要,在 ATP 充足的情况下腺苷活化蛋白激酶不能被有效激活,从而无法灭活乙酰辅酶 A 羧化酶,继而促进多不饱和脂肪酸的磷脂合成和后续铁死亡的发生。但由于参与 TCA 及 ETC 代谢活动的生物分子繁多,其在铁死亡中具体扮演何种角色、相互之间的联系及发挥作用的机制仍需未来进一步深入研究。

## 3 线粒体自噬与铁死亡

细胞自噬是真核生物在进化过程中高度保守、基于溶酶体的一种胞内降解途径,对维持细胞和生物体的稳态平衡具有重要作用<sup>[21]</sup>。损伤的线粒体被特异性的包裹进自噬体中并与溶酶体融合,从而完成线粒体的降解,维持细胞内环境的稳定,这个过程被称为线粒体自噬。目前,研究最广泛的是由 PINK 诱导假定激酶 1-Parkin 介导的选择性清除多余或受损线粒体的自噬调控通路<sup>[22]</sup>。

有研究表明,线粒体自噬参与了铁死亡的发生、发展,并扮演着正向促进角色,如 WJ460 理化化合物靶向肌铁蛋白引发线粒体自噬和 ROS 积累,最终导致

脂质过氧化和铁死亡<sup>[23]</sup>。此外砷通过线粒体 ROS-自噬-溶酶体途径诱发胰腺功能障碍和铁死亡,其中砷对线粒体的损伤表现为线粒体膜电位降低、细胞色素 C 水平降低和线粒体 ROS 的产生<sup>[24]</sup>。在糖尿病相关并发症,如糖尿病视网膜病变中也涉及线粒体自噬和铁死亡<sup>[25]</sup>。一项对糖尿病性骨质疏松的研究发现,沉默线粒体铁蛋白(ftmt)通过 ROS/PINK 诱导假定激酶 1/Parkin 途径诱导线粒体自噬的发生,最终促进铁死亡,而过表达 ftmt 通过减少过量亚铁离子引起的氧化应激,抑制成骨细胞中铁死亡的发生<sup>[26]</sup>。

线粒体自噬具体如何影响铁死亡的发生、发展尚无确切定论,可能通过增加内质网压力影响铁死亡,但也有研究表明,线粒体自噬与铁死亡无明显关联。目前,对线粒体自噬与铁死亡之间的关系认识尚浅,而线粒体自噬功能与神经退行性疾病、心血管疾病、癌症等多种临床疾病的发病机制密切相关,对线粒体自噬与铁死亡联系进一步研究以期发现关键调控因子,将对疾病治疗提供新的方向。

#### 4 线粒体 DNA(mtDNA)与铁死亡

线粒体拥有自身的遗传物质——mtDNA,能独立进行复制、转录和翻译。mtDNA 的突变率高于核 DNA,且缺乏修复能力。mtDNA 功能受核 DNA 的影响,mtDNA 基因与核 DNA 突变均可导致线粒体蛋白质合成受阻,引起细胞能量代谢障碍<sup>[27]</sup>。

mtDNA 没有组蛋白保护,更容易受到线粒体产生的 ROS 攻击,导致 mtDNA 氧化损伤。在研究扎西他滨对胰腺癌的治疗作用中发现,扎西他滨通过 mtDNA 氧化损伤激活的环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素刺激基因通路诱导自噬引发胰腺导管癌细胞发生铁死亡<sup>[28]</sup>。DOX 通过嵌入 mtDNA 在线粒体中积累,以 mtDNA 含量依赖的方式诱导心肌细胞发生铁死亡<sup>[29]</sup>。更为经典的 mtDNA 与铁死亡相关的证据为 mtDNA 缺失综合征(MDS)。MDS 是由于维持 mtDNA 合成的核基因突变,mtDNA 含量严重减少,导致多组织器官功能障碍的疾病。MDS 发生铁死亡的病理为患者肝细胞 mtDNA 缺失导致线粒体功能障碍、腺嘌呤核苷三磷酸合成减少、ROS 大量增加及谷胱甘肽耗竭,继而核受体共激活因子 4(NCOA4)介导铁蛋白在溶酶体中降解,铁蛋白里的铁释放至细胞质中,引起脂质过氧化增加,最终导致肝细胞铁死亡<sup>[30]</sup>。

mtDNA 氧化损伤、mtDNA 缺失均破坏了 mtDNA 的完整性从而促使铁死亡的发生,因此,mtDNA 的修复有助于抵抗铁死亡。目前,生物体内的损伤修复途径主要包括碱基切除修复、核苷酸切除修复、错配修复、双链断裂修复和跨损伤 DNA 合成。不同

