

铁死亡及其抑制剂研究进展

朱秀萍¹, 徐亚萍², 陆扬², 董晓武^{1,2}, 鲁究^{1*} (1.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009; 2.浙江大学药学院 药物发现与设计研究所, 杭州 310058)

摘要: 铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡形式, 受铁、氨基酸、多不饱和脂肪酸等多种代谢物质调节, 已被证明参与肿瘤、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病等多种疾病的病理过程。目前已发现多种具有不同作用机制的铁死亡抑制剂, 在多种疾病模型中表现出良好的治疗效果。本文对近年来的铁死亡抑制剂进行综述, 为其进一步研究提供思路。

关键词: 铁死亡; 抑制剂; 铁抑素-1; 利普司他丁-1

中图分类号: R97 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2025)11-1985-12

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232168

引用本文: 朱秀萍, 徐亚萍, 陆扬, 等. 铁死亡及其抑制剂研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(11): 1985-1996.

Research Progress of Ferroptosis and the Inhibitors

ZHU Xiuping¹, XU Yaping², LU Yang², DONG Xiaowu^{1,2}, LU Yan^{1*} (1. Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Institute of Drug Discovery and Design, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: Ferroptosis is a new form of non-apoptotic cell death, regulated by various metabolites such as iron, amino acids, and polyunsaturated fatty acids. It has been shown to be involved in various diseases including cancers, ischemia-reperfusion injury and degenerative pathologies. At present, multiple iron death inhibitors with different mechanisms of action have been discovered, showing good therapeutic effects in various disease models. This article provides a review of iron death inhibitors in recent years, providing ideas for further research.

KEYWORDS: ferroptosis; inhibitors; ferrostatin-1; liproxstatin-1

铁死亡是一种铁依赖的程序性细胞死亡形式, 其本质是铁催化含有多不饱和脂肪酸链的磷脂过氧化成过氧化物, 导致细胞膜的完整性被破坏^[1]。铁死亡的发现最早可源于对 HRAS^{V12} 选择性致死小分子的高通量筛选^[2], 在此之后 Yang 等^[3]发现经筛选得到的化合物 Erastin 和 RSL3 能够以铁依赖的方式诱导非凋亡性的细胞死亡。同年, Seiler 等^[4]发现 GPX4 的失活导致了脂质的过氧化, 最终引起非凋亡细胞死亡, 而这种脂质过氧化可被天然的抗氧化剂 α -生育酚抑制。基于以上研究, Dixon 等^[1]于 2012 年提出了铁依赖型调节性细胞死亡的概念, 即铁死亡。自此的 10 年里铁死亡已被证明参与了肿瘤、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病等多种疾病的病理过程。目前已发现多种具有不同作用机制的铁死亡抑制剂, 在多种疾病模型中表现出良好的治疗效果。本文对近年来的铁死亡抑制剂进行综述, 为其进一步研究

提供思路。

1 铁死亡的调控机制

铁死亡的特征表现为铁依赖性的氧化性损伤, 见图 1。过量的铁通过产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和调节脂质过氧化来促进铁死亡。血液中的游离 Fe³⁺与细胞外转铁蛋白 (transferrin, Tf) 形成复合物, 含 Fe³⁺的 Tf 与细胞膜上的转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1) 结合, 通过内吞作用运输到细胞中^[5], 然后在细胞中被金属还原酶还原为 Fe²⁺。最后, 二价金属离子转运体 1 (divalent metal-ion transporter 1, DMT1) 介导 Fe²⁺释放到细胞质中的不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 中^[6]。当细胞内存在过量的 Fe²⁺时, 会通过芬顿反应产生 ROS。此外, 脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 也需要铁来催化^[7], 也会导致 ROS 在细胞内过量积累, 最终导致铁死亡的发生^[8]。

基金项目: 湖州市智能药学与个体化治疗重点实验室-长兴县抗癌协会联合开放基金项目 (HZKF-20230206)

作者简介: 朱秀萍, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: lemondham@zju.edu.cn *通信作者: 鲁究, 男, 硕士, 副主任药师 E-mail: 2504159@zju.edu.cn

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的耗竭以及谷胱甘肽过氧化酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4) 的失活, 已被证实是铁死亡期间促进脂质过氧化的必要因素。SystemXc-是一种嵌于细胞膜表面的胱氨酸/谷氨酸盐反转运体, 胱氨酸与谷氨酸以 1:1 比例交换, 胱氨酸经其进入细胞, 转化为半胱氨酸后参与 GSH 的合成^[9]。作为一种重要的抗氧化剂, GSH 是 GPX4 的辅因子, 能够促进 GPX4 介导的细胞中生成的任何磷脂氢过氧化物的还原, 以产生相应的醇 (PLOH)^[10-11]。随后 Erastin 和 RSL3 分别被证明通过阻断 System Xc-对胱氨酸的摄取和降低 GPX4 的表达来抑制铁死亡^[12-13], 奠定了 GPX4-GSH-半胱氨酸轴在铁死亡调控中的中心作用。除此之外, 铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)-二氢泛醌 (coenzyme Q H2, CoQH2) 轴、GTP 环水解酶 1(GTP cyclohydrolase 1, GCH1)-四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 轴和二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)-CoQH2 轴也先后被发现可作为铁死亡防御系统来抑制铁死亡^[14-19]。

综上, 当抗氧化系统因铁过载而不堪重负时, 过量的 ROS 会靶向敏感脂肪酸并促进其过氧化, 使细胞膜的完整性被破坏。在这一过程中, 由于多不饱和脂肪酸在相邻的 C=C 双键之间存在很弱的 C-H 键, 对氧化非常敏感, 因此是脂质过氧化的关键底物^[20]。乙酰辅酶 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) 可活化多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA), 产生含有 PUFA 链的磷脂 (PUFA-PLs)^[21]。其过氧化的发生可以分为 3 个过程: 引发、放大和终止。引发过程依赖于 Fe^{2+} 的芬顿反应或 LOXs 生成羟基自由基 ($\cdot OH$), 这是 ROS 的最具反应性的形式之一, 一旦产生, 会以接近扩散控制的速率攻击绝大多数有机分子, 生成包括磷脂自由基 (PL \cdot)、磷脂烷氧自由基 (PLO \cdot) 与磷脂过氧自由基 (PLOO \cdot) 在内的多种自由基分子, 如果未被 GPX4 及时清除, 便会导致链式反应的放大, 生成一系列二级产物 (如 4-羟基壬醛和丙二醛), 最终导致细胞器和/或细胞膜的

