

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.12.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250818.1301.008\(2025-08-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250818.1301.008(2025-08-18))

外泌体调控心肌缺血再灌注损伤后铁死亡的研究进展^{*}

崔天豪¹,朱海娟^{2△},李从圣¹

(1. 安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院心血管内科,合肥 230000;
2. 安徽医科大学附属妇幼保健院麻醉科,合肥 230022)

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是梗死心肌恢复血流后不可避免的病理过程,是导致心肌梗死预后不佳的主要原因。铁死亡是心肌细胞中的重要死亡形式,参与心肌梗死与缺血再灌注损伤过程的病理代谢,其有望成为改善缺血再灌注损伤的治疗靶点。外泌体是携带多种生物学活性物质并参与细胞间的信息交流的细胞外囊泡,不同来源的外泌体对 MIRI 后的铁死亡发挥重要的调控作用。该文综述了铁死亡在 MIRI 病理生理中的作用机制及外泌体调控铁死亡发挥心肌保护作用的研究进展,以期为临床上心血管疾病的相关研究和患者的治疗提供新思路。

[关键词] 外泌体;miRNA;心肌缺血再灌注损伤;铁死亡;心肌保护
[中图法分类号] R542 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)12-2897-05

Research progress of ferroptosis and exosomes treat myocardial ischemia-reperfusion injury^{*}

CUI Tianhao¹,ZHU Haijuan^{2△},LI Congsheng¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei, Aanhui 230000, China; 2. Department of Anesthesiology, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Aanhui 230022, China)

[Abstract] Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is an inevitable pathological process after the restoration of blood flow in infarcted myocardium and is the main cause of poor prognosis of myocardial infarction. Ferroptosis is an important form of cell death in cardiomyocytes and involves in the pathological metabolism of myocardial infarction and ischemia-reperfusion injury, which is gradually becoming a therapeutic target for improving ischemia-reperfusion injury. Exosomes are extracellular vesicles that carry various biologically active substances and participate in intercellular communication. Exosomes from different sources play an important regulatory role in ferroptosis following MIRI. This article reviews the mechanism of ferroptosis in the pathophysiology of MIRI and the research progress on how exosomes regulate ferroptosis to exert cardioprotective effects, aiming to provide new ideas for clinical research on cardiovascular diseases and patient treatment.

[Key words] exosomes; miRNA; ferroptosis; myocardial ischemia-reperfusion injury; myocardium preservation

缺血性心脏病是严重影响人们健康的重大公共卫生问题,其发病率及死亡率逐年升高。血管重建即再灌注治疗是目前临床治疗缺血性心脏病最有效的手段之一,但再灌注治疗不可避免会引发心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)^[1-2]。MIRI 是导致缺血性心脏病预后不佳的主要原因,其在较大程度上降低了心肌梗死患者的治

疗效果。MIRI 的病理生理机制复杂,包括氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、钙超载、微血管功能障碍及各种形式的细胞死亡。其中,铁死亡是近年来发现的另一种心肌细胞死亡形式,以细胞内脂质过氧化物及活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度积累作为生化特征,同时具有独特形态学表现,如线粒体萎缩、线粒体膜密度增高及线粒体嵴退化分解等,但无细胞核

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82100315)。[△] 通信作者,E-mail:35880762@qq.com。

改变^[3-4]。外泌体(Exosomes)是一类细胞外囊泡,可通过胞吐、胞吞等方式向受体细胞递送蛋白质或小分子核酸,进而调节受体细胞的生物学功能。研究认为,外泌体可通过递送生物活性物质调控 MIRI 后铁死亡过程^[5-8],在心血管疾病治疗中具有潜在临床应用前景^[9-10]。本文主要阐述铁死亡参与 MIRI 病理、生理过程机制,及外泌体通过抑制铁死亡发挥心肌保护作用的研究进展,以期为临床心血管疾病相关研究及患者治疗提供新思路。

