

## 常见问题解析

### 1. 细胞铁死亡的造模方式和选择?

① System Xc<sup>-</sup>轴抑制剂：Erastin、索拉非尼等，通过抑制胱氨酸摄取减少GSH合成并耗竭GSH，使GPX4失活加剧细胞脂质过氧化，此造模方式需检测GSH/GSSG的比值以及SLC7A11的蛋白表达进行模型验证；② GPX4抑制剂：RSL3、ML162、FIN56等，可直接结合GPX4的活性位点，抑制其还原脂质氧化产物，脂质氧化探针的检测是验证模型成功与否的重要检测方式；③ 铁超载诱导剂：柠檬酸铁铵（FAC），可直接增加组织和细胞中游离铁含量，触发芬顿反应，引起脂质过氧化。此诱导方式需对铁代谢等相关指标进行检测加以验证。

### 2. 铁死亡的抑制剂及其作用机制?

① 脂质自由基清除剂：Ferrostatin-1（Fer-1）、Liproxstatin-1（Lip-1）等通过直接清除脂质自由基或激活NRF2恢复GPX4表达来抑制细胞脂质过氧化挽救细胞铁死亡；② 铁螯合剂：去铁胺（DFO）通过结合游离Fe<sup>2+</sup>抑制芬顿反应，减少羟基自由基（·OH）的生成在源头阻断细胞发生脂质过氧化；③ 抗氧化系统增强剂：硒补充剂（硒代胱氨酸、甲基硒代半胱氨酸）可增强GPX4转录来恢复GPX4活性增强对脂质氧化产物的还原能力。FSP1激动剂可促进辅酶Q10（CoQ10）还原为泛醇（CoQH<sub>2</sub>），其可独立于GPX4清除脂质自由基以替代抗氧化途径；④ 脂质代谢抑制剂：ACSL4抑制剂（罗格列酮、吡格列酮）阻断PUFA活化为PUFA-CoA，减少细胞内脂质氧化产物的生成，抑制铁死亡。

### 参考文献

[1] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis [J]. Nature reviews Molecular cell biology, 2024, 25(6): 424-442.