

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.12.033

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250924.0927.002\(2025-09-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250924.0927.002(2025-09-24))

GPX4 调控动脉粥样硬化相关的巨噬细胞铁死亡的研究进展*

郑薪汝,吴静娴,段玉印[△]

(昆明医科大学第二附属医院心血管外科,昆明 650500)

[摘要] 动脉粥样硬化是多数心脑血管疾病(如冠心病和卒中)的核心病理基础。铁死亡作为一种以铁依赖性脂质过氧化为特征的非凋亡性细胞死亡方式,被证实参与多种疾病的生理病理过程,其中巨噬细胞铁死亡在动脉粥样硬化的发生、发展中扮演着关键角色。该文将探讨巨噬细胞铁死亡与动脉粥样硬化之间的关联,综述谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)调控巨噬细胞铁死亡的相关靶点研究进展及其靶向药物,并整合 GPX4 非依赖性通路[如铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)]与先天免疫受体[如核苷酸结合寡聚化结构域包含蛋白 1(NOD1)]在动脉粥样硬化背景下对巨噬细胞铁死亡的交互调控作用,旨在为深入理解该疾病的病理机制提供突破性视角,并为其防治策略的开发提供新的思路。

[关键词] 动脉粥样硬化;巨噬细胞;铁死亡;铁代谢;谷胱甘肽过氧化物酶 4**[中图法分类号]** R54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)12-2915-06**Research progress on GPX4 regulation of macrophage ferroptosis related to atherosclerosis***ZHENG Xinru, WU Jingxian, DUAN Yuyin[△]

(Department of Cardiovascular Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] Atherosclerosis is the pathological basis of most cardiovascular and cerebrovascular diseases, such as coronary heart disease and stroke. Ferroptosis, as a non-apoptotic cell death pattern characterized by iron-dependent lipid peroxidation, has been confirmed to be involved in the physiological and pathological processes of various diseases. Among them, ferroptosis of macrophages plays a key role in the occurrence and development of atherosclerosis. This article will discuss the relationship between macrophage ferroptosis and the occurrence and development of atherosclerosis, as well as the latest research on the regulatory targets of glutathione peroxidase 4 (GPX4) in macrophage ferroptosis and related drugs. It will systematically integrate the interactions of GPX4-independent pathways [ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1)] and innate immune receptors [nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1 (NOD1)] in macrophage ferroptosis within atherosclerosis, providing a groundbreaking perspective for the prevention and treatment of atherosclerosis. This is expected to offer new strategies for the study of the pathological mechanisms of atherosclerosis and its prevention and treatment.

[Key words] atherosclerosis; macrophage; ferroptosis; iron metabolism; glutathione peroxidase 4

动脉粥样硬化是一种以大中型动脉血管壁慢性炎症为基础的导致纤维形成与脂质沉积的心血管疾病^[1]。巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块发生、发展中起关键作用,是动脉粥样硬化病变的主要免疫细胞^[2-3]。铁是必需矿物质,参与巨噬细胞不同功能并影响其执行^[4]。铁死亡和巨噬细胞参与多种生理病理过程,两者有密切的联系^[5]。铁死亡是新型的程序性死亡模式,其定义为铁依赖的、毒性脂质过氧化物蓄积的非凋亡性细胞死亡^[6-7]。巨噬细胞铁死亡参与动脉粥样

硬化斑块形成的众多病理改变,包括内皮细胞损伤、炎症、泡沫细胞的形成和血管平滑肌细胞增殖等过程^[4]。本文将围绕核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)通路、氧化低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)、铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)、胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)、核苷酸结合寡聚化结构域包含蛋白 1

* 基金项目:昆明医科大学 2024 年研究生教育创新基金项目(2024S277)。 [△] 通信作者, E-mail: duanyuyin@kmmu.edu.cn。

(nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1, NOD1) 及其他相关因素展开综述, 为理解 GPX4 在动脉粥样硬化进程中的影响提供新的视角, 并提示其潜在的干预价值。

