

铁死亡在类风湿关节炎中的分子机制

黄 艺¹, 高雪琴¹, 徐 婉¹, 杨绍锡¹, 李太恒¹ 综述 黄 颖² 审校

摘要 铁死亡主要由铁依赖性脂质过氧化积累所驱动, 是一种不同于细胞坏死、凋亡、自噬、焦亡的细胞死亡方式, 在多种疾病的发生发展中起重要作用。类风湿关节炎(RA)是一种极具破坏性的自身免疫性疾病, 对于RA当前治疗仍然存在一定的局限性, 在RA的发病机制中, 成纤维样滑膜细胞(FLS)的过度增殖是RA发病过程中重要的病理改变。软骨破坏是RA患者关节功能丧失的主要原因。该综述探讨铁死亡对RA FLS及软骨细胞的影响, 对于RA的发病机制研究及新的潜在治疗靶点的发现有重要意义。

关键词 类风湿关节炎; 铁死亡; 成纤维样滑膜细胞; 软骨破坏

中图分类号 R 593.22

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)01-0172-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.028

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病, 其特征是关节滑膜慢性炎症、血管翳形成导致进行性软骨破坏、骨侵蚀而引起关节功能丧失, 极大地影响患者的生活质量。此外, 还可并发皮肤、肺、心脏、神经系统等关节外病变^[1-2]。RA的发病机制至今未阐明, 其受遗传、表观遗传、环境因素的影响, 多种细胞及细胞组分参与其中, 最终导致关节破坏。RA为慢性疾病, 需长期服药, 因此寻找更为理想的药物及治疗方法是目前研究的热点。作为一种非凋亡的细胞死亡方式, 铁死亡及其信号分子在RA成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synovio-cytes, FLS)和软骨细胞中异常表达, 可能在关节破坏中起着重要作用。该文分析铁死亡与RA的关系, 对后续探索新的治疗方法有重要意义。

1 铁死亡的概述

铁死亡是2012年由Dixon提出的由铁依赖性

脂质过氧化积累引起的细胞死亡, 它的分子机制主要表现在特定的脂质必须经历氧化, 并且阻断氧化脂质积累的自然机制必须受到损害。铁死亡广泛存在于人的发育、衰老、免疫、癌症等病理生理中。铁死亡的细胞学特征表现为线粒体嵴减少或消失、外膜破裂和膜凝聚密度增高^[3]。铁死亡与脂代谢、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、铁调节等密切相关。自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、RA、炎症性肠病等均与铁死亡有关^[4]。

1.1 GPX4 GPX4一种谷胱甘肽(glutathione, GSH)和硒依赖性谷胱甘肽过氧化物酶, 是铁死亡的中枢抑制剂, 该酶通过将多不饱和脂肪酸磷脂氢过氧化物(PUFA-PL-OOH)还原为相应的磷脂醇(PL-OH), 而抑制脂质氢过氧化物的产生, 阻止铁死亡的发生。细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter)又被称为System Xc-, 主要是由溶质载体7家族成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)组成, 可将胱氨酸和谷氨酸通过System Xc-以1:1进出细胞, 促进胱氨酸的摄取, 将其直接还原为半胱氨酸, 以促进GSH的合成。半胱氨酸可维持细胞氧化还原状态, 当半胱氨酸剥夺后谷胱甘肽合成受损且可诱发谷氨酸的积累导致铁死亡^[5]。研究^[6]表明, 抑制SLC7A11/GSH/GPX4轴, 可导致脂质过氧化积累, 触发铁死亡。p53是重要的肿瘤抑制基因。研究^[7]表明, p53可下调SLC7A11的表达来抑制System Xc-摄取胱氨酸, 从而影响GPX4/GSH等抗氧化系统的活性, 同时增加丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累, 最终发生铁死亡。这一过程可被铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)或SLC7A11的过表达逆转。研究^[8]表明, RA患者血清和滑液中ROS、脂质过氧化水平升高, 血GSH和谷胱甘肽过氧化物酶含量下降, 导致其抗氧化防御降低。在脂多糖诱导的滑膜细胞中GPX4水平降低, 铁死亡经典途径System Xc-/SLC7A11/GPX4轴被显著抑制, 铁死亡诱导剂RAS合成致死分子3(RAS-selective lethal small molecule, RLS3)诱导滑