mtDNA 修复方式发挥抵抗铁死亡效应的强弱值得进一步探讨。

#### 5 线粒体 ROS 与铁死亡

ROS 是一类含氧的化学反应物质,包括过氧化物、超氧化物、羟基自由基、单线态氧等。线粒体是 ROS 产生的重要来源,而铁死亡常伴有脂质 ROS 的大量生成。

线粒体 ROS 与铁死亡的发生具有强关联性,RSL3 介导了浓度依赖性的 GPX4 抑制、脂质过氧化、线粒体碎裂增强、线粒体膜电位丧失和线粒体呼吸减少,在 RSL3 诱导神经元 HT22 细胞和小鼠胚胎成纤维细胞铁死亡中通过线粒体靶向 ROS 清除剂拯救线粒体的完整性和功能具有抵御细胞铁死亡的作用<sup>[31]</sup>。在铁死亡诱导剂——erastin 处理 SK-Hep1  $\rho$ + 细胞中发现了线粒体 ROS 的大量积累,由此诱发的铁死亡可被线粒体 ROS 猝灭剂抑制<sup>[32]</sup>。暴露于 N-GQDs 的小胶质细胞 BV2 线粒体中铁含量、ROS 生成和脂质过氧化水平均增强,诱导线粒体氧化应激引起小胶质细胞铁死亡,而线粒体靶向 ROS 清除剂预处理提高线粒体抗氧化能力后可有效逆转上述改变<sup>[33]</sup>。

线粒体是 ROS 的重要来源,在多数情况下铁死亡的发生伴随 ROS 的生成,目前的研究说明线粒体中 ROS 的产生将促进铁死亡的发生,其具体机制可能是通过促进脂质过氧化,且可以被线粒体靶向的抗氧化剂或酶抑制。在发现线粒体 ROS 可诱导铁死亡前已发现线粒体 ROS 可诱导细胞凋亡,提示细胞凋亡与铁死亡之间可能存在分子联系,进一步寻找建立二者联系的关键分子将为研发新型靶向药注入新活力。

#### 6 线粒体铁代谢与铁死亡

细胞内铁代谢受多种机制的精确调控,线粒体是细胞内最大的铁代谢细胞器,细胞质内游离铁通过 ftmt 转运进入线粒体,主要负责血红素和铁硫簇的生物合成<sup>[34]</sup>或储存在 ftmt 中。铁死亡的发生与体内铁含量增加相关,线粒体铁代谢异常对铁死亡的发生具有重要影响<sup>[35]</sup>。

线粒体中游离铁的过多积累可引发铁死亡。在脂多糖诱导的心脏损伤中脂多糖增加 NCOA4 的表达和细胞内  $Fe^{2+}$  水平,NCOA4 可直接与铁蛋白相互作用,以铁自噬的方式降解铁蛋白,释放大量的铁,细胞质  $Fe^{2+}$  进一步激活线粒体膜上的铁硫霉素的表达,从而将细胞质  $Fe^{2+}$  转运至线粒体,最终导致铁死亡<sup>[36]</sup>。此外百草枯通过 NCOA4 诱导的铁自噬途径引起细胞质和线粒体中铁的明显积累,铁超载引起脂质 ROS 产生诱导铁死亡<sup>[37]</sup>。CDGSH 铁硫结构域 1 是一种含铁的线粒体外膜蛋白,其抗铁死亡活性与线

粒体铁积累有关,抑制 CDGSH 铁硫结构域 1 表达增加线粒体铁积累和脂质过氧化可引发铁死亡<sup>[38]</sup>。Ftmt 在铁稳态中具有重要作用,在小鼠缺血脑组织中 ftmt 水平上调,缺乏 ftmt 的小鼠发生更严重的脑损伤和神经功能缺损,并伴有铁死亡的分子特征,包括脑缺血再灌注损伤后脂质过氧化增加和谷胱甘肽紊乱<sup>[39]</sup>。

在线粒体中铁自噬促进游离铁的释放从而驱动脂质过氧化最终发生铁死亡,调控线粒体  $\text{Fe}^{2+}$  转运相关蛋白的活性及铁自噬相关铁蛋白的水平进而改变线粒体中游离铁的丰度,将影响铁死亡的发生。