1 铁死亡

1.1 铁死亡概述

铁死亡是一种新型程序性细胞死亡形式,其概念于 2012 年被提出,以非凋亡性、铁依赖性为核心特征,主要机制为细胞内超载铁离子积聚并诱导 ROS 生成,进而氧化多不饱和脂肪酸、破坏细胞膜结构,最终导致细胞死亡^[11]。铁是人体必需的微量元素,对细胞生存至关重要。细胞外三价铁离子先与循环转铁蛋白形成复合物,结合细胞表面的转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TFR1);随后内体中的三价铁离子被 6 次跨膜上皮抗原 3 金属还原酶(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原为二价铁离子,再通过二价金属转运体 1(divalent metal transporter 1, DMT1)或 Zrt/Irt 样蛋白 8/14(Zip8/14)介导释放至细胞质,储存于铁蛋白中^[4]。铁蛋白由铁蛋白轻链 1(ferritin light 1, FTL1)和重链 1(ferritin heavy 1, FTH1)组成,是细胞内重要的铁储存复合物^[12]。二价铁离子可通过铁转运蛋白输出细胞;而铁蛋白经核受体共激活因子 4 调控的自噬降解后,会释放大游离二价铁离子,增加细胞内铁负荷及 ROS 积累,最终诱导铁死亡。此外,铁反应元件结合蛋白 2(iron-responsive element-binding protein 2, IREB2)作为铁代谢关键调节因子,可调控 TFR1、FTH1 及 FTL1 的表达;进入细胞的二价铁离子还能通过 DMT1、多泡体及外泌体介导铁输出^[13]。铁催化的 Fenton 反应可将内源性过氧化氢转化为羟自由基,促进 ROS 产生及积累,最终诱发铁死亡^[14]。抑制 DMT1 或阻断多泡体可限制细胞内铁外流,提高细胞内的铁水平,从而诱导铁死亡^[15]。上述机制为铁死亡相关疾病的研究提供了理论依据。

既往研究表明,系统 Xc^- /半胱氨酸/谷胱甘肽(glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)轴是调控铁死亡的主要信号通路^[16-17],GPX4 是其中的关键调节因子^[18],在组织损伤期间对于维持组织稳态、避免细胞死亡至关重要^[19];GPX4 抑制剂 ML162 可通过灭活 GPX4 增加脂质 ROS 生成,进而诱导铁死亡^[20-21]。GPX4 的活性与表达既受 GSH 调控,也受其活性中心硒代半胱氨酸影响。

tRNA 可将硒代半胱氨酸嵌入 GPX4 以维持其活性,进而清除脂质 ROS 并抑制自身磷酸化^[22]。因此,阻断 GSH 合成途径或诱导缺硒抑制 GPX4 活性均可触发铁死亡,这为铁死亡机制研究提供了切入点,也为细胞保护新策略的开发提供了新视角。

1.2 铁死亡在心肌缺血再灌注中的作用

MIRI 是急性心肌梗死血管再灌注治疗后最严重的并发症,再灌注过程中会产生大量 ROS 及自由基,进而导致心肌细胞损伤、坏死甚至铁死亡。有研究指出,心脏手术后体外循环释放的铁会引发缺血再灌注损伤介导的急性肾损伤,若不及时干预,细胞内不稳定铁池会持续增加,最终导致肾衰竭^[23]。另有研究发现, MIRI 小鼠模型中的心肌非血红素铁水平升高,且铁死亡标志物前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, Ptg2) mRNA 表达上调;而铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1(Fer-1)与右丙亚胺均可减轻心室重塑及损伤,提示 MIRI 模型小鼠心肌细胞存在铁死亡^[24]。上述研究提示,铁死亡可作为心脏疾病的潜在治疗靶点^[25]。

2 外泌体与铁死亡的关系

2.1 外泌体概述

研究发现,外泌体是包含 DNA、RNA、脂质、蛋白质等多种活性物质,直径为 40~160 nm 的细胞外囊泡,可由生物体内几乎所有类型细胞分泌并存在于多种生物体液中^[11]。外泌体通过递送生物活性物质参与细胞间通信,或通过自身组分的降解与再表达调节受体细胞的基因表达,进而参与调控细胞周期、细胞迁移、血管生成及组蛋白修饰^[26]。不同细胞来源的外泌体可通过多种机制对缺血心肌组织发挥保护效应。例如,缺血预处理诱导的血浆外泌体(ischemic preconditioning induced exosomes, IPC-Exo)对正常或心衰大鼠 MIRI 均发挥保护作用^[27];间充质干细胞源性外泌体通过减少中性粒细胞浸润及中性粒细胞胞外网形成,可缓解 MIRI^[28]。基于其免疫原性低、生物相容性好、效率高等优点,近年来外泌体作为内源性载体,在通过调控铁死亡治疗心肌损伤领域受到越来越多研究者的关注。

2.2 外泌体调控靶细胞铁死亡的机制

外泌体调控靶细胞铁死亡的机制较多,可以通过 Xc^- /GSH/GPX4 系统调控靶细胞的铁死亡,通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸)[reduced nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate), NAD(P)H]/铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)/辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)通路抑制铁死亡,以及通过调节铁代谢抑制铁死亡。