1 铁代谢和巨噬细胞铁死亡的生理病理

铁死亡与多种病理过程具有独特的相关性, 包括组织缺血/再灌注损伤、神经退行性病变及癌症等^[8]。其生理过程主要包括衰老或受损 RBC 释放血红素, 从而具备产生细胞毒性的潜力, 进而引起脂质活性氧自由基积聚, 最终触发程序性细胞死亡^[9]。铁死亡已被证实参与多种疾病的发生、发展^[10]。

在动脉壁受损后, 来自骨髓和脾脏的单核细胞被招募至损伤部位并分化为巨噬细胞。早期阶段, 巨噬细胞主要来源于单核细胞; 而在后期, 则更多依赖于巨噬细胞自身的局部增殖^[3]。巨噬细胞通过吞噬和降解网状内皮系统中的衰老 RBC, 回收并再利用铁, 这一过程防止了血红蛋白的释放^[11]。

巨噬细胞吞噬 RBC 后, 在细胞内形成吞噬小体。随后, 血红素和血红蛋白通过特定的血红素转运蛋白被转运至细胞质。在细胞质中, 血红素被血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1) 分解代谢, 释放出的铁可经两条途径处理: 一是经由铁泵蛋白排出细胞外, 二是储存于铁蛋白中。巨噬细胞释放的铁通过转铁蛋白进行转运, 并借助转铁蛋白受体被 RBC 内化。在血红素生物合成过程中, 铁螯合酶作为关键催化剂, 催化原卟啉 IX 转化为血红素。最终, 骨髓中的巨噬细胞负责吞噬 RBC 核, 并为血红蛋白的合成提供铁和血红素^[10]。

在形态上, 巨噬细胞发生铁死亡时表现为线粒体结构异常、线粒体损伤及染色质松散^[12]。在生化层面, 则主要表现为活性氧和脂质过氧化物堆积、谷胱甘肽(glutathione, GSH) 过度消耗、GPX4 活性丧失, 以及辅酶 Q10 和二氢乳清酸脱氢酶含量减少等变化^[13]。铁超载和干扰素 γ 暴露增加是导致巨噬细胞铁死亡的直接原因, 而调节铁代谢平衡则有助于稳定动脉粥样硬化斑块, 抑制其形成与发展^[14]。

2 GPX4 调控巨噬细胞铁死亡的相关靶点

GPX4 是一种利用还原型 GSH 作为还原剂来清除脂质过氧化产物的关键氧化还原酶, 存在细胞质型(cGPX4)、线粒体型(mGPX4)和细胞核型(nGPX4) 3 种亚型, 这些亚型在胚胎发育和成年阶段具有不同的时空表达特征^[15]。作为铁死亡过程中的关键调控酶, GPX4 能够将脂质氢过氧化物还原为相应的脂质醇, 从而阻止 Fe^{2+} 依赖性地生成具有毒性的脂质活性氧。一旦 GPX4 活性受到抑制, 便会引发脂质过氧化积累, 最终导致铁死亡的发生^[16]。铁死亡的主要诱因涵盖铁离子代谢异常、脂质代谢紊乱及氧化还原失衡, 其中由 GPX4 调控的 GSH 系统功能障碍尤为关键。

作为抗氧化防御网络中的“明星分子”, GPX4 在肿瘤学、心血管疾病及神经科学等多个研究领域备受关注^[17], 其在细胞抗氧化防御机制中的独特地位使其成为当前科学研究的热点之一。