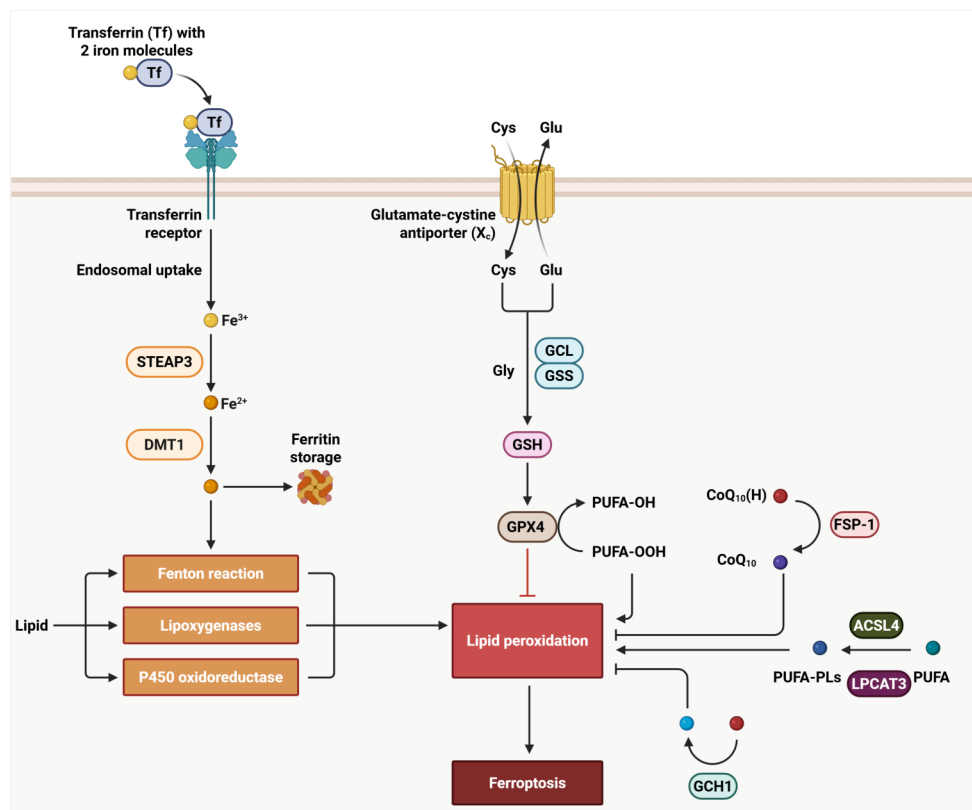


图 1 铁死亡的机制

Fig. 1 Mechanism of ferroptosis

破裂^[7]。

2 铁死亡与疾病的关系

近年来的研究揭示了铁死亡与肿瘤性疾病之间的密切联系。多个肿瘤抑制因子已被证明参与调控肿瘤细胞的铁死亡。如 p53 可通过结合到溶质载体家族 7 成员 11(recombinant solute carrier family 7, member 11, SLC7A11) 基因的启动子, 抑制其转录活性, 或通过泛素特异性加工蛋白酶 7(ubiquitin-specific protease 7, USP7) 相互作用来抑制其表达, 影响 GSH 的合成, 诱导发生铁死亡^[22]。与 p53 相似, BRCA1 关联蛋白 1(BRCA1 associated protein 1, BAP1) 可降低 SLC7A11 启动子上组蛋白 H2A 泛素化的水平, 抑制 SLC7A11 的表达, 从而抑制胱氨酸的摄取并导致铁死亡^[23]。另一方面, 肿瘤细胞中独特的新陈代谢和大量 ROS 的存在也使其中一些细胞更容易发生铁死亡^[24]。因此, 促进肿瘤细胞中的铁死亡或许可有效抑制肿瘤的发生、发展、转移和治疗抵抗^[25], 这显示出铁死亡诱导剂在肿瘤治疗中的巨大潜力。

铁死亡也是与缺血-再灌注损伤相关的细胞死亡的主要原因, 缺血-再灌注损伤是围手术期的一项重大挑战, 包括心、肝、肺、肾、小肠等实体器官移植。铁死亡在缺血性心脏病中的作用已被广泛研究。在模拟小鼠心脏缺血再灌注损伤的离体系统中, 铁螯合剂和谷氨酸分解抑制剂在体内外均可显著减轻心肌细胞死亡和心脏组织的再灌注损伤, 表明了铁死亡靶向治疗缺血性心脏病的潜在治疗价值^[26-27]。在急性肾损伤的缺血再灌注模型中, 铁死亡可以诱导急性肾损伤, 而铁死亡抑制剂被证明可以减少肾小管细胞死亡及减轻急性肾衰竭^[28-29]。此外, 多项研究证实了它在脑卒中和其他脑损伤的神经元死亡中的作用。使用大鼠海马切片培养的体外实验表明, 谷氨酸诱导的神经元兴奋性毒性可被自由基捕获抗氧化剂(radical-trapping antioxidants, RTAs) Fer-1 所阻断^[1]。这些发现表明, 抑制铁死亡是治疗缺血性损伤相关疾病的潜在治疗方法。

铁死亡还与多种神经退行性疾病有关, 包括亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、弗里德里希共济失调(Friedreich ataxia, FA) 和肌萎缩侧索硬化症

(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等^[30]。研究表明, 在 AD 患者或小鼠的大脑中可以检测到铁代谢紊乱、谷氨酸兴奋毒性和过量的 ROS 等与铁死亡相关的特征, 而使用 Lip-1 可逆转神经元退化并改善小鼠的认知功能^[31]。类似地, 在 PD 患者的黑质中也观察到铁和羟基自由基水平升高, 以及 GSH 的耗竭, 导致神经元受损^[32]。而铁螯合剂能够逆转这种过量的铁离子积累, 提高 PD 小鼠或患者的运动能力, 并有效减少神经损伤^[33-34]。

除肿瘤、缺血器官损伤和神经退行性疾病外, 铁死亡还与越来越多的其他疾病的发病机制有关, 如肺纤维化^[35]、结核分枝杆菌引起的组织坏死^[36]、多发性硬化症及脑脊髓炎^[37]、慢性阻塞性肺病^[38]、脂肪肝^[39]、糖尿病^[40]等, 这显示出靶向铁死亡治疗的巨大潜力。

3 铁死亡抑制剂

引起铁死亡的主要条件包括: ①PUFA-PL 合成和过氧化; ②铁代谢的失衡; ③GPX4 等铁死亡防御系统的失活。据此可将铁死亡抑制剂分为以下几类。

3.1 脂质过氧化物抑制剂

3.1.1 ACSL4 抑制剂 噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZDs) 是一类可选择性地抑制 ACSL4 的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂^[41]。包括罗格列酮(ROSI, **1**)、吡格列酮(PIO, **2**) 和曲格列酮(TRO, **3**) 在内的多种 TZDs 均显著抑制了 RSL-3 诱导的脂质过氧化和铁死亡, 见图 2。此外, 用 ROSI 处理 GPX4 敲除小鼠后显著延长了其存活时间, 这进一步确证了 TZDs 通过抑制 ACSL4 以阻断脂质过氧化, 从而在体外和体内抑制铁死亡的发生^[21]。最近的 1 项研究评估了大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型中 ACSL4 的作用。结果表明, PIO 可有效抑制脂质