2.2.1 外泌体通过 Xc^- /GSH/GPX4 系统调控靶细胞的铁死亡

疾病来源的外泌体可通过递送 miRNA 调控 Xc^- /GSH/GPX4 系统,进而影响靶细胞铁死亡及疾病进展。溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)是 Xc^- /GSH/GPX4 系统的重要组成部分,其表达水平可影响系统活性^[29]。在肥胖诱导心肌损伤的研究中,miR-140-5p 在脂肪组织巨噬细胞来源的外泌体中呈高表达,后者携带的 miR-140-5p 通过靶向 SLC7A11 抑制 GSH 表达,促进心肌细胞铁死亡并加重其损伤^[30]。在房颤心肌损伤模型研究中,心脏成纤维细胞来源的外泌体通过递送 miR-23a-3p,进而抑制 SLC7A11 mRNA 转录,导致 Xc^- 转运系统功能耗竭,从而促进心肌细胞铁死亡^[31]。LIU 等^[32]将 Fer-1 装载于骨髓间充质干细胞来源外泌体中,成功将 Fer-1 传递至神经细胞,减少神经细胞铁死亡及炎症反应,减轻小鼠脑缺血再灌注损伤。进一步机制研究表明,骨髓间充质干细胞来源外泌体/Fer-1 通过上调 GPX4 表达并抑制环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达调控 GPX4/COX-2 轴,在脑损伤中发挥保护作用。所以,外泌体可通过携带 miRNA 或装载活性物质(如 Fer-1)调控 Xc^- /GSH/GPX4 系统及其下游通路,进而介导靶细胞铁死亡过程。

2.2.2 外泌体通过 NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路抑制铁死亡

NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路是与经典 GSH 依赖型 GPX4 通路平行的另一抗氧化途径,可与 GPX4 协同抑制脂质过氧化及铁离子氧化^[33-34]。FSP1 是预防铁死亡的关键蛋白,FSP1 敲除的细胞对铁死亡诱导剂更敏感,而过表达 FSP1 可挽救这一铁死亡表型^[33,35]。FSP1 作为醌氧化还原酶家族成员,可在质膜上将泛醌还原为二氢泛醌,进而抑制脂质过氧化物积累;DOLL 等^[33]进一步发现,FSP1 可通过 NAD(P)H 催化 CoQ10 的再生。外泌体在 NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路中主要通过其携带的 RNA 调控 FSP1 表达,进而调控细胞铁死亡。例如,外泌体来源的 miR-4443 可通过甲基转移酶样 3 调控 FSP1 表达,增强肿瘤细胞对铁死亡的耐药性^[36]。在急性脊髓损伤小鼠模型中,间充质干细胞来源外泌体可递送 LncG-m36569,通过 miR-5627-5p/FSP1 信号通路抑制神经细胞铁死亡,进而促进脊髓神经功能修复^[37]。

2.2.3 外泌体通过调节铁代谢抑制铁死亡

铁代谢紊乱(尤其是铁超载)会通过 Fenton 反应促进 ROS 的产生与积累,进而触发铁死亡。IREB2 是细胞内铁代谢的主要调节因子,可通过调控 TFR1、FTH1 和 FTL1 的表达参与铁代谢过程^[38]。LI 等^[39]的研究显示,血红素加氧酶-1 修饰的骨髓间充质干细胞源性外泌体可高表达 miR-29a-3p,进而下调 IREB2

表达,降低二价铁离子水平,抑制肝细胞铁死亡,从而减轻脂肪肝细胞损伤。WEI 等^[40]在脓毒症大鼠模型中发现,血清外泌体中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) NEAT1 的表达水平明显升高;后者通过吸附 miR-9-5p,上调 TFR1 和谷草转氨酶 1 的表达,诱导脑微血管内皮细胞铁死亡,进而加重脑损伤。乙型肝炎病毒感染的 LO-2 细胞源性外泌体携带的 miR-222 可通过抑制 TFR1 表达来促进肝细胞铁死亡,加速肝衰竭^[41]。所以,外泌体可携带 miRNA、lncRNA 等生物活性物质,通过调控 Xc^- /GSH/GPX4 系统、NAD(P)H/FSP1/CoQ10 通路及铁代谢等机制,参与对不同细胞铁死亡的调控。