2.1 NRF2/GPX4 通路

NRF2 与心血管疾病密切相关, 通过调节 GSH、硫氧还蛋白和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 的生物合成等, 使线粒体和 NADPH 氧化酶产生活性氧, 进而维持细胞氧化还原平衡。研究表明, 激活 NRF2 有助于改善内皮功能, 降低动脉粥样硬化相关慢性疾病的风险^[18]。几乎所有铁死亡调控基因都受 NRF2 的转录调控, 其中包括 NRF2 对 GPX4 的调控^[19-20]。NRF2/GPX4 通路是典型的铁死亡通路, 通过调节 GSH 抗氧化系统和铁代谢, 影响动脉粥样硬化进程^[21-22]。在氧化应激条件下, 作为关键转录因子的 NRF2 从细胞质转移到细胞核, 结合到抗氧化反应元件上, 促进抗氧化基因的转录, 包括 GPX4^[23]。此外, NRF2 与 GPX4 还具有协同作用, 通过上调 GPX4 的表达, 增强细胞对氧化应激的抵抗力, 这种相互作用还可以调节动脉粥样硬化中的炎症反应, 抑制促炎因子的释放, 从而减缓病理进程, 有助于减轻动脉粥样硬化相关的炎症和细胞损伤^[24]。激活 NRF2/GPX4 通路能改善铁死亡, 治疗小鼠的动脉粥样硬化^[25], 亦可减少巨噬细胞泡沫细胞中因铁死亡诱导的脂质积累^[26]。

木香内酯(micheliolide, MCL) 是孤雌内酯的活性代谢产物, 通过改善氧化应激、减少炎症反应来减缓动脉粥样硬化。MCL 一方面通过 NRF2 途径明显提高 GPX4 水平, 改善线粒体功能, 减轻氧化应激和脂质过氧化, 抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞铁死亡; 另一方面, MCL 与 NRF2 竞争结合 KEAP1 的 Arg483 位点, 促进 KEAP1/NRF2 解离, 靶向 KEAP1/NRF2 相互作用抑制巨噬细胞铁死亡。然而, KEAP1 的 R483S 突变可限制 MCL 对 ApoE^{-/-} 小鼠的保护作用^[27]。

IL-37 是一种炎症因子, 可改善糖尿病 ApoE^{-/-} 小鼠血脂, 降低包括 IL-1 β 和 IL-18 在内的多种炎症因子的血清水平, 增强主动脉中 NRF2 和 GPX4 的表达。体外实验显示, IL-37 抑制巨噬细胞中糖化/ox-LDL 诱导的铁死亡, 表现为改善细胞膜氧化、减少丙二醛产生、增加 GPX4 表达。NRF2 抑制剂增强巨噬细胞中 NRF2 核移位后, 使 IL-37 对糖化/ox-LDL 引起巨噬细胞铁死亡的保护作用减弱, 进一步说明激活 NRF2 途径是 IL-37 减缓动脉粥样硬化的机制之一^[28]。

2.2 ox-LDL

ox-LDL 能通过激活巨噬细胞引发炎症^[29]。ox-

LDL 通过抑制 GPX4 活性诱导铁死亡,使抗铁死亡治疗在体内生效^[30]。此外,ox-LDL 刺激细胞时,NRF2 明显降低,这是 ox-LDL 调节途径之一^[31],亦能增加巨噬细胞中 GPX4 的表达。从骨髓细胞特异性 GPX4 敲除(Gpx4myelKO)小鼠中分离骨髓源性巨噬细胞,与修饰的 ox-LDL 一起培养,会促进泡沫细胞形成,增加修饰 ox-LDL 摄取,上调清道夫受体 A 型和 LOX-1,下调 ABCA1 和 ABCG1^[32]。

异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)是一种将异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸的蛋白酶,其存在于细胞质和过氧化物酶体中。在肿瘤中,IDH1 突变会导致活性氧的聚集,GPX4 下调,GSH 耗竭^[33-34]。ox-LDL 刺激巨噬细胞铁死亡,促进 IDH1 的表达上调。抑制 IDH1 能阻止 Fe^{2+} 的过载、脂质过氧化、乳酸脱氢酶,GSH 的耗竭并增加 GPX4、重铁蛋白 1 和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)蛋白表达,减少 ox-LDL 诱导的巨噬细胞损伤、凋亡和铁死亡,以及泡沫细胞形成,并激活 NRF2,改善 ox-LDL 诱导的巨噬细胞铁死亡^[35]。