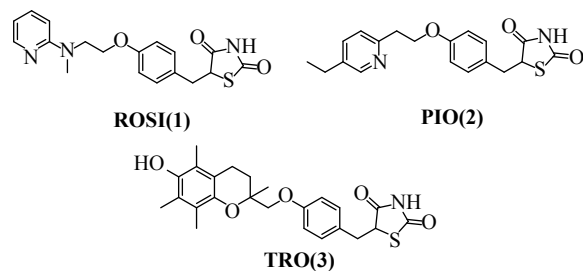


图 2 ACSL4 抑制剂

Fig. 2 ACSL4 inhibitors

过氧化,从而改善神经功能损伤,减小再灌注后 24 h 的梗死体积^[42]。

3.1.2 RTAs Dixon 等^[1]通过高通量筛选发现了第 1 个铁死亡抑制剂 Fer-1(**4**),它能迅速与细胞中的过氧自由基发生反应,阻断脂质过氧化中链式反应的放大过程,从而抑制铁死亡^[43]。Fer-1(**4**)已被证明在横纹肌溶解症诱导的急性肾损伤模型、HD 的脑切片模型、脑室周围白质软化症的少突胶质细胞模型等多种疾病模型中对细胞死亡具有保护作用^[44]。在局灶性脑缺血模型中, Fer-1(**4**)可显著减少脑梗死体积并减轻神经功能缺损^[45]。Lip-1(**5**)是一种螺环喹啉胺衍生物,与 Fer-1(**4**)具有相同的作用机制,但由于其良好的吸收和分布,只需要较低的剂量即可有效抑制铁死亡^[28]。然而,上述的化合物均存在水溶性差、半衰期较短等缺陷,限制了其在临床上的应用。

Hofmans 等^[46]将 Fer-1(**4**)的酯替换为酰胺或磺酰胺,合成了一系列类似物,其中化合物 49(**6**)与 Fer-1(**4**)相比,在提升活性的同时显著提高了血浆和微粒体稳定性,在人体内半衰期约为 90 min,在小鼠微粒体中半衰期>180 min,在人和小鼠血浆中完全稳定长达 6 h。Devisscher 等^[47]在化合物 49(**6**)结构中的磺酰胺末端位置进一步衍生,旨在改善其溶解性。最终所得化合物在保持活性的同时溶解度有了大幅度提升,且与 Fer-1(**4**)相比, UAMC-3203(**7**)对小鼠多器官损伤具有更好的保护作用。Morrow 等^[48]则合成了一系列 Fer-1-聚合物药物偶联物(**8**),与游离的 Fer-1(**4**)相比,其活性略有降低,但对聚合物结构的修饰极大提高了其溶解性。化合物 4-8 见图 3。

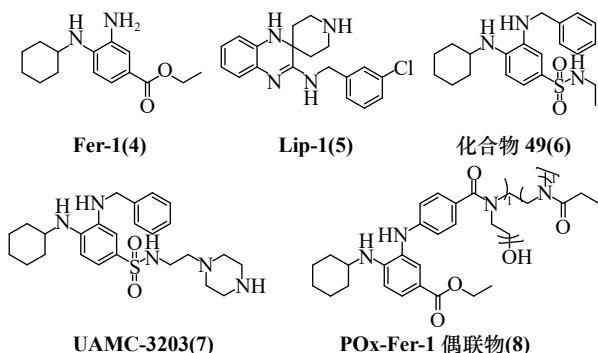


图 3 Fer-1、Lip-1 及其衍生物
Fig. 3 Fer-1, Lip-1 and their derivatives

鉴于 Fer-1(**4**)和 Lip-1(**5**)对过氧自由基的化学反应性与常见的抗氧化剂的相似性,许多

RTAs 已被证明具有抑制铁死亡的活性。最常见的 RTAs 是酚类和芳香胺(包括二芳胺和受阻胺),它们分别具有相对较弱的 O-H 键和 N-H 键,能够与过氧自由基快速发生反应,产生的苯氧基和胺基通常对底物和 O₂ 都不起反应,而是继续与第 2 个过氧基反应,产生非自由基产物,且其活性与其在脂质中与过氧自由基的化学反应性密切相关^[43,49]。

酚类 RTAs 的典型代表是维生素 E 和二丁基羟基甲苯(BHT, **9**),已被证明可以通过抑制脂质过氧化减少细胞死亡^[1],从而减轻神经功能障碍^[20]。α-生育酚(α-TOH, **10**)是维生素 E 最具生物活性的形式,是典型的天然 RTAs,也是有效的铁死亡抑制剂。其类似物 THNs(**11**)是迄今为止最具反应性的酚类 RTAs,在有机溶液中比 Fer-1(**4**)和 Lip-1(**5**)的反应性高 100 倍,然而在细胞中的铁死亡抑制活性却仅仅与二者相当^[50]。化合物 9-14 见图 4。

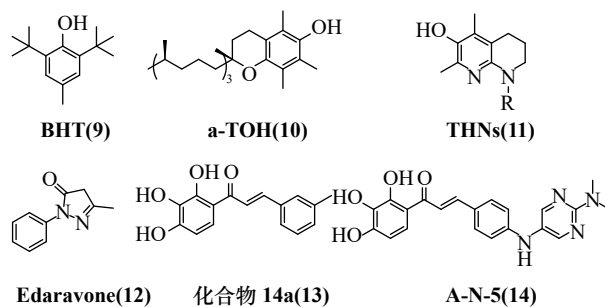


图 4 酚类 RTAs
Fig. 4 Phenolic RTAs

依达拉奉(**12**)是 1 种自由基清除剂,其结构当中的羰基可互变异构为烯醇,已被批准用于治疗急性缺血性中风患者。它能够对多种自由基物种发挥清除活性以抑制链式反应^[51]。依达拉奉已被证实能通过清除过氧自由基来抑制在无胱氨酸培养基中培养的小鼠肝癌 Hepa 1-6 细胞中的铁死亡。此外,通过使用 xCT 或 Gpx4 抑制剂在细胞中诱导的铁死亡也能够被依达拉奉所抑制^[52]。

Cong 等^[53]合成了一系列具有双重抑制功能的羟基查尔酮衍生物,可以同时抑制淀粉样 β 肽(Amyloid β, Aβ)聚集和铁死亡。在人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中,具有 3 个羟基取代基的化合物 14a(**13**)表现出最显著的神经保护作用。Liu 等^[54]将羟基查尔酮母核与二芳胺类自由基清除剂联合,以优化其对 Aβ 蛋白聚集和铁死亡的抑制活

性。结果表明，新合成的含有二甲氨基嘧啶核心结构的化合物 A-N-5(14) 在人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞系和小鼠海马神经元 HT22 细胞系中显示出对 A β 聚集以及铁死亡的最佳抑制活性，有望进一步开发为用于治疗 AD 的分子骨架候选物。

综上，尽管酚类对过氧自由基有很强的反应性，但芳香胺是比酚类更具有活性的铁死亡抑制剂，这归因于芳香胺的 2 个关键优势。首先，胺是相对较弱的氢键供体，因此它们不会与磷脂双分子层的头部形成强氢键相互作用而导致无法与过氧自由基发生氢原子转移反应^[55]。相较之下，因氧的电负性更大，酚类通常是更强的氢键供体，这抑制了它们在磷脂双分子层中的反应性^[56]。其次，胺基自由基与过氧基的反应可产生具有催化 RTA 活性的氮氧化物自由基^[57]。尽管该后续反应并不能捕获自由基(反应性较低的过氧基被交换为反应性较高的烷氧基)，但它形成的衍生物可以随后捕获多个自由基。