3 外泌体通过不同机制改善 MIRI 后铁死亡

MIRI 发生后会出现多种与铁死亡相关的变化,包括铁代谢障碍、GSH 消耗、GPX4 失活及半胱氨酸缺乏等^[42]。外泌体可携带不同介质,通过多种机制调控心肌细胞铁死亡,进而改善 MIRI。

急性心肌梗死患者的血浆外泌体可递送 miR-26b-5p 至缺血心肌,并通过 SLC7A11/GSH/GPX4 通路抑制心肌细胞铁死亡,从而减轻心肌损伤^[8]。细胞铁死亡与 DMT1 上调有关,且 DMT1 在急性心肌梗死中的表达明显增加。研究发现,人脐带血间充质干细胞来源外泌体所携带的 miR-23a-3p 可通过靶向 DMT1 抑制心肌细胞铁死亡^[43],进而减少心肌损伤。MAN 等^[44]发现,心包脂肪组织来源外泌体可递送脂联素至心肌组织,并与铁调节蛋白 2 相互作用,通过上调梗死周围区 FTH1 水平、下调 TFR1 水平来调节铁代谢,保护心肌细胞免受铁死亡损伤。ZHANG 等^[5]研究发现,骨髓间充质干细胞来源外泌体携带的 lncRNA miR9-3hg 可抑制心肌细胞铁死亡,改善 MIRI。LEI 等^[9]研究发现,缺氧诱导的心脏微血管内皮细胞来源的外泌体所携带的 miR-210-3p 可通过直接靶向 TFR1,减轻缺氧/复氧诱导的 H9C2 细胞铁死亡。

靶向细胞铁死亡过程的外泌体治疗是具有前景的研究方向。但目前对外泌体通过调控铁死亡治疗 MIRI 的研究仍有限,如外泌体治疗在心肌成纤维细胞、血管内皮细胞的铁死亡调节中同样发挥作用,相关研究仍较少。

4 小 结

外泌体通过多种途径调控细胞铁死亡。基于“合理诱导或抑制铁死亡可调节 MIRI 进展”这一新认识,铁死亡在外泌体治疗 MIRI 方面极具潜力。但在外泌体调控细胞铁死亡的治疗策略推广应用前,仍需进一步开展临床前研究以明确外泌体的安全性、剂量反应及潜在不良反应。目前,研究对外泌体介导铁死亡的上下游机制及其潜在治疗应用的理解有限,且大多基

于动物模型与细胞实验,基础研究与临床实践之间存在脱节。因此,进一步系统研究外泌体与铁死亡的关系,结合炎症、免疫等相关环节的调控,将进一步拓展外泌体介导铁死亡在心血管疾病领域的潜在应用。

参考文献

- [1] SU R Y, TAI W Y, YIN H S, et al. miR-432 exerts a protective effect against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the β -catenin/HIF-1 α pathway and augmenting NRF2-mediated anti-oxidative stress[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(1):392-406.
- [2] DONG W, DONG C, ZHU J B, et al. HIF-1 α -induced upregulated miR-322 forms a feedback loop by targeting Smurf2 and Smad7 to activate Smad3/ β -catenin/HIF-1 α , thereby improving myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(5):894-906.
- [3] 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.
- [4] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
- [5] ZHANG J K, ZHANG Z, GUO Z A, et al. The BMSC-derived exosomal lncRNA Mir9-3hg suppresses cardiomyocyte ferroptosis in ischemia-reperfusion mice via the Pum2/PRDX6 axis[J]. *Nutr metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2):515-527.
- [6] JIANG C Y, ZHONG T T, QIU L W, et al. The potential role of circulating exosomes in protecting myocardial injury in acute myocardial infarction via regulating miR-190a-3p/CXCR4/CXCL12 pathway[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2022, 54(4):175-189.
- [7] YUAN Y, MEI Z, QU Z, et al. Exosomes secreted from cardiomyocytes suppress the sensitivity of tumor ferroptosis in ischemic heart failure[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):121.
- [8] 吴新宇, 李静茹, 王路乔. 心肌梗死外泌体 miRNA 及外泌体无细胞疗法的研究进展[J]. *重庆医学*, 2024, 53(10):1557-1562.
- [9] LEI D Y, LI B, ISA Z, et al. Hypoxia-elicited cardiac microvascular endothelial cell-derived exosomal miR-210-3p alleviate hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell injury through inhibiting transferrin receptor 1-mediated ferroptosis[J]. *Tissue Cell*, 2022, 79:101956.
- [10] 李一, 王翔, 裴作为, 等. 间充质干细胞来源外泌体对心肌缺血再灌注损伤的治疗作用及其机制[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21(6):4358-4360.
- [11] PATHAN M, FONSEKA P, CHITTI S V, et al. Vesiclepedia 2019: a compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D516-519.
- [12] SILVESTRI L, PETTINATO M, FURIOSI V, et al. Managing the dual nature of iron to preserve health[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3995.
- [13] CHEN W, ZHOU X, MENG M Y, et al. Hyperbaric oxygen improves cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via inhibition of ferroptosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(12):107395.
- [14] 许宏森, 贺俭, 赵伟成. 白藜芦醇通过抑制铁死亡减轻肠缺血再灌注损伤的机制研究[J]. *重庆医学*, 2025, 54(1):37-42.
- [15] TURCU A L, VERSINI A, KHENE N, et al. DMT1 inhibitors kill cancer stem cells by blocking lysosomal iron translocation[J]. *Chemistry*, 2020, 26(33):7369-7373.
- [16] XU X T, ZHANG X Y, WEI C Q, et al. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 152:105450.
- [17] SEIBT T M, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:144-152.
- [18] MAO L H, ZHAO T M, SONG Y, et al. The emerging role of ferroptosis in non-cancer liver diseases: hype or increasing hope? [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):518.
- [19] WANG H, WANG C, LI B R, et al. Discovery of ML210-Based glutathione peroxidase 4 (GPX4) degrader inducing ferroptosis of hu-