动脉粥样硬化的发病机制与长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)相关,lncRNA 可作为早期诊断标志物和潜在治疗靶点,并参与铁死亡调控^[36-38],如 lnc-MRGPRF-6:1 在冠心病患者单核细胞衍生的巨噬细胞中高表达,通过抑制 GPX4 促进 ox-LDL 诱导的巨噬细胞铁死亡,敲减 lnc-MRGPRF-6:1 则可减轻此效应^[39]。

尿酸通过抑制 NRF2/SLC7A11/GPX4 通路加剧了 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化进展,并促进 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化和铁死亡,从而加速动脉粥样硬化的形成。使用 Ferrostatin-1 治疗可逆转这些作用,提高铁死亡相关蛋白水平。激活 NRF2 能增强巨噬细胞自噬活性并抑制铁死亡,进一步利用 NRF2 诱导剂[叔丁基对苯二酚(tert-butylhydroquinone, TBHQ)]和自噬激活剂[雷帕霉素(rapamycin, RAPA)]处理,可逆转高尿酸对泡沫细胞存活的抑制作用^[40]。

2.3 FSP1

FSP1 是铁死亡的关键调控分子之一,最初作为促凋亡因子被鉴定,并被命名为“凋亡诱导因子线粒体相关蛋白 2”(apoptosis-inducing factor mitochondrion-associated 2, AIFM2)^[41]。FSP1 主要通过 FSP1-辅酶 Q10-NAD(P)H 轴及维生素 K 氧化还原循环发挥作用,从而抑制铁死亡。其表达受上游转录因子、非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)及表观遗传修饰的调控,这些因素共同影响 FSP1 相关疾病的发展进程^[42]。FSP1 作为铁死亡的强效抑制剂,其抗脂质过氧化机制独立于经典的 GSH 依赖性 GPX4 通路,二者在功能上并行互补。在 FSP1 敲除(FSP1KO)细胞

系中,细胞对 GPX4 抑制剂 RSL3 的敏感性明显升高;然而,FSP1 缺失并不影响 Xc^- 系统介导的 GSH 合成,且细胞对其他铁死亡诱导剂(如 GPX4 抑制剂 ML162 和系统 Xc^- 抑制剂 erastin)同样表现出更高敏感性^[43]。这一发现与 FSP1KO 小鼠未表现明显表型异常的结果相吻合,提示 GPX4 可能对 FSP1 缺失引发的脂质过氧化具有代偿性抑制作用^[44]。槲皮素干预高脂喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠后,可明显减轻主动脉粥样硬化病变,改善血脂谱(降低 TG、TC、LDL-C 和丙二醛水平,升高 HDL-C 和 GSH),并降低血清游离铁及铁蛋白[包括铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)]的表达。在体外实验中,槲皮素能够进一步增强 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞向 Mox 表型极化,同时抑制 M1 型并促进 M2 型巨噬细胞转化,恢复细胞活力。上述结果提示,槲皮素缓解高脂诱导的主动脉损伤可能与其调控 FSP1、抑制 Mox 巨噬细胞铁死亡有关^[45]。体内外实验均证实,槲皮素通过抗炎、抗氧化等机制对动脉粥样硬化模型发挥保护作用。然而,现有研究仍局限于细胞与动物实验阶段,尚缺乏大规模人群临床试验支持其单独干预疗效。此外,槲皮素水溶性差、口服生物利用度极低、代谢迅速、体内半衰期短等药代动力学特性,也限制了其有效浓度的维持与临床应用^[46]。尽管作为天然黄酮类化合物在基础研究中展现出了抗动脉粥样硬化潜力,槲皮素的进一步开发仍需克服药效学瓶颈并填补临床验证的空白,方有望实现广泛应用。