芳香胺类 RTAs 的典型代表是二苯胺，已有多项研究证实二苯胺类化合物 15 具有较强的铁死亡抑制活性。BH3 相互作用结构域(BH3 interaction domain, BID) 抑制剂 BI-6C9 可通过阻止线粒体外膜电位和线粒体分裂，保留线粒体的完整性和细胞存活率，从而抑制铁死亡^[58-59]。Hinder 等^[60] 在 BI-6C9 中引入抗氧化的二苯胺结构，与 BI-6C9 相比，DPA-3(16) 在不同的铁死亡诱导条件(即 Erastin 和 RSL-3) 下均显示出对铁死亡的保护效力的提升。化合物 15~22 见图 5。

吩噻嗪是另一类具有铁死亡抑制活性的 RTAs，对过氧自由基的反应性非常高，而且与二苯胺类 RTAs 相比对单电子氧化有更高的稳定性，是目前已知的活性最高的自由基捕获抗氧化剂。对过氧自由基的化学反应性和单电子氧化稳定性的这种显著平衡是由于吩噻嗪中的氧原子既能作为 π 电子供体稳定胺基自由基，又能通过诱导效应降低季铵阳离子的稳定性^[61]。

与吩噻嗪结构类似的吩噻嗪也是一类良好的自由基捕获抗氧化剂。四川大学的杨胜勇课题组基于吩噻嗪的结构开发了一系列具有较高活性的铁死亡抑制剂^[62]。构效研究表明吩噻嗪 10 位的 NH 为活性关键基团，当其被封闭后活性大大降低；其 2 位取代为活性较优取代位置，且甲基取代优于硫优于氧取代；当其被乙苯取代后，乙苯

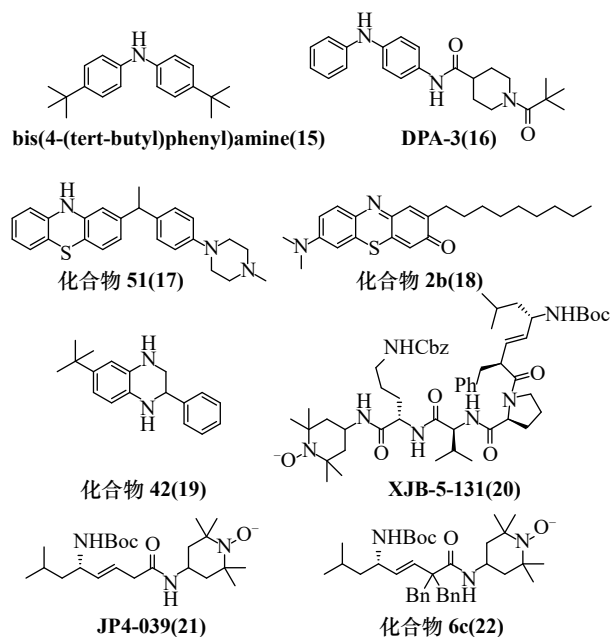


图 5 胺类 RTAs
Fig. 5 Aminic RTAs

对位引入碱性片段更优于疏水片段，其中化合物 51(17) 在 MCAO 缺血性脑卒中模型中，表现出良好的治疗效果。该化合物还显示出良好的药动学特性，特别是渗透血脑屏障的良好能力，在治疗缺血性疾病中具有较大的潜力，值得进一步深入研究^[62]。Liu 等^[63] 通过在吩噻嗪中引入烷基侧链，开发了一类新的吩噻嗪类铁死亡抑制剂。与母体吩噻嗪相比，化合物 1b~5b 在 Erastin 和 RSL3 诱导的铁死亡中表现出更好的保护作用，侧链碳数为 10 的 2b(18) 表现出最高的活性，其效力等同于或优于 Fer-1 和 Lip-1。

Lei 等^[64] 通过量子化学计算开发了一类具有四氢喹啉骨架的铁死亡抑制剂。四氢喹啉中亚胺基与苯环形成的 $p-\pi$ 共轭增强了结构中未配对电子的广泛离域，降低了 N-H 键断裂的熵成本^[65]，增强了与过氧自由基的化学反应性。所得一系列化合物均表现出较强的铁死亡抑制活性，其中化合物 42(19) 活性已与 Fer-1 相当。此外，这种骨架具有多个可修饰的位点，可以与其他药物结合形成多靶点药物，以更好地满足复杂疾病的治疗。

氮氧化物是胺类 RTAs 的另一种有效形式，它们可与羟胺和氧代胺的氧化还原形式相互转化，NAD(P)H 等生物还原剂可使活性氮氧化物和/或羟胺再生。因此，一种氮氧化物可淬灭几种活性物质，并可更有效地防止脂质过氧化。XJB-5-

131(**20**)是一种高度靶向线粒体的氮氧化物,在多种细胞环境中都具有与 Fer-1 相当的铁死亡抑制活性。构效关系结果表明, XJB-5-131(**20**)的高活性要归因于其在线粒体中的高水平富集,相较之下,其类似物 JP4-039(**21**)的保护性远低于 Fer-1 或 XJB-5-131(**20**),这与这 2 种脂质过氧化抑制剂在线粒体中的相对富集程度非常一致[相较于细胞质, JP4-039(**21**)和 XJB-5-131(**20**)在线粒体中的富集程度提示分别为 20~30 和 600 倍]^[66]。然而由于与 XJB-5-131(**20**)(MW=959.6, log *P*>6)相比,效力较弱的 JP4-039(**21**)(MW=424.6, log *P*=2.8)更具类药性,因此 Charaschanya 等^[67]选择对后者进行进一步的修饰。在新合成的 JP4-039(**21**)类似物中,化合物 6c(**22**)是 HT-1080 细胞系中最有效的铁死亡抑制剂。这些研究结果表明,与 JP4-039 相比,苄基的引入增加了亲脂性和立体体积,是促进活性提高的主要因素。

除了上述的酚类与胺类 RTAs,也存在一些非经典的 RTAs,如 CuII(ATSM)(**23**),它是一种双(缩氨基硫脲)铜 II 化合物,最近被报道在 ALS 患者的 II 期临床试验 (NCT04313166) 和 PD 患者的 I 期临床试验 (NCT03204929) 中显示出一定药效,见图 6。其作用机制并非是经典的 HAT 反应,而是先通过过氧自由基加成到 1 个桥连亚氨基碳上形成加合物,再进行 H 原子转移反应阻断第 2 个链式反应^[68]。由于在 CuII(ATSM)(**23**)中有 2 个缩氨基硫脲单元,这种加成/HAT 序列可以重复,因此此类结构的自由基捕获化学计量数为 4。

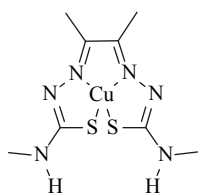


图 6 CuII(ATSM)(**23**)
Fig. 6 CuII(ATSM)(**23**)

3.1.3 LOX 抑制剂 酶促脂质过氧化主要由 LOX 和非血红素铁双加氧酶进行,前者在人类中包含 6 种亚型 (5-LOX、12S-LOX、12-R-LOX、15-LOX-1、15-LOX-2 和 eLOX3)^[69],以及在较小程度上由环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 进行,其中人类中包含 2 种亚型 (COX-1 和 COX-2)^[70]。Zileuton(**24**)是一种新型的选择性 5-LOX 抑制剂,