2023-10-31 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82060909); 贵州省卫生健康委科学技术基金(编号: gzwkj2023-327)

作者单位: ¹ 贵州中医药大学第二临床医学院, 贵阳 550000

² 贵州中医药大学第二附属医院风湿免疫科, 贵阳 550000

作者简介: 黄 艺, 女, 硕士研究生;

黄 颖, 女, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者,
E-mail: gzyhy518@163.com

膜细胞铁死亡。然而,中药淫羊藿活性成分淫羊藿苷可通过浓度依赖的形式将这一过程逆转^[9],说明铁死亡相关抗氧化酶水平的改变可能参与了RA病情的进展。

1.2 脂质代谢 在铁死亡中起主导作用的脂质是多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PU-FAs),其本身并不是铁死亡的驱动因素,而是须经历氧化且PUFAs必须掺入膜脂质(如磷脂)中才能导致铁死亡的执行。PUFAs在促铁死亡基因酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)的作用下生成含多不饱和脂肪酸链的磷脂(PUFAs-PL),同时在含铁酶花生四烯酸脂氧合酶(ALOX)或细胞色素P450氧化还原酶(CPR)、亚铁离子、ROS的作用下促进脂质过氧化,最终导致铁死亡^[10]。线粒体内产生的超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)经超氧化物歧化酶(SOD)介导可被转化为 H_2O_2 , H_2O_2 能与亚铁离子生成羟基自由基($OH\cdot$),导致ROS的产生,这一过程被称为芬顿反应(Fenton reaction),其是一种连锁的非酶促反应,由不稳定铁池(LIP)驱动^[11]。因此,铁可驱动脂质过氧化,而且线粒体具有促进铁死亡的作用。大量实验表明铁死亡可产生大量ROS,这种代谢产物是参与ROS/肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 反馈回路的关键要素。TNF- α 的产生取决于ROS刺激核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的激活,而ROS又激活p38/c-Jun氨基末端激酶(c-JNK)信号通路以加速RA进展^[12]。因此,铁死亡代谢产物具有促进炎症反应的作用。脂质的氧化导致脂质氢过氧化物的形成,这是一种相当不稳定的分子,可以分解导致活性醛4-羟基壬烯醛、MDA的形成,且易与蛋白质反应,导致其功能发生变化^[13],MDA水平也与RA疾病活动度和ROS水平呈正相关^[14]。

1.3 铁调节 在生理状态下,细胞铁对维持正常代谢不可替代,而过量游离铁在细胞内积累可导致细胞氧化损伤随后死亡。铁进出细胞及储存共同维持细胞铁稳态,当铁代谢途径异常,如增加铁的吸收或减少铁的储存、输出可导致铁死亡的发生。铁有2种存在形式,亚铁(Fe^{2+})或三价铁(Fe^{3+}),过量的铁以三价铁的形式由铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、铁蛋白轻链(FTL)和线粒体铁蛋白(FTMT)负责铁储存^[15]。而三价铁不容易被人体吸收,需要还原为亚铁。铁进入细胞需通过负载铁的铁转蛋白(transferrin, Tf)将三价铁与Tf受体(TfR)

结合,并在铁转运蛋白(FPN)及二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)的协调下,通过胞吞作用将铁输送到细胞内,并储存到不稳定铁池中,避免细胞内铁过载而导致铁死亡。因此,DMT1也可影响铁在细胞内分布,从而调节铁死亡^[16]。细胞内的游离铁还可通过prominin-2(PROM2)介导的含铁多泡体(MVB)的作用排出细胞,部分可通过溶酶体的作用再次被储存到不稳定铁池中^[17]。此外,铁还被转运到花生四烯酸脂氧合酶、细胞色素P450等含铁酶中参与脂质过氧化,从而诱导铁死亡的发生^[18]。在RA患者中,铁分布异常,其血清中Tf、铁蛋白、血红蛋白较低,而滑膜中铁沉积,且与疾病活动呈正相关^[19]。相关研究^[20]表明,甘氨酸通过增加S-腺苷甲硫氨酸浓度,促进S-腺苷甲硫氨酸介导的GPX4启动子甲基化和降低RA FLS中铁蛋白重链1(FTH1)和GPX4的表达。因此,铁蛋白酶在维持滑膜增殖和死亡中,可能起着关键作用。