2.4 NOD1

NOD1 参与多种疾病的发生、发展,尤其在炎症和心血管疾病中发挥重要作用^[47]。研究显示,NOD1 可通过脾脏依赖方式调节巨噬细胞的动员及其铁代谢过程。激活 NOD1 能够提高巨噬细胞中 GPX4 及其他铁死亡相关调节蛋白的表达水平,从而保护巨噬细胞免于铁死亡。进一步研究发现,NOD1/C-X-C 趋化因子受体 2 型(C-X-C chemokine receptor type 2, CXCR2)轴参与调控巨噬细胞动员及动脉粥样硬化形成。在 ApoE^{-/-} Nod1^{-/-} 小鼠模型中,CXCR2 在动脉粥样硬化病变的巨噬细胞中高表达,通过介导单核细胞和巨噬细胞向斑块内炎症区域的趋化迁移,促进 WBC 聚集;抑制 CXCR2 反而加速动脉粥样硬化进程^[48]。在临床前研究中,采用 RBC-PLT 杂化膜包被的纳米颗粒([RBC⁻P]NP)作为抗 CXCR2 抗体的递送系统,在体内模拟 PLT 行为,显示出抗动脉粥样硬化活性,且未引起明显出血不良反应^[49]。此外,NOD1 可明显上调多个关键抗铁死亡基因(如 Slc40a1、GPX4、Spic、Hmox1 和 Colla1)的表达。在 ApoE^{-/-} Nod1^{-/-} 小鼠的腹膜巨噬细胞中,这些基因的表达水平均明显降低,进一步验证了 NOD1 在拮抗

铁死亡中的作用^[48]。

在牛分枝杆菌卡介苗感染小鼠模型中,Hmox1 被发现可减少感染引起的巨噬细胞毒性脂质过氧化物积累,并保护 GPX4/xCT 通路功能,从而维持巨噬细胞对脂质过氧化的抵抗能力,抑制感染诱导的铁死亡^[50]。Hmox1 作为一个与铁代谢密切相关的差异表达基因,在细胞实验中表现出促进铁死亡的作用。该基因在动脉粥样硬化斑块中高表达,伴随基质金属蛋白酶的产生和 M0 型巨噬细胞浸润^[51]。因此,Hmox1 被认为是动脉粥样硬化的潜在诊断生物标志物,其具体机制仍有待进一步研究。

2.5 其他 GPX4 相关靶点和因素

巨噬细胞铁死亡与其表型极化之间存在密切联系。在脂多糖/ γ 干扰素或 IL 等刺激下,M0 巨噬细胞可极化为 M1 型或 M2 型^[52]。在铁过载、ox-LDL 及脂多糖/IFN- γ 的共同刺激下,巨噬细胞更倾向于向 M1 型极化,且 M1 型比例增加,同时表现出对 RSL3 诱导的铁死亡的更强抵抗能力。铁元素也可促进巨噬细胞向 M2 型极化,并可能通过 Hmox1 参与血红素铁的代谢过程^[42-43]。巨噬细胞在铁过载状态下发生极化,M1 与 M2 表型交替激活,伴随 CSE 的表达上升;敲除 CSE 后,内源性半胱氨酸代谢受阻,铁蛋白自噬增强,巨噬细胞更多地向 M1 型转化,同时核受体辅激活蛋白 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)表达上升,而铁蛋白线粒体(ferritin mitochondrial,FTMT)与铁蛋白水平下降^[53]。马尾藻多糖能够诱导巨噬细胞向 M2 型极化,并拮抗脂多糖诱导的 M1 型极化及铁死亡过程^[54]。