可抑制 5-LOX 并减少再灌注期间白三烯的产生^[71],降低细胞质中 ROS 的水平,并有效防止小鼠海马神经元细胞中谷氨酸诱导的铁死亡^[72]。此外,与溶媒治疗组相比,用 Zileuton(**24**)治疗的 MCAO 大鼠表现出改善的神经功能缺损评分和减少的梗死体积^[73]。与 RTAs 类似,这些源自 LOX 抑制剂的多样化结构也为进一步的药物开发提供了有前景的先导化合物。此外,15-LOX-1 选择性抑制剂如 PD146176(**25**)^[74],泛 LOX 抑制剂,如 CDC(**26**)^[50]、NDGA(**27**)^[75],也被证明能够抑制铁死亡。化合物 **24**~**27** 见图 7。其中 NDGA 与 15-LOX-1 的晶体结构表明化合物 NDGA 结合于 15-LOX-1 内的疏水口袋,主要通过 3 个苯环分别通过与 Hid372 和 Phe359 发生 π - π 相互作用^[76],见图 8。

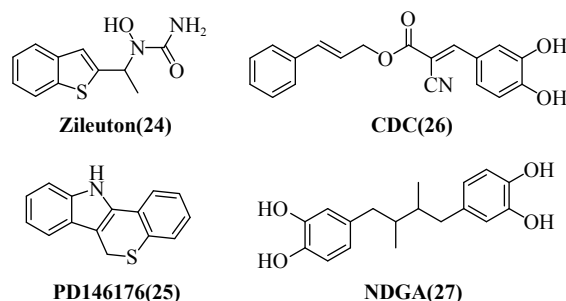


图 7 LOX 抑制剂
Fig. 7 LOX inhibitors

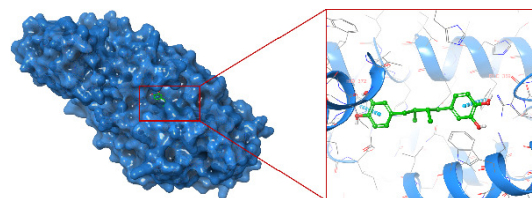


图 8 15-LOX-1 与 NDGA 的结合模式
Fig. 8 Binding mode of 15-LOX-1 and NDGA

3.2 调控铁水平的抑制剂

3.2.1 铁螯合剂 铁螯合剂能够靶向 LIP 中游离的 Fe^{2+} ,并阻止芬顿反应形成 ROS,从而达到抑制铁死亡的作用。去铁胺 (deferoxamine, DFO, **28**) 作为一种广泛使用的铁螯合剂,可通过抑制铁死亡来减少大鼠局灶性脑缺血模型中的损伤,改善其功能恢复^[77-78],并降低发生死亡和出血转化等溶栓治疗并发症的概率^[79],见图 9。此外,通过抑制铁死亡, DFO 对骨关节炎^[80]、心肌功能障碍^[81]、创伤性脊髓损伤^[82] 等疾病类型也有明显的治疗效果。右雷佐生 (dexrazoxane, DXZ) 是唯一

1 个被 FDA 批准用于肿瘤患者心脏毒性的铁螯合剂^[83]。DXZ 通过抑制心脏毒性小鼠的脂质过氧化和铁死亡来减轻心脏功能障碍^[84]，并通过预防 LPS 诱导的 SIC 大鼠的铁死亡提高了存活率和心肌功能^[85]。铁螯合剂去铁酮 (deferiprone, DFP, 29) 于 2011 年被 FDA 批准上市，用于治疗镰状细胞病或其他贫血引起的输血诱导的铁超载^[86]。最近的几项研究结果表明，DFP 可用于治疗包括 PD^[87] 和 FA^[88] 在内的多种神经退行性疾病。化合物 28-32 见图 9。

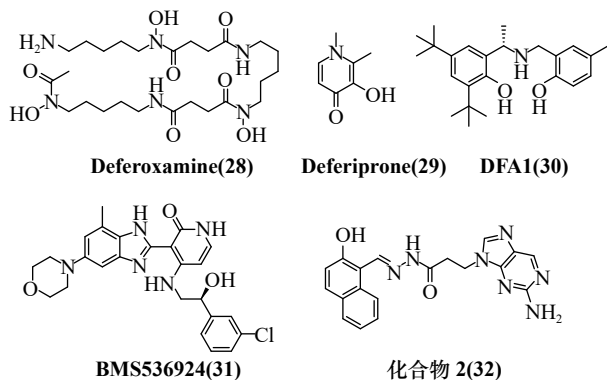


图 9 铁螯合剂
Fig. 9 Iron chelators

除了以上广泛使用的铁螯合剂外，也有研究者开发了具有新骨架的铁离子螯合剂。Feng 等^[89]合成的 DFA1(30) 可通过酚羟基中的 2 个分子氧和胺中的氮原子以 2 : 1 的化学计量比螯合铁离子，在体外和体内均表现出显著抑制铁死亡的效果，比常规螯合剂更有效。此外，它还减轻了静脉注射和口服给药后螯合剂相关的不良反应。作为一种高活性、低不良反应的先导化合物，可用于进一步的治疗开发。BMS536924(31) 是胰岛素样生长和胰岛素受体的双重抑制剂，最近已被证明是铁死亡的有效抑制剂。进一步的研究表明，BMS536924(31) 的铁死亡抑制活性并不依赖于其对胰岛素信号转导的抑制而在于其对铁离子的螯合能力^[90]。Joshi 等^[91]开发的嘌呤类似物 2(32) 也在 Erastin 诱导的铁死亡细胞模型中显示出比常规铁螯合剂更高的铁死亡抑制效力。

3.2.2 直接降低 Fe²⁺ 水平的抑制剂 YL-939(33) 是一种靶向抗增殖蛋白 2(prohibitin2, PHB2) 的铁死亡抑制剂，已被证明能通过调节铁蛋白表达和铁蛋白吞噬来降低细胞的 LIP 中的铁水平进而抑制铁死亡，其详细的调控机制仍有待未来继续探

索。该化合物在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤模型能显著抑制细胞的死亡和炎症浸润^[92]。化合物 33-36 见图 10。

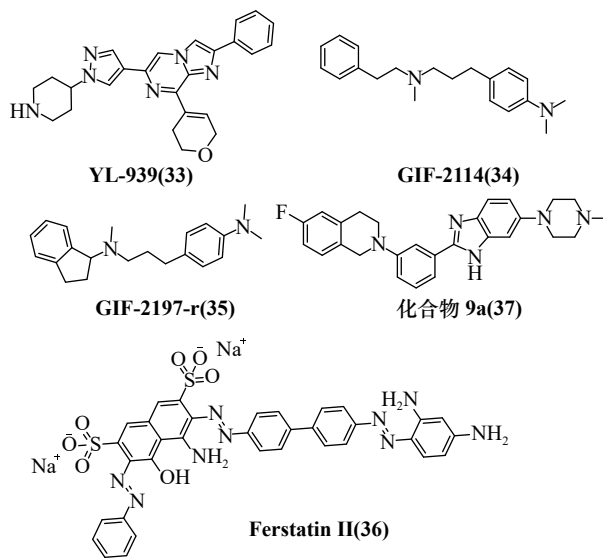


图 10 直接降低 Fe²⁺ 水平的抑制剂
Fig. 10 Inhibitors directly decreasing level of Fe²⁺

Hirata 等^[93]合成了一类含 *N,N*-二甲基苯胺结构的化合物，它们靶向次级内体和溶酶体，通过减少 Fe²⁺ 来抑制铁死亡。其中活性最高的 2 个化合物 GIF-2114(34) 和 GIF-2197-r(35) 在亚纳摩尔浓度下能够对谷氨酸和 Erastin 诱导的细胞死亡提供与 Fer-1 相当的神经保护能力。

