引用本文:叶佳雪,耿雪梅,王诗源.铁死亡在呼吸系统疾病中的研究进展[J].安徽医药,2026,30(2):223-227.
DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2026.02.003.
◇综述◇

铁死亡在呼吸系统疾病中的研究进展

叶佳雪[1],耿雪梅[2],王诗源[1]
作者单位:[1]山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355;
[2]山东第一医科大学第一附属医院中医科,山东 济南 250014
通信作者:王诗源,女,教授,硕士生导师,研究方向为中医经方临床应用,Email:wsyuan2009@163.com
基金项目:山东省自然科学基金(ZR2020MH352)

摘要 铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式,以细胞内的铁累积和脂质过氧化为主要特征。铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢以及p53、核因子红系2相关因子(2Nrf2)相关信号因子参与调控铁死亡的整个过程。研究表明,铁死亡与急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺纤维化等呼吸系统疾病密切相关。该文综述了近年来有关铁死亡的相关机制以及在呼吸系统疾病中的最新进展,旨在为临床呼吸系统疾病的诊疗提供新见解。
关键词 细胞铁死亡; 铁代谢; 脂质代谢; 呼吸系统疾病

The research progress of ferroptosis in respiratory diseases

YE Jiaxue[1],GENG Xuemei[2],WANG Shiyuan[1]
Author Affiliations:[1]Traditional Chinese Medical College,Shandong University of Chinese Medicine,Ji'nan,Shandong 250355,China;[2]Department of Traditional Chinese Medicine,The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical Universiy,Ji'nan,Shandong 250014, China

Abstract As a new type of cell death, ferroptosis is mainly characterized by intracellular iron accumulation and lipid peroxidation in cells. Iron metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism, and p53 and Nrf2-related signaling factors are involved in the whole process of ferroptosis. Studies have shown that ferroptosis is closely related to acute respiratory distress syndrome, COPD, pulmonary fibrosis and other respiratory diseases. This article reviews the related mechanisms of ferroptosis and the latest progress in respiratory diseases in recent years, aiming to provide new insights for the diagnosis and treatment of clinical respiratory diseases.
Keywords Ferroptosis; Iron metabolism; Lipid metabolism; Respiratory diseases

2012年Dixon等[1]首次提出了一种新的铁依赖性程序性细胞死亡类型——铁死亡。铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式,以细胞内的铁累积和脂质过氧化为主要特征[2]。据报道铁死亡参与了多种疾病的进展,最新研究发现铁死亡在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)、肺纤维化(pulmonary fibrosis,PF)、肺癌等呼吸系统疾病发病机制中有重要作用,但是相关研究总结甚少,现对铁死亡的发病机制及其在相关呼吸系统疾病中的研究进展进行综述。

1 铁死亡概述

铁死亡其作为一种调控细胞死亡的新方式,以细胞内的铁积累和脂质过氧化为主要特点,在形态学、生化特征以及遗传学方面均不同于凋亡、自噬和坏死等其他形式的细胞死亡方式[3]。铁死亡在形态学方面的特征表现为细胞膜完整,线粒体膜皱缩及密度增加,外膜破裂,线粒体嵴减少甚至缺失和染色质不富集等,其中线粒体膜皱缩及密度增加是铁死亡最主要的表现特征[1];生化特征表现为细胞内铁累积、谷胱甘肽过氧化物4(glutathione peroxidase 4,GXP4)活化、谷胱甘肽(glutathione,GSH)耗尽和脂质过氧化[4-6],最终导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)及铁异常累积发生细胞凋亡;在遗传学方面,主要是铁稳态、脂质代谢等途径介导的相关基因调控的生物学过程[7]。

2 铁死亡相关机制

2.1 铁代谢异常 铁是脂质过氧化物累积和铁死亡过程中必需的元素。生理情况下,细胞内的铁吸收和代谢应始终处于动态稳定状态。铁摄取蛋白及铁输出蛋白在铁代谢过程中起重要作用[8]。转铁蛋白受体1(transferrin receptor, TFR1)与二价金属