## 7 线粒体其他功能与铁死亡

线粒体是一种处于高度运动状态的细胞器,频繁地出现分裂和融合,其中线粒体融合包含 2 个步骤,即由线粒体融合蛋白介导的外膜融合和由视神经萎缩蛋白 1 介导的内膜融合<sup>[40]</sup>。据文献报道,线粒体融合也参与了铁死亡,经典的铁死亡诱导剂——erastin 会诱导干扰素基因刺激蛋白 1 在线粒体中积累,在线粒体中与线粒体融合蛋白 1/2 结合,触发线粒体融合,导致后续 ROS 的产生和脂质过氧化,促进人胰腺癌细胞系的铁死亡<sup>[41]</sup>。钙信号传导在细胞周期调控中具有重要作用,线粒体是细胞内钙的储存细胞器之一<sup>[42]</sup>。低温下线粒体钙离子增加、线粒体膜电位超极化需要线粒体钙离子摄取调节剂——线粒体钙离子摄入蛋白 1(MICU1),全基因组 CRISPR 筛选发现, MICU1 是在冷应激下产生脂质过氧化物和引发铁死亡所必需的,小干扰 RNA 敲除 MICU1 可抑制冷应激诱导的肾和肝来源细胞系发生铁死亡<sup>[43]</sup>。线粒体中还存在多种酶对铁死亡具有调节作用,如线粒体外膜蛋白——FUN14 结构域蛋白 2 通过降低谷胱甘肽转运蛋白——溶质载体家族 25 成员 11 的稳定性和二聚体形成引起线粒体内谷胱甘肽含量下降,继而线粒体发生氧化损伤和形态功能异常,导致脂质过氧化和铁死亡,这也是 DOX 诱导心肌病的分子机制之一<sup>[44]</sup>。此外还有定位在线粒体内膜上的酶——甘油-3-磷酸脱氢酶 2,通过在线粒体内膜还原泛醌为泛醇抑制线粒体脂质过氧化,从而抵御细胞铁死亡<sup>[45]</sup>。

## 8 小 结

线粒体在铁死亡中的作用一直存在争议,但近年来越来越多的研究说明线粒体与铁死亡的发生关系密切。基于线粒体参与调控多种代谢活动,且线粒体不同功能在参与铁死亡发生、发展的过程中并非孤立,而是相互关联。因此,线粒体中多种代谢的联合作用如何影响铁死亡及具体机制值得继续探讨。2022 年 3 月 TSVETKOV 等<sup>[46]</sup>发现了一种全新的细胞死亡方式——铜死亡,铜离子通过直接结合 TCA

途径中的脂酰化成分导致脂酰化蛋白异常聚集及铁硫簇蛋白的丢失,从而导致蛋白质毒性应激反应最终导致细胞死亡,铜死亡通过将铜靶向线粒体触发细胞死亡。由此可见,线粒体不仅在铁死亡的发生中发挥作用,还可能参与了铜死亡的发生,而线粒体在各种细胞死亡中扮演何种角色尚不明晰,对线粒体与铁死亡及其与他细胞死亡方式关系的探索,将有助于充分认识不同细胞死亡方式之间如何相互联系并为临床疾病的治疗提供新思路。

## 参考文献

- [1] YUAN Y, ZHAI Y, CHEN J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 Axis[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7):923.
- [2] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):693-698.
- [3] KRAFT V A N, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1):41-53.
- [4] MAO C, LIU X, ZHANG Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860):586-590.
- [5] MARQUEZ-JURADO S, DIAZ-COLUNGA J, DAS NEVES R P, et al. Mitochondrial levels determine variability in cell death by modulating apoptotic gene expression[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):389.
- [6] CHU Q, GU X, ZHENG Q, et al. Mitochondrial mechanisms of apoptosis and necroptosis in liver diseases[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2021, 2021:8900122.
- [7] XUE C, GU X, LI G, et al. Mitochondrial mechanisms of necroptosis in liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):66.
- [8] BERNARD N J. Mitochondria control pyroptosis[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9):1071.
- [9] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12):1180-1191.