- man cancer cells[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 254:115343.
- [20] SUI X B, ZHANG R N, LIU S P, et al. RSL3 drives ferroptosis through GPX4 inactivation and ROS production in colorectal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1371.
- [21] MOOSMAYER D, HILPMANN A, HOFFMANN J, et al. Crystal structures of the selenoprotein glutathione peroxidase 4 in its apo form and in complex with the covalently bound inhibitor ML162[J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2021, 77(Pt 2):237-248.
- [22] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3):409-422.
- [23] CHOI N, WHITLOCK R, KLASSEN J, et al. Early intraoperative iron-binding proteins are associated with acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(1):287-297.
- [24] FANG X X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7):2672-2680.
- [25] HAN X J, ZHANG J, LIU J, et al. Targeting ferroptosis: a novel insight against myocardial infarction and ischemia-reperfusion injuries[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1/2):108-123.
- [26] LI X X, YANG L X, WANG C, et al. The roles of exosomal proteins: classification, function, and applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3061.
- [27] ZHANG J, ZHANG X J. Ischaemic preconditioning-induced serum exosomes protect against myocardial ischaemia/reperfusion injury in rats by activating the PI3K/Akt signalling pathway[J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(2):287-295.
- [28] FENG Y T, BAO X, ZHAO J X, et al. MSC-derived exosomes mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing neutrophil infiltration and the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19:2071-2090.
- [29] LI F J, LONG H Z, ZHOU Z W, et al. System X(c) (-)/GSH/GPX4 axis: an important antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:910292.
- [30] ZHAO X, SI L J, BIAN J H, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomes induce ferroptosis via glutathione synthesis inhibition by targeting SLC7A11 in obesity-induced cardiac injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182:232-245.
- [31] LIU D S W, YANG M, YAO Y J, et al. Cardiac fibroblasts promote ferroptosis in atrial fibrillation by secreting exo-miR-23a-3p targeting SLC7A11[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:3961495.
- [32] LIU J Y, ZHOU Y, XIE C C, et al. Anti-ferroptotic effects of bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles loaded with ferrostatin-1 in cerebral ischemia-reperfusion injury associate with the GPX4/COX-2 axis[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(2):502-518.
- [33] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):693-698.
- [34] ZHANG X, SUI S, WANG L, et al. Inhibition of tumor propellant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4):3425-3437.
- [35] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):688-692.
- [36] LIU L M, YE Y L, LIN R, et al. Ferroptosis: a promising candidate for exosome-mediated regulation in different diseases[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):6.
- [37] SHAO C L, CHEN Y, YANG T Y, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes suppress neuronal cell ferroptosis via lncGm36569/miR-5627-5p/FSP1 axis in acute spinal cord injury[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(3):1127-1142.
- [38] YANATORI I, RICHARDSON D R, DHEKNE H S, et al. CD63 is regulated by iron via the IRE-IRP system and is important for ferritin secretion by extracellular vesicles[J]. *Blood*, 2021, 138(16):1490-1503. (下转第 2908 页)