在动脉粥样硬化斑块中,巨噬细胞标志蛋白 CD68 与铁死亡标志蛋白 GPX4 存在共定位现象,铁死亡程度与颈动脉斑块稳定性呈负相关。体外实验进一步表明,在动脉粥样硬化相关的巨噬细胞中,GPX4 与 FTH1 共定位,RSL3 干预可降低 GPX4 表达,加剧线粒体损伤并诱导铁死亡^[55]。小鼠体内实验证实,脱水淫羊藿素能够抑制 RSL3 引起的巨噬细胞死亡,其作用可能与调控 Hmox1 这一铁代谢新靶基因有关^[56]。另有研究显示,中药复方清新解毒颗粒可上调主动脉中 GPX4/xCT 的表达,抑制 RSL3 干预的 J774A.1 巨噬细胞铁死亡,提示其可能部分通过 GPX4/xCT 通路减轻动脉粥样硬化斑块内的铁死亡过程^[57]。

柠檬酸铁铵可降低泡沫细胞活性,但不影响巨噬细胞基本活性,同时提高脂质活性氧水平,抑制 GPX4 和沉默信息调节因子(silent information regulator 1, SIRT1)表达,并促进 IL-1 β 和 IL-18 的释放。SIRT1720 通过激活 SIRT1 及增强自噬,抑制泡沫细胞铁死亡,降低上述炎症因子水平,从而逆转柠檬酸铁铵的作用。然而,自噬抑制剂氯喹仅能部分阻断

SIRT1 激活所引起的上述变化^[58]。

铁调素也被发现参与动脉粥样硬化的发展过程。在高脂饮食喂养的 ApoE^{-/-}小鼠中,注射焦油可加重动脉粥样硬化病变,伴随巨噬细胞内铁调素表达上调,而 FPN 和 SLC7A11 表达下降。焦油可能通过激活核因子- κ B,调控铁调素/FPN/SLC7A11 通路,进而诱导巨噬细胞铁死亡。在体外实验中,使用 Ferrostatin-1、去铁胺、铁调素 siRNA 或 SLC7A11 过表达处理,均可提高细胞活力,抑制铁过载、脂质过氧化和 GSH 耗竭,逆转焦油引起的不良效应,并恢复 FPN、SLC7A11 和 GPX4 的表达水平^[59]。

3 小结与展望

动脉粥样硬化是一种慢性进展性炎症疾病,其特征是斑块形成与破裂,进而引发血栓形成、动脉狭窄、栓塞及其他心血管事件。巨噬细胞作为免疫系统的核心组成成分,在该过程中发挥关键作用。铁死亡是近年来发现的一种铁依赖性的非凋亡性细胞死亡形式,其发生与细胞内铁离子稳态失衡密切相关。该过程可增强巨噬细胞内的氧化应激与炎症反应,最终导致细胞死亡。铁死亡还会进一步增加巨噬细胞内游离铁离子水平,形成促进氧化应激的正反馈循环。这些反应共同加剧细胞炎症,推动动脉粥样硬化斑块的形成与发展。

目前,铁死亡在动脉粥样硬化进程中的作用已获初步确认,但该研究领域仍处于起步阶段,其具体机制及治疗潜力亟待深入探索。现有研究多集中于 GPX4 这一经典通路,而本文系统整合了 GPX4 非依赖性通路(如 FSP1)与免疫受体 NOD1 之间的相互作用,为动脉粥样硬化的干预提供了全新视角。尽管相关成果尚待临床转化验证,靶向巨噬细胞铁死亡的关键调控轴——GPX4/FSP1/NOD1,有望成为降低心血管事件风险的突破性策略^[60]。GPX4 及其他铁死亡相关机制涉及高度复杂的信号网络,类似于一个错综复杂的分子交互系统。这些靶点也是多种药物和活性分子的潜在作用对象,然而目前对其功能与调控机制的理解仍非常有限。关于 GPX4 与铁死亡关系的研究目前主要集中于基础实验阶段,尚未进入临床研究。

总之,巨噬细胞铁死亡很可能是动脉粥样硬化发生与演进的关键环节之一,进一步揭示其调控机制并挖掘其治疗潜力,不仅有助于深化对动脉粥样硬化病理过程的认识,也有望为该病的预防与治疗开辟新的途径,从而降低心血管事件的总体风险。