Ferristatin II(36) 能够促进 TfR1 的降解从而干扰 Tf 介导的铁递送，也被证明能抑制铁死亡^[94]，这为开发新的治疗方法来对抗包括创伤性脑损伤在内的多种神经系统疾病提供了一种新的策略。

Fang 等^[95]发现了一类靶向核受体辅激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 的铁死亡抑制剂，该类化合物通过与 NCOA4 结合破坏 NCOA4-FTH1 间的蛋白-蛋白相互作用，阻断 NCOA4 依赖性的铁自噬，减少细胞内 LIP 中的 Fe²⁺ 从而抑制铁死亡。在大鼠缺血性脑卒中模型中，化合物 9a(37) 显著改善了缺血性再灌注损伤，这为治疗神经系统疾病提供了一种新的策略。

3.3 其他铁死亡抑制剂

除此之外，还有许多靶向各种调节蛋白的小分子也被证明可于体内外抑制铁死亡。如化合物 968(38) 靶向谷氨酰胺酶，抑制其催化谷氨酰胺水解为谷氨酸，在多种缺血/再灌注损伤模型中也显示出显著的神经保护功能^[26,96]。Fang 等^[97]发现的

一类新型二苯丁烯类抑制剂，通过增加 FSP1 蛋白水平来抑制铁死亡。在大鼠缺血性中风模型中，化合物 3f(39) 有效减轻了脑缺血损伤。作为一种具有新骨架的新型铁死亡抑制剂，有希望得到进一步发展。组蛋白甲基转移酶抑制剂 BRD4770(40) 也被证明对胱氨酸剥夺、Erastin 或 RSL3 诱导的平滑肌细胞中的铁死亡具有与 Fer-1 相当的保护作用，可能是治疗主动脉夹层的有效手段^[98]。化合物 38~40 见图 11。

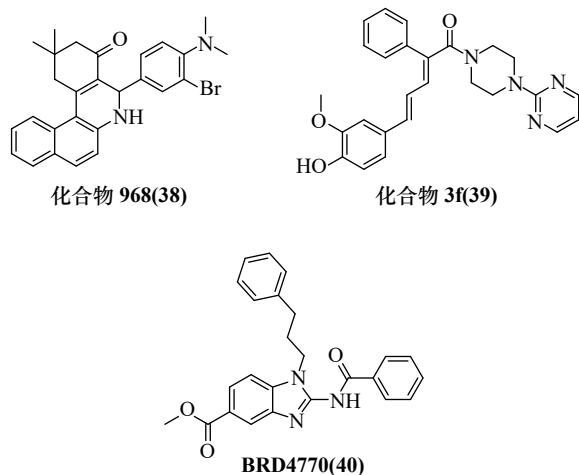


图 11 其他铁死亡抑制剂

Fig. 11 Other ferroptosis inhibitors

许多来源于天然产物的抗氧化剂由于含有可清除自由基的多酚类结构，也被证明具有抑制铁死亡的活性，这包括 43 种姜黄素、26 种黄芩苷、44 种白藜芦醇和 45 种萝卜硫素^[99]。它们在多种疾病模型中的铁死亡抑制作用已有报道，包括心肌缺血再灌注损伤^[100]、糖尿病性心肌病^[101]、横纹肌溶解症介导的肾损伤^[102]、蛛网膜下腔出血^[103]等。

4 总结与展望

铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式，自 2012 年发现以来的 10 年里引起了广泛关注，其在生理功能、发生机制及治疗应用领域的研究已经取得了极大的实质性进展，成为近年来的研究热点之一。

它由铁依赖性的脂质过氧化驱动，受多种代谢途径调节，包括多不饱和脂肪酸过氧化、铁代谢、线粒体活性和氨基酸、脂质和糖的代谢，以及与疾病相关的各种信号途径。其防御机制涉及 4 条相互独立的细胞通路，包括 GPX4-GSH、FSP1-CoQH2、DHODH-CoQH2 和 GCH1-BH4。正常情况下，铁介导的脂质过氧化受到这 4 条防

御系统的严格控制，而一旦铁代谢失衡，导致细胞内积累过量的 ROS 超过防御系统的还原能力，会生成一系列二级产物 (如 4-羟基壬醛和丙二醛)，最终导致细胞器和/或细胞膜的破裂。

铁死亡已被证明参与肿瘤、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、感染性疾病及自身免疫疾病等多种疾病的病理过程。相比于正常细胞，肿瘤细胞中 ROS 积累较多且代谢旺盛，对铁死亡更具敏感性。因此靶向诱导铁死亡可能是一种新的肿瘤治疗策略。除此之外，在许多其他疾病中也发现了脂质过氧化和铁离子平衡障碍等铁死亡的特征，采用铁死亡抑制剂在体内外均可起到保护作用。因此，通过诱导和抑制铁死亡的药理学调节，在治疗肿瘤、缺血性器官损伤和神经退行性疾病方面具有巨大潜力。

现有的铁死亡抑制剂大多针对铁死亡的 2 个重要特征：脂质过氧化物的过度积累和 Fe^{2+} 的过载，它们分别通过清除自由基、抑制脂质过氧化和减少 Fe^{2+} 来发挥作用。RTAs 为目前研究最为广泛的一种类型，占目前抑制剂的绝大多数。由于常见的抗氧化剂对过氧自由基有相似的化学反应性，也已被证明具有抑制铁死亡的活性。其中吩噻嗪为目前已知的最具活性的骨架，以其为先导化合物开发的化合物 2b(18) 是所有公开报道的结构中最有效的铁死亡抑制剂 ($EC_{50}=0.5 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)，在缺血性脑卒中体内模型表现出良好的治疗效果。

然而到目前为止，尽管在探索调节铁死亡的机制方面取得了相当大的进展，但导致铁死亡的确切的执行机制仍有待阐明，如细胞死亡的具体方式、地点和时间等；在特定组织、细胞和/或疾病环境中选择性调控铁死亡的方法也有待进一步开发，这对于探索安全、有效、特异性强的治疗方法而言至关重要。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296.
- [3] YANG W S, STOCKWELL B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chem.*