1.4 其他途径参与铁死亡 辅酶 Q_{10} (coenzyme Q_{10} , Co Q_{10})是一种防止脂质过氧化的内源性抑制剂,存在于整个细胞的不同膜中,其对脂质过氧化中间体的清除,导致Co Q_{10} 被氧化,消耗Co Q_{10} 可导致铁死亡的敏感性增加^[21]。研究^[22]表明铁死亡抑制蛋白1(FSP1)通过消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)再生还原形式的Co Q_{10} 。研究^[23]表明,二氢乳酸脱氢酶(recombinant dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是一种线粒体铁死亡抑制剂,可抑制线粒体脂质过氧化而阻止铁死亡,这一过程的发生与GPX4水平无关。RA患者体内存在氧化与抗氧化失衡,通过补充Co Q_{10} 可降低患者体内MDA、TNF- α 、基质金属蛋白酶水平,改善DAS28评分,提高机体总抗氧化能力。因此,补充Co Q_{10} 可作为RA患者抗氧化治疗方法^[24-25]。铁死亡机制图(用Figdraw绘制)见图1。

2 RA滑膜细胞与铁死亡

滑膜内层是RA炎症的主要病变部位,主要由FLS和滑膜巨噬细胞组成,它们通过分泌软骨基质酶、细胞因子以及促进免疫细胞浸润参与关节炎的发生。因此,通过抑制RA FLS过度活化可治疗RA,延缓关节破坏。铁死亡中ROS、GPX4、铁沉积、脂质过氧化物与RA的进展密切相关,通过调节RA FLS铁死亡可延缓RA进展。TNF是RA滑膜炎