参考文献

- [1] WILSON H M. The intracellular signaling pathways governing macrophage activation and

- function in human atherosclerosis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(6):1673-1682.
- [2] LI H, CAO Z, WANG L, et al. Macrophage subsets and death are responsible for atherosclerotic plaque formation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:843712.
- [3] KOPCZAK A, SCHINDLER A, SEPP D, et al. Complicated carotid artery plaques and risk of recurrent ischemic stroke or TIA[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(22):2189-2199.
- [4] MA J, ZHANG H, CHEN Y, et al. The role of macrophage iron overload and ferroptosis in atherosclerosis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11):1702.
- [5] LAN W, YANG L, TAN X. Crosstalk between ferroptosis and macrophages: potential value for targeted treatment in diseases[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(10):2523-2543.
- [6] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1):7-23.
- [7] LE Y, ZHANG Z, WANG C, et al. Ferroptotic cell death: new regulatory mechanisms for metabolic diseases[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(5):785-800.
- [8] 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.
- [9] YANG Z, SHI J, CHEN L, et al. Role of pyroptosis and ferroptosis in the progression of atherosclerotic plaques[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:811196.
- [10] VOGT A S, ARSIWALA T, MOHSEN M, et al. On iron metabolism and its regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4591.
- [11] SOARES M P, HAMZA I. Macrophages and iron metabolism[J]. *Immunity*, 2016, 44(3):492-504.
- [12] 王琼, 冯安妮, 牙侯弟, 等. 巨噬细胞铁死亡与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(3):257-262.
- [13] MARTINET W, COORNAERT I, PUYLAERT P, et al. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:306.
- [14] 巴静静, 于杨, 李元民. 巨噬细胞铁超载在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(11):2075-2081.
- [15] XIE Y, KANG R, KLIONSKY D J, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. *Autophagy*, 2023, 19(10):2621-2638.
- [16] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18):e1800311.
- [17] ZHANG W, LIU Y, LIAO Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174:116512.
- [18] HUANG Z, WU M, ZENG L, et al. The beneficial role of Nrf2 in the endothelial dysfunction of atherosclerosis[J]. *Cardiol Res Pract*, 2022, 2022:4287711.
- [19] KERINS M J, OOI A. The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17):1756-1773.
- [20] AMARAL J H, RIZZI E S, ALVES-LOPES R, et al. Antioxidant and antihypertensive responses to oral nitrite involves activation of the Nrf2 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141:261-268.
- [21] WANG Y, ZHAO Y, YE T, et al. Ferroptosis signaling and regulators in atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:809457.
- [22] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [23] MORGENSTERN C, LASTRES-BECKER I, DEMIRDÖĞEN B C, et al. Biomarkers of NRF2 signalling: current status and future challenges[J]. *Redox Biol*, 2024, 72:103134.
- [24] DABRAVOLSKI S A, CHUROV A V, BELOYARTSEV D F, et al. The role of NRF2 function and regulation in atherosclerosis: an update[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(7):3935-3949.
- [25] 龚兆会, 高黎, 翟惠奇, 等. 基于 Nrf2/GPX4 通路调控铁死亡探讨黄连解毒汤对动脉粥样硬化小鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(3):22-28.
- [26] 高梦龙. 基于 Sirt1-Nrf2-Gpx4 信号通路研究丹皮酚抑制巨噬细胞源性泡沫细胞铁死亡发挥抗动脉粥样硬化的作用机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [27] LUO X, WANG Y, ZHU X, et al. MCL attenuates atherosclerosis by suppressing macrophage ferroptosis via targeting KEAP1/NRF2 inter-