- [10] GASCHLER M M, HU F, FENG H, et al. Determination of the subcellular localization and mechanism of action of ferrostatins in suppressing ferroptosis[J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(4):1013-1020.
- [11] WU C, ZHAO W, YU J, et al. Induction of ferroptosis and mitochondrial dysfunction by oxidative stress in PC12 cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):574.
- [12] HSIEH C H, HSIEH H C, SHIH F S, et al. An innovative NRF2 nano-modulator induces lung cancer ferroptosis and elicits an immunostimulatory tumor microenvironment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14):7072-7091.
- [13] 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.
- [14] JANG S, CHAPA-DUBOCQ X R, TYURINA Y Y, et al. Elucidating the contribution of mitochondrial glutathione to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Redox Biol*, 2021, 45:102021.
- [15] TADOKORO T, IKEDA M, IDE T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9):e132747.
- [16] NIU B, LEI X, XU Q, et al. Protecting mitochondria via inhibiting VDAC1 oligomerization alleviates ferroptosis in acetaminophen-induced acute liver injury[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(3):505-530.
- [17] PARK M W, CHA H W, 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 [J]. *Redox Biol*, 2021, 41:101947.
- [18] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of Mitochondria in Ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2):354-363.
- [19] HOMMA T, KOBAYASHI S, SATO H, et al. Superoxide produced by mitochondrial complex III plays a pivotal role in the execution of ferroptosis induced by cysteine starvation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 700:108775.
- [20] ASPERTI M, BELLINI S, GRILLO E, et al. H-ferritin suppression and pronounced mitochondrial respiration make Hepatocellular Carcinoma cells sensitive to RSL3-induced ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 169:294-303.
- [21] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2):11-42.
- [22] GUAN R, ZOU W, DAI X, et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1):87.
- [23] RADEMAKER G, BOUMAHD Y, PEIFFER R, et al. Myoferlin targeting triggers mitophagy and primes ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Redox Biol*, 2022, 53:102324.
- [24] WEI S, QIU T, YAO X, et al. Arsenic induces pancreatic dysfunction and ferroptosis via mitochondrial ROS-autophagy-lysosomal pathway [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 384:121390.
- [25] SINGH L P, YUMNAMCHA T, DEVI T S. Mitophagy, ferritinophagy and ferroptosis in retinal pigment epithelial cells under high glucose conditions; Implications for diabetic retinopathy and age-related retinal diseases [J]. *JOJ Ophthalmol*, 2021, 8(5):77-85.
- [26] WANG X, MA H, SUN J, et al. Mitochondrial Ferritin deficiency promotes osteoblastic ferroptosis via mitophagy in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(1):298-307.
- [27] SHARMA P, SAMPATH H. Mitochondrial DNA integrity: Role in health and disease[J]. *Cells*, 2019, 8(2):100.
- [28] LI C, ZHANG Y, LIU J, et al. Mitochondrial DNA stress triggers autophagy-dependent ferroptotic death [J]. *Autophagy*, 2021, 17(4):948-960.
- [29] ABE K, IKEDA M, IDE T, et al. Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis [J]. *Sci Signal*, 2022, 15(758):eabn8017.
- [30] GUO J, DUAN L, HE X, et al. A combined model of human iPSC-derived liver organoids and hepatocytes reveals ferroptosis in DGUOK mutant mtDNA depletion syndrome [J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2021, 8(10):2004680.

- [31] JELINEK A, HEYDER L, DAUDE M, et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 45-57.
- [32] OH S J, IKEDA M, IDE T, et al. Mitochondrial event as an ultimate step in ferroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 414.
- [33] WU T, LIANG X, LIU X, et al. Induction of ferroptosis in response to graphene quantum dots through mitochondrial oxidative stress in microglia [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17(1): 30.
- [34] PAUL B T, MANZ D H, TORTI F M, et al. Mitochondria and iron: Current questions [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(1): 65-79.
- [35] BATTAGLIA A M, CHIRILLO R, AVERSA I, et al. Ferroptosis and cancer: Mitochondria meet the “Iron Maiden” cell death [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1505.
- [36] LI N, WANG W, ZHOU H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 303-318.
- [37] ZUO Y, XIE J, LI X, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis involved in paraquat-induced neurotoxicity of dopaminergic neurons: Implication for Neurotoxicity in PD [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9961628.
- [38] YUAN H, LI X, ZHANG X, et al. C1SD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 838-844.
- [39] WANG P, CUI Y, REN Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 447.
- [40] GAO S, HU J. Mitochondrial fusion: the machineries in and out [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(1): 62-74.
- [41] LI C, LIU J, HOU W, et al. STING1 promotes ferroptosis through MFN1/2-dependent mitochondrial fusion [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 698679.
- [42] LONCKE J, KAASIK A, BEZPROZVANNY I, et al. Balancing ER-mitochondrial Ca<sup>2+</sup> fluxes in health and disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(7): 598-612.
- [43] NAKAMURA T, OGAWA M, KOJIMA K, et al. The mitochondrial Ca<sup>(2+)</sup> uptake regulator, MICU1, is involved in cold stress-induced ferroptosis [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(5): e51532.
- [44] TA N, QU C, WU H, et al. Mitochondrial outer membrane protein FUNDC2 promotes ferroptosis and contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(36): e2117396119.
- [45] WU S, MAO C, KONDIPARTHI L, et al. A ferroptosis defense mechanism mediated by glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2 in mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(26): e2121987119.
- [46] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.

(收稿日期: 2023-03-16 修回日期: 2023-05-28)

(上接第 3540 页)

- [24] GALSKEY M D, HOIMES C J, NECCHI A, et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303 [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(24): 3137-3150.
- [25] XU Y, WANG Y, GONG J, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 913-925.
- [26] SHENG X, YAN X, WANG L, et al. Open-label, Multicenter, Phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 43-51.

(收稿日期: 2023-02-14 修回日期: 2023-04-19)