- Biol 2008, 15(3): 234-245.
- [4] SEILER A, SCHNEIDER M, FÖRSTER H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3): 237-248.
- [5] PARROW N L, LI Y H, FEOLA M, et al. Lobe specificity of iron binding to transferrin modulates murine erythropoiesis and iron homeostasis[J]. *Blood*, 2019, 134(17): 1373-1384.
- [6] KOSKENKORVA-FRANK T S, WEISS G, KOPPENOL W H, et al. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013(65): 1174-1194.
- [7] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [8] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: Process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [9] BANNAI S, KITAMURA E. Transport interaction of L-cystine and L-glutamate in human diploid fibroblasts in culture[J]. *J Biol Chem*, 1980, 255(6): 2372-2376.
- [10] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [11] URSINI F, MAIORINO M, VALENTE M, et al. Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation and exhibits glutathione peroxidase activity on phosphatidylcholine hydroperoxides[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 710(2): 197-211.
- [12] DIXON S J, PATEL D N, WELSCH M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis[J]. *Elife*, 2014, 3: e02523. Doi: 10.7554/eLife.02523
- [13] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [14] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [15] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [16] 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.
- [17] SOULA M, WEBER R A, ZILKA O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351-1360.
- [18] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [19] NAKAMURA T, HIPPE C, SANTOS DIAS MOURÃO A, et al. Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis[J]. *Nature*, 2023, 619(7969): 371-377.
- [20] KAGAN V E, MAO G W, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [21] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [22] JIANG L, KON N, LI T Y, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [23] ZHANG Y L, SHI J J, LIU X G, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-1192.
- [24] ZOU Y L, HENRY W S, RICQ E L, et al. Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion[J]. *Nature*, 2020, 585(7826): 603-608.
- [25] LIU S L, YE D N, QIU A L, et al. Research progress on mechanisms of lipid peroxidation induced ferroptosis involved in atherosclerosis[J]. *Pharm Today(今日药 学)*, 2021, 31(12): 954-960.
- [26] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [27] PARK T J, PARK J H, LEE G S, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(11): 835.
- [28] WANG Y, ZHANG M H, BI R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury[J]. *Redox Biol*, 2022(51): 102262.
- [29] 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.
- [30] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [31] HAMBRIGHT W S, FONSECA R S, CHEN L J, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2017(12): 8-17.
- [32] ZHANG P, CHEN L, ZHAO Q Q, et al. Ferroptosis was more initial in cell death caused by iron overload and its underlying mechanism in Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020(152): 227-234.
- [33] AYTON S, LEI P, DUCE J A, et al. Ceruloplasmin dysfunction and therapeutic potential for Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(4): 554-559.
- [34] GROLEZ G, MOREAU C, SABLONNIÈRE B, et al. Ceruloplasmin activity and iron chelation treatment of patients with Parkinson's disease[J]. *BMC Neurol*, 2015(15): 74.

- [35] YU Y Y, JIANG L, WANG H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis[J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739.
- [36] AMARAL E P, COSTA D L, NAMASIVAYAM S, et al. A major role for ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-induced cell death and tissue necrosis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(3): 556-570.
- [37] HU C L, NYDES M, SHANLEY K L, et al. Reduced expression of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase-4 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neurochem*, 2019, 148(3): 426-439.
- [38] YOSHIDA M, MINAGAWA S, ARAYA J, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3145.
- [39] TONG J, LAN X T, ZHANG Z, et al. Ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in mice: Potential involvement of PANoptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(5): 1014-1028.
- [40] YANG X D, YANG Y Y. Ferroptosis as a novel therapeutic target for diabetes and its complications[J]. *Front Endocrinol*, 2022(13): 853822.
- [41] KIM J H, LEWIN T M, COLEMAN R A. Expression and characterization of recombinant rat Acyl-CoA synthetases 1, 4, and 5. Selective inhibition by triacsin C and thiazolidinediones[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(27): 24667-24673.
- [42] TUO Q Z, LIU Y, XIANG Z, et al. Thrombin induces ACSL4-dependent ferroptosis during cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 59.
- [43] SHAH R, MARGISON K, PRATT D A. The potency of diarylamine radical-trapping antioxidants as inhibitors of ferroptosis underscores the role of autoxidation in the mechanism of cell death[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(10): 2538-2545.
- [44] SKOUTA R, DIXON S J, WANG J L, et al. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(12): 4551-4556.
- [45] TUO Q Z, LEI P, JACKMAN K A, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1520-1530.
- [46] HOFMANS S, VANDEN BERGHE T, DEVISSCHER L, et al. Novel ferroptosis inhibitors with improved potency and ADME properties[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(5): 2041-2053.
- [47] DEVISSCHER L, VAN COILLIE S, HOFMANS S, et al. Discovery of novel, drug-like ferroptosis inhibitors with *in vivo* efficacy[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(22): 10126-10140.
- [48] MORROW J P, MAZRAD Z A I, BUSH A I, et al. Poly(2-oxazoline) - Ferrostatin-1 drug conjugates inhibit ferroptotic cell death[J]. *J Control Release*, 2022(350): 193-203.
- [49] INGOLD K U, PRATT D A. Advances in radical-trapping antioxidant chemistry in the 21st century: A kinetics and mechanisms perspective[J]. *Chem Rev*, 2014, 114(18): 9022-9046.
- [50] CONRAD M, PRATT D A. The chemical basis of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(12): 1137-1147.
- [51] YAMAMOTO Y, KUWAHARA T, WATANABE K, et al. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one[J]. *Redox Rep*, 1996, 2(5): 333-338.
- [52] HOMMA T, KOBAYASHI S, SATO H, et al. Edaravone, a free radical scavenger, protects against ferroptotic cell death *in vitro*[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 384(1): 111592.
- [53] CONG L, DONG X Y, WANG Y, et al. On the role of synthesized hydroxylated chalcones as dual functional amyloid- β aggregation and ferroptosis inhibitors for potential treatment of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2019(166): 11-21.
- [54] LIU Y Y, HAN C, DAI R J, et al. Rational design, synthesis and activities of hydroxylated chalcones as highly potent dual functional agents against Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Chem*, 2022(122): 105662.
- [55] LITWINIENKO G, INGOLD K U. Solvent effects on the rates and mechanisms of reaction of phenols with free radicals[J]. *Acc Chem Res*, 2007, 40(3): 222-230.
- [56] SHAH R, FARMER L A, ZILKA O, et al. Beyond DPPH: Use of fluorescence-enabled inhibited autoxidation to predict oxidative cell death rescue[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(11): 1594-1607. e7.
- [57] POON J F, PRATT D A. Recent insights on hydrogen atom transfer in the inhibition of hydrocarbon autoxidation[J]. *Acc Chem Res*, 2018, 51(9): 1996-2005.
- [58] GROHM J, PLESNILA N, CULMSEE C. Bid mediates fission, membrane permeabilization and peri-nuclear accumulation of mitochondria as a prerequisite for oxidative neuronal cell death[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(5): 831-838.
- [59] JELINEK A, HEYDER L, DAUDE M, et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018(117): 45-57.
- [60] HINDER L, PFAFF A L, EMMERICH R E, et al. Characterization of novel diphenylamine compounds as ferroptosis inhibitors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 378(2): 184-196.
- [61] FARMER L A, HAIASZ E A, GRIESSER M, et al. Phenoxazine: A privileged scaffold for radical-trapping antioxidants[J]. *J Org Chem*, 2017, 82(19): 10523-10536.
- [62] YANG W, LIU X L, SONG C L, et al. Structure-activity relationship studies of phenothiazine derivatives as a new class of ferroptosis inhibitors together with the therapeutic effect in an ischemic stroke model[J]. *Eur J Med Chem*, 2021(209): 112842.
- [63] LIU J, BANDYOPADHYAY I, ZHENG L, et al. Antiferroptotic activity of phenothiazine analogues: A novel therapeutic strategy for oxidative stress related disease[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(11): 2165-2173.
- [64] LEI H X, ZHANG K L, QIN Y X, et al. A quantum-chemical approach to develop tetrahydroquinoxaline as potent