- action[J]. *Redox Biol*, 2024, 69:102987.
- [28] XU J, HAN X, XIA N, et al. IL-37 suppresses macrophage ferroptosis to attenuate diabetic atherosclerosis via the NRF2 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6):289.
- [29] POZNYAK A V, NIKIFOROV N G, MARKIN A M, et al. Overview of oxLDL and its impact on cardiovascular health: focus on atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11:613780.
- [30] YANG Z, HE Y, WU D, et al. Antiferroptosis therapy alleviated the development of atherosclerosis[J]. *MedComm*, 2024, 5(4):e520.
- [31] YANG K, SONG H, YIN D. PDSS2 inhibits the ferroptosis of vascular endothelial cells in atherosclerosis by activating Nrf2[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(6):767-776.
- [32] ZHOU J, WU S, CHEN X, et al. Macrophage Gpx4 deficiency aggravates foam cell formation by regulating the expression of scavenger receptors, ABCA1, and ABCG1[J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(9):1589-1599.
- [33] BRUCE-BRAND C, GOVENDER D. Gene of the month: IDH1[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(10):611-615.
- [34] WANG T X, LIANG J Y, ZHANG C, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 sensitizes cells to ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10):755.
- [35] LI B, WANG C, LU P, et al. IDH1 promotes foam cell formation by aggravating macrophage ferroptosis[J]. *Biology*, 2022, 11(10):1392.
- [36] LI Z, ZHAO Y, SUGURO S, et al. MicroRNAs regulate function in atherosclerosis and clinical implications[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023:2561509.
- [37] INDOLFI C, IACONETTI C, GARERI C, et al. Non-coding RNAs in vascular remodeling and restenosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114:49-63.
- [38] MAO C, WANG X, LIU Y, et al. A G3BP1-interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13):3484-3496.
- [39] YOU Z, YE X, JIANG M, et al. Lnc-MRGPRF-6:1 promotes ox-LDL-induced macrophage ferroptosis via suppressing GPX4[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023:5513245.
- [40] YU W, LIU W, XIE D, et al. High level of uric acid promotes atherosclerosis by targeting NRF2-mediated autophagy dysfunction and ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:9304383.
- [41] WU M, XU LG, LI X, et al. AMID, an apoptosis-inducing factor-homologous mitochondrion-associated protein, induces caspase-independent apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(28):25617-25623.
- [42] LI W, LIANG L, LIU S, et al. FSP1: a key regulator of ferroptosis[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(9):753-764.
- [43] BERSUKER K, HENDRICKS JM, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):688-692.
- [44] NGUYEN T B, LOUIE S M, DANIELE J R, et al. DGAT1-dependent lipid droplet biogenesis protects mitochondrial function during starvation-induced autophagy[J]. *Dev Cell*, 2017, 42(1):9-21.
- [45] 王莉莉. 动脉粥样硬化斑块泡沫细胞铁死亡对胞葬的影响及槲皮素的改善机制[D]. 武汉:华中科技大学, 2022.
- [46] 向露, 杨丽娜, 肖琳. 槲皮素改善动脉粥样硬化作用机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(6):1007-1013.
- [47] MURUGINA N E, BUDIKHINA A S, DAGIL Y A, et al. Glycolytic reprogramming of macrophages activated by NOD1 and TLR4 agonists: No association with proinflammatory cytokine production in normoxia[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(10):3099-3114.
- [48] FERNÁNDEZ-GARCÍA V, GONZÁLEZ-RAMOS S, AVENDAÑO-ORTIZ J, et al. NOD1 splenic activation confers ferroptosis protection and reduces macrophage recruitment under pro-atherogenic conditions[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148:112769.
- [49] HUANG R, ZHANG L, LI X, et al. Anti-CXCR2 antibody-coated nanoparticles with an erythrocyte-platelet hybrid membrane layer for atherosclerosis therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 356:610-622.
- [50] 马臣杰. Hmx1 调控 BCG 感染诱导巨噬细胞铁死亡的作用机制研究[D]. 银川:宁夏大学, 2022.