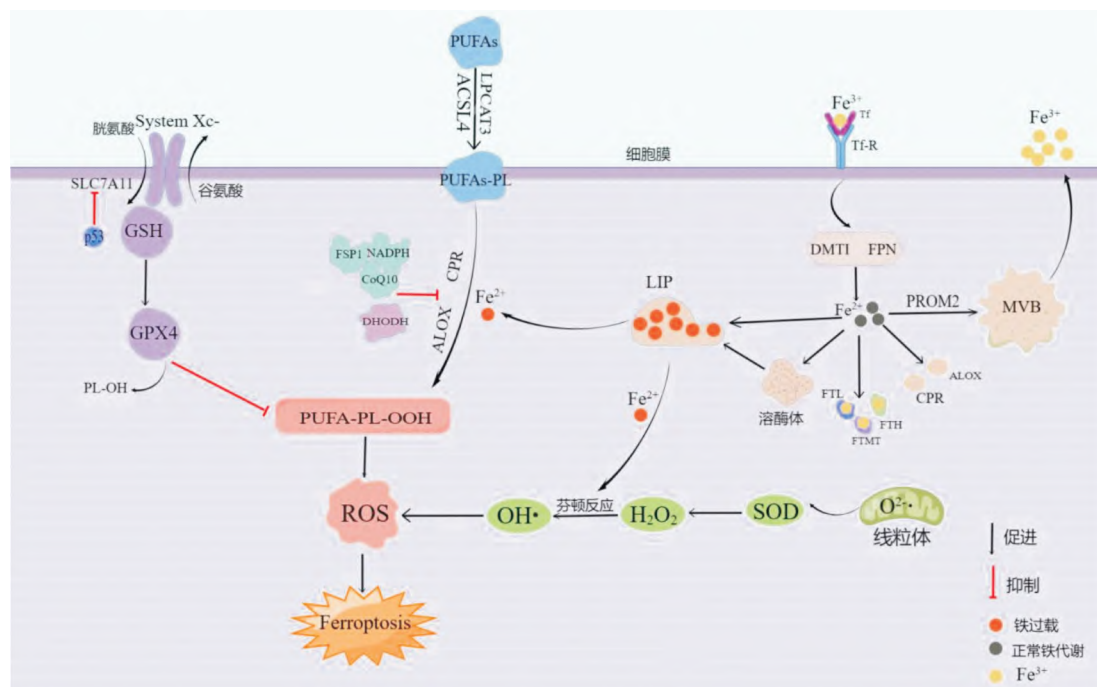


图1 铁死亡机制示意图

症重要的致炎因子,研究人员用 TNF 拮抗剂来阐明 RA 成纤维样滑膜细胞铁死亡调节的具体机制, TNF 可通过激活 NF- κ B 上调 System Xc- 的表达,促使胱氨酸的摄取和谷胱甘肽的生物合成,从而保护滑膜成纤维细胞免受铁死亡,而铁死亡诱导剂咪唑酮爱拉斯汀联合依那西普可促进滑膜成纤维细胞铁死亡,减轻胶原诱导型关节炎小鼠软骨和骨损伤^[26]。因此,炎症细胞因子具有铁死亡调节作用,使用生物制剂与铁死亡调节剂可改善 RA 关节炎症。信号素 5A 在 RA 患者滑液和滑膜组织中升高,其通过增强 GPX4 表达,从而抑制 RA FLS 的铁死亡^[27]。因此,靶向信号素 5A 可调控 RA FLS 铁死亡,减轻关节破坏^[27]。据报道^[28],一种生物活性肽半乳糖凝集素-1 在 RA FLS 具有抗炎和抗增殖特性,通过 p53/SLC7A11 轴,促进脂质过氧化物的积累和铁沉积,可显著促进 TNF- α 诱导的 RA 细胞模型铁死亡。相关学者^[29]发现,铁死亡相关基因溶质载体家族 2 成员 3 (SLC2A3) 可作为诊断和治疗 RA 的潜在生物标志物, RSL3 处理 RA FLS 后,可下调溶质载体家族 2 成员 3 表达并诱导 RA FLS 铁死亡。因此,靶向铁死亡对制定新的治疗策略具有重要意义。

3 RA 软骨破坏与铁死亡

除滑膜炎外,关节软骨破坏和骨侵蚀是 RA 患者致残的重要原因,关节软骨的完整性对于关节正

常功能的维持具有重要意义。相关文献^[30]报道,瞬时受体电位 M7 (transient receptor potential melastatin 7, TRPM7), 是一种具有阳离子通道和激酶活性双重功能的跨膜蛋白,其通过传导二价阳离子 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 内流,可调节细胞增殖、收缩、极化、迁移。其在 RA 及多发性硬化等自身免疫性疾病中起着关键作用。研究^[31]表明, TRPM7 在佐剂诱导型关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠和 RA 患者软骨细胞中高表达,敲除或抑制 TRPM7,可减轻 AA 大鼠及 RA 患者软骨细胞破坏并抑制软骨细胞免受铁死亡,从而减缓 RA 关节破坏进展。生物信息分析^[32]显示,一种铁硫蛋白中核糖核苷酸还原酶亚单位 M2 (ribonucleoside-diphosphate reductase subunit M2, RRM2) 在 RA 铁死亡过程中高表达,通过药理阻断 RRM2 可减轻体外软骨细胞铁死亡, RRM2 可作为 RA 铁死亡相关的重要生物标志物。以上研究表明,通过靶向相关蛋白的表达可能是控制 RA 关节软骨及骨质破坏的有效治疗方法。

4 RA 相关治疗药物对铁死亡的影响

目前, RA 一线治疗以非甾体类抗炎药、糖皮质激素、改善病情的抗风湿药以及生物制剂为主,其中部分药物通过不同的方式对铁死亡产生影响。研究^[33]表明,地塞米松在骨坏死中抑制成骨细胞 p53/SLC7A11/GPX4 的表达,降低细胞抗氧化活性

而诱导成骨细胞铁死亡,这可能是糖皮质激素诱导骨坏死的潜在机制。布洛芬作为一种非甾体抗炎药,参与下调核因子红细胞衍生2相关因子2(nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2, Nrf2)/GPX4/SLC7A11表达,同时伴随着细胞抗氧化能力的异常增加,导致胶质母细胞瘤铁死亡^[34]。