- ferroptosis inhibitors[J]. *J Mol Struct*, 2021(1228): 129485.
- [65] ZILKA O, SHAH R, LI B, et al. On the mechanism of cytoprotection by ferrostatin-1 and liproxstatin-1 and the role of lipid peroxidation in ferroptotic cell death[J]. *ACS Cent Sci*, 2017, 3(3): 232-243.
- [66] KRAINZ T, GASCHLER M M, LIM C, et al. A mitochondrial-targeted nitroxide is a potent inhibitor of ferroptosis[J]. *ACS Cent Sci*, 2016, 2(9): 653-659.
- [67] CHARASCHANYA M, MASKREY T S, LAPORTE M G, et al. Synthesis and optimization of nitroxide-based inhibitors of ferroptotic cell death in cancer cells and macrophages[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13(3): 403-408.
- [68] ZILKA O, POON J F, PRATT D A. Radical-trapping antioxidant activity of copper and nickel bis(thiosemicarbazone) complexes underlies their potency as inhibitors of ferroptotic cell death[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(45): 19043-19057.
- [69] HAEGGSTRÖM J Z, FUNK C D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: Biochemistry, biology, and roles in disease[J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 5866-5898.
- [70] ROUZER C A, MARNETT L J. Mechanism of free radical oxygenation of polyunsaturated fatty acids by cyclooxygenases[J]. *Chem Rev*, 2003, 103(6): 2239-2304.
- [71] DRAZEN J M, ISRAEL E, O'BYRNE P M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(3): 197-206.
- [72] LIU Y, WANG W, LI Y Y, et al. The 5-lipoxygenase inhibitor zileuton confers neuroprotection against glutamate oxidative damage by inhibiting ferroptosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(8): 1234-1239.
- [73] TU X K, ZHANG H B, SHI S S, et al. 5-LOX inhibitor zileuton reduces inflammatory reaction and ischemic brain damage through the activation of PI3K/akt signaling pathway[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(10): 2779-2787.
- [74] MATSUSHITA M, FREIGANG S, SCHNEIDER C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 555-568.
- [75] HUANG L L, WANG J B, CHEN L P, et al. Design, synthesis, and evaluation of NDGA analogues as potential anti-ischemic stroke agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2018(143): 1165-1173.
- [76] GILBERT N C, GERSTMEIER J, SCHEXNAYDRE E E, et al. Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(7): 783-790.
- [77] HANSON L R, ROEYTENBERG A, MARTINEZ P M, et al. Intranasal deferoxamine provides increased brain exposure and significant protection in rat ischemic stroke[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(3): 679-686.
- [78] MILLÁN M, DEGREGORIO-ROCASOLANO N, PÉREZ DE LA OSSA N, et al. Targeting pro-oxidant iron with deferoxamine as a treatment for ischemic stroke: Safety and optimal dose selection in a randomized clinical trial[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1270.
- [79] XING Y Q, HUA Y, KEEP R F, et al. Effects of deferoxamine on brain injury after transient focal cerebral ischemia in rats with hyperglycemia[J]. *Brain Res*, 2009(1291): 113-121.
- [80] GUO Z, LIN J M, SUN K, et al. Deferoxamine alleviates osteoarthritis by inhibiting chondrocyte ferroptosis and activating the Nrf2 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022(13): 791376.
- [81] JIN T, HE Q, CHENG C, et al. UAMC-3203 or/and deferoxamine improve post-resuscitation myocardial dysfunction through suppressing ferroptosis in a rat model of cardiac arrest[J]. *Shock*, 2022, 57(3): 344-350.
- [82] YAO X, ZHANG Y, HAO J, et al. Deferoxamine promotes recovery of traumatic spinal cord injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(3): 532-541.
- [83] FANG X X, ARDEHALI H, MIN J X, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 7-23.
- [84] FANG X X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2672-2680.
- [85] 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.
- [86] HIDER R C, HOFFBRAND A V. The role of deferoxamine in iron chelation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2140-2150.
- [87] MARTIN-BASTIDA A, WARD R J, NEWBOULD R, et al. Brain iron chelation by deferoxamine in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1398.
- [88] PANDOLFO M, ARPA J, DELATYCKI M B, et al. Deferoxamine in Friedreich ataxia: A 6-month randomized controlled trial[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(4): 509-521.
- [89] FENG W Y, XIAO Y J, ZHAO C F, et al. New deferoxamine compounds efficiently chelate excess iron to treat iron overload disorders and to prevent ferroptosis[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(29): e2202679.
- [90] KUGANESAN N, DLAMINI S, MCDANIEL J, et al. Identification and initial characterization of a potent inhibitor of ferroptosis[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(3/4): 413-424.
- [91] JOSHI S, AGARWAL S, PANJLA A, et al. Inhibiting erastin-induced ferroptotic cell death by purine-based chelators[J]. *ChemBioChem*, 2022, 23(9): e202100654.
- [92] YANG W, MU B, YOU J, et al. Non-classical ferroptosis inhibition by a small molecule targeting PHB₂[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7473.
- [93] HIRATA Y, TSUNEKAWA Y, TAKAHASHI M, et al. Identification of novel neuroprotective N, N-dimethylaniline derivatives that prevent oxytosis/ferroptosis and localize to late endosomes and lysosomes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021(174): 225-235.
- [94] CHENG Y, QU W H, LI J, et al. Ferristatin II, an iron uptake inhibitor, exerts neuroprotection against traumatic brain injury via suppressing ferroptosis[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022,

- 13(5): 664-675.
- [95] FANG Y Y, CHEN X C, TAN Q Y, et al. Inhibiting ferroptosis through disrupting the NCOA4-FTH1 interaction: A new mechanism of action[J]. *ACS Cent Sci*, 2021, 7(6): 980-989.
- [96] WANG J B, ERICKSON J W, FUJI R, et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(3): 207-219.
- [97] FANG Y Y, TAN Q Y, ZHOU H H, et al. Discovery of novel diphenylbutene derivative ferroptosis inhibitors as neuroprotective agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2022(231): 114151.
- [98] CHEN Y, YI X, HUO B, et al. BRD4770 functions as a novel ferroptosis inhibitor to protect against aortic dissection[J]. *Pharmacol Res*, 2022(177): 106122.
- [99] GU Y L, LI Y Z, WANG J X, et al. Targeting ferroptosis: Paving new roads for drug design and discovery[J]. *Eur J Med Chem*, 2023(247): 115015.
- [100] LI T, TAN Y, OUYANG S, et al. Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis[J]. *Gene*, 2022(808): 145968.
- [101] WANG X, CHEN X X, ZHOU W Q, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane *via* AMPK/NRF₂ pathways[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 708-722.
- [102] GUERRERO-HUE M, GARCÍA-CABALLERO C, PALOMINO-ANTOLÍN A, et al. Curcumin reduces renal damage associated with rhabdomyolysis by decreasing ferroptosis-mediated cell death[J]. *FASEB J*, 2019, 33(8): 8961-8975.
- [103] ZHENG B, ZHOU X W, PANG L J, et al. Baicalin suppresses autophagy-dependent ferroptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7794-7804.

收稿日期: 2023-12-05
(本文责编: 李艳芳)