改善病情的抗风湿药甲氨蝶呤可导致小鼠海马神经元细胞铁死亡,从而发生神经毒性,可能是通过增加 FTH1 表达,导致细胞铁过载和 ROS 的过度产生有关^[35]。柳氮磺吡啶可扰乱小鼠骨肉瘤细胞 GSH 和 GPX4 水平,并且补铁会加剧柳氮磺吡啶处理的小鼠骨肉瘤细胞的细胞活力下降,抑制抗氧化系统和铁补充剂的组合,导致氧化还原稳态的变化诱导肿瘤细胞铁死亡^[36]。单核细胞经脂多糖处理后出现急性炎症,且细胞内 MDA 和胞质内 ROS 水平升高,导致单核细胞死亡,羟氯喹处理后细胞存活率上调,可能是通过上调 GSH、GPX 表达而发挥作用^[37]。环磷酰胺作为 RA 合并间质性肺炎的治疗药物,可通过上调 Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HMOX-1)的表达,增加细胞内铁和 ROS 的积累,诱导肿瘤细胞铁死亡^[38]。一项研究^[39]报告,对接受甲氨蝶呤和来氟米特联合英夫利昔单抗三联疗法后,RA 患者被分为应答者和非应答者,血清 Tf 在前者中升高,在后者中降低,经生物信息分析发现血清 Tf 参与了铁过载。研究^[40]表明,金诺芬具有双重功能,5 mg/kg 的金诺芬可降低血清铁及 Tf 水平,而 25 mg/kg 的金诺芬可诱导铁积累并导致脂质过氧化。综上,在铁死亡相关脂质代谢及铁调节等过程中涉及到的关键蛋白或基因可能成为 RA 治疗的潜在靶点。

5 总结与展望

各种细胞与促炎细胞因子、趋化因子、多种信号分子间相互串扰并形成庞大网络,导致 RA 发病机制错综复杂。铁死亡通过与脂质过氧化、氧化应激和炎症反应相互作用,造成滑膜炎、关节软骨破坏,可能是推动 RA 进展的重要因素。促进 RA FLS 铁死亡,可能减轻滑膜炎。但铁死亡代谢产物具有诱导炎症因子产生加重关节损伤的作用,而抑制 RA 关节软骨铁死亡可能减轻骨质破坏。因此,抑制或诱导铁死亡在 RA 疾病进展中的作用仍存在争议,需要更多相关的研究进行验证。另外,RA 常用一线治疗药物也参与了不同疾病铁死亡的发生,这为 RA 提供新的治疗线索。尽管已发现多种物质及

途径参与铁死亡这一独特的细胞死亡方式,但认识仍非常有限,需继续探索其在 RA 发病中的分子机制,为深入研究 RA 的早期检测、疾病评估和后续治疗提供新的策略。

参考文献

- [1] Smith M H, Berman J R. What is rheumatoid arthritis[J]. *JAMA*, 2022, 327(12): 1194.
- [2] Maiuolo J, Muscoli C, Gliozzi M, et al. Endothelial dysfunction and extra-articular neurological manifestations in rheumatoid arthritis[J]. *Biomolecules* 2021, 11(1): 81.
- [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): 1060–72.
- [4] Lai B, Wu C H, Wu C Y, et al. Ferroptosis and autoimmune diseases[J]. *Front Immunol* 2022, 13: 916664.
- [5] Kang Y P, Mookabee-Macias A, Jiang C, et al. Non-canonical glutamate-cysteine ligase activity protects against ferroptosis[J]. *Cell Metab* 2021, 33(1): 174–89. e7.
- [6] 曹国栋,邓飞飞,赵宇含,等. H₂S 通过调节铁死亡中 Xc-/GPX4 通路减轻脓毒症心肌损伤[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(12): 1959–64.
- [7] Zeng C, Lin J, Zhang K, et al. SHARPIN promotes cell proliferation of cholangiocarcinoma and inhibits ferroptosis via p53/SLC7A11/GPX4 signaling[J]. *Cancer Sci* 2022, 113(11): 3766–75.
- [8] Smallwood M J, Nissim A, Knight A R, et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 125: 3–14.
- [9] Luo H, Zhang R. Icaritin enhances cell survival in lipopolysaccharide-induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the Xc-/GPX4 axis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 72.
- [10] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401–21.
- [11] Murphy M P. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. *Biochem J*, 2009, 417(1): 1–13.
- [12] Xie Z, Hou H, Luo D, et al. ROS-dependent lipid peroxidation and reliant antioxidant ferroptosis-suppressor-protein 1 in rheumatoid arthritis: a covert clue for potential therapy[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 35–47.
- [13] Phaniendra A, Jestadi D B, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2015, 30(1): 11–26.
- [14] Mateen S, Moin S, Khan A Q, et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152925.
- [15] Ciambellotti S, Pratesi A, Tassone G, et al. Iron binding in the ferroxidase site of human mitochondrial ferritin[J]. *Chemistry*, 2021, 27(59): 14690–701.
- [16] Zhang H, Ostrowski R, Jiang D, et al. Hepcidin promoted ferroptosis

- tosin through iron metabolism which is associated with DMT1 signaling activation in early brain injury following subarachnoid hemorrhage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9800794.
- [17] Brown C W, Amante J J, Chhoy P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export [J]. *Dev Cell*, 2019, 51(5): 575 – 86. e4.
- [18] Zou Y, Li H, Graham E T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302 – 9.
- [19] Tański W, Chabowski M, Jankowska-Polańska B, et al. Iron metabolism in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(12): 4325 – 35.
- [20] Ling H, Li M, Yang C, et al. Glycine increased ferroptosis *via* SAM-mediated GPX4 promoter methylation in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(11): 4521 – 34.
- [21] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497 – 503.
- [22] Yang M, Tsui M G, Tsang J K W, et al. Involvement of FSP1–CoQ10–NADH and GSH–GPX-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 468.
- [23] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586 – 90.
- [24] Nachvak S M, Alipour B, Mahdavi A M, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on matrix metalloproteinases and DAS-28 in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(12): 3367 – 74.
- [25] Dai S, Tian Z, Zhao D, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on biomarkers of oxidative stress in adults: a GRADE-assessed systematic review and updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1360.
- [26] Wu J, Feng Z, Chen L, et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 676.
- [27] Cheng Q, Chen M, Liu M, et al. Semaphorin 5A suppresses ferroptosis through activation of PI3K–AKT–mTOR signaling in rheumatoid arthritis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 608.
- [28] Hu J, Zhang R, Chang Q, et al. p53: A regulator of ferroptosis induced by galectin-4 derived peptide 3 in MH7A cells [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 920273.
- [29] Xiang J, Chen H, Lin Z, et al. Identification and experimental validation of ferroptosis-related gene SLC2A3 is involved in rheumatoid arthritis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 943: 175568.
- [30] Liang H Y, Chen Y, Wei X, et al. Immunomodulatory functions of TRPM7 and its implications in autoimmune diseases [J]. *Immunology*, 2022, 165(1): 3 – 21.
- [31] Zhou R, Chen Y, Li S, et al. TRPM7 channel inhibition attenuates rheumatoid arthritis articular chondrocyte ferroptosis by suppression of the PKC α –NOX4 axis [J]. *Redox Biol*, 2022, 55: 102411.
- [32] Xia J, Zhang L, Gu T, et al. Identification of ferroptosis related markers by integrated bioinformatics analysis and *in vitro* model experiments in rheumatoid arthritis [J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 18.
- [33] Sun F, Zhou J L, Liu Z L, et al. Dexamethasone induces ferroptosis *via* P53/SLC7A11/GPX4 pathway in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 602: 49 – 155.
- [34] Gao X, Guo N, Xu H, et al. Ibuprofen induces ferroptosis of glioblastoma cells *via* downregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(1): 27 – 34.
- [35] Chen J, Wang J, Li C, et al. Dexmedetomidine reverses MTX-induced neurotoxicity and inflammation in hippocampal HT22 cell lines *via* NCOA4-mediated ferritinophagy [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 6182 – 93.
- [36] Liu J, Lou C, Zhen C, et al. Iron plays a role in sulfasalazine-induced ferroptosis with autophagic flux blockage in K7M2 osteosarcoma cells [J]. *Metallomics*, 2022, 14(5): mfac027.
- [37] Güzel M, Akpınar O. Hydroxychloroquine attenuates acute inflammation (LPS)-induced apoptosis *via* inhibiting TRPV1 channel/ROS signaling pathways in human monocytes [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(10): 967.
- [38] Shi H, Hou B, Li H, et al. Cyclophosphamide induces the ferroptosis of tumor cells through heme oxygenase-1 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 839464.
- [39] Chen J, Li S, Ge Y, et al. Itraq and prm-based proteomic analysis provides new insights into mechanisms of response to triple therapy in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 6993 – 7006.
- [40] Yang L, Wang H, Yang X, et al. Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis *via* distinct mechanisms [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 138.