离子转运体1(divalent metal-ion transporter-1,DMT1)将铁摄入至细胞内[9];而膜铁转运蛋白(ferroportin,FPN)将过量的铁转移至细胞外,从而维持细胞内铁稳态的"开"与"关"[10-11]。日常膳食中的铁通常以Fe^{3+}的形式被肠上皮细胞吸收,与转铁蛋白结合后,通过细胞膜上的TFR1进入细胞,随后Fe^{3+}被还原成Fe^{2+},进而通过DMT1或锌-铁调节蛋白家族8/14(ZIP8/14)释放于细胞质的不稳定铁池内,以满足自身代谢的需求。相关蛋白的功能障碍以及表达异常均会导致细胞内铁离子浓度升高从而使铁过量。细胞内过量的铁能通过"Fenton"和"Haber Weiss"反应催化产生脂质ROS堆积,使脂质过氧化(lipid peroxidation,LPO),进而诱导铁死亡发生[12-13]。

2.2 脂质代谢异常 脂质ROS过量累积是铁死亡过程中的重要特征。ROS是一类部分还原态含氧因子,能与脂质膜上的多不饱和脂肪酸(polyun-saturated fatty acids,PUFAs)相互作用从而形成脂质ROS,细胞内过量ROS累积会诱导铁死亡[14]。当PUFAs大量存在会导致更多的脂质过氧化物,加重细胞铁死亡的程度[15]。研究发现脂氧合酶(lipoxygenases,LOXs)可能参与了铁依赖性脂质ROS形成,当细胞内含有大量铁离子时能通过催化PUFAs氧化为脂质氢过氧化物,从而形成有毒的脂质自由基导致细胞损伤[16],而后又发现抗氧化剂可以显著抑制LOXs进一步抑制脂质氢过氧化物形成防止细胞铁死亡发生[16]。酰基辅酶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)参与帮助细胞膜中的PUFAs合成酯化以生成PUFA-PEs,加速铁死亡进程[17-18],由此可以发现PUFA相关生物合成酶可能是调节铁死亡的一个潜在靶点。

2.3 氨基酸代谢异常 氨基酸代谢异常导致的铁死亡主要与GSH的异常代谢相关。GSH是铁死亡中氨基酸代谢的关键物质,主要由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸合成[19]。GSH是GPX4蛋白的底物,GPX4活性降低可以导致细胞内脂质过氧化物的累积,诱发铁死亡[20]。近期研究发现[21],敲除GPX4能激活肾脏和海马中的巨噬细胞和小胶质细胞,引发炎症反应最终导致器官组织损伤。细胞主要通过胱氨酸/谷氨酸逆转运系统(cystine/glutamate transporter,System Xc-)从细胞外获得胱氨酸到细胞内,在细胞内胱氨酸被还原为半胱氨酸参与GSH的合成,而erastin可以作用于System Xc-抑制细胞膜对胱氨酸的摄取从而降低GSH的合成,进一步促成ROS累积[22]。谷氨酸是铁死亡中的调节剂可以通过System Xc-以1∶1的比例与胱氨酸进行交换,由此可以看出谷氨酸的浓度水平在一定程度上能影响System Xc-的功能。研究发现细胞外高浓度的谷氨酸能通过抑制System Xc-的生物学活性进一步阻止胱氨酸的摄取,从而诱导铁死亡发生[23-24]。因此可以看出氨基酸代谢异常是细胞铁死亡中的又一重要机制。

2.4 铁死亡相关信号通路 除以上几种与铁死亡有关的机制外,相关信号通路对铁死亡也有调控作用。p53是细胞核内铁死亡的主要信号通路之一,也是一种抑癌基因。p53能作为溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)的转录抑制因子参与铁死亡进程,SLC7A11作为System Xc-的重要组成部分,p53可通过下调SLC7A11表达从而抑制半胱氨酸的获取,使GPX活性和GSH的合成能力下降,从而使ROS累积诱发铁死亡[25];核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)是细胞抗氧化的关键调节因子[26],也是细胞内铁死亡的主要信号通路。正常情况下,Nrf2表达处于低水平状态。一旦发生氧化应激,Nrf2能与细胞质抑制剂Keap1分离,激活Nrf2的转录基因,发挥抗氧化作用使细胞免受氧化应激[27],Nrf2的激活使铁的吸收大大减少并且抑制了活性氧的产生,增强了细胞抗氧化能力[27-30],由此可以看出Nrf2可以抑制细胞铁死亡。

3 铁死亡与呼吸系统疾病

铁死亡作为一种调控细胞死亡的新形式,广泛参与各种病理进程及疾病的发展。经研究证实铁死亡在缺血性中风[31]、败血症[32]、癌症[33]、心肌梗死[34]等疾病中均有调控。近期发现铁死亡在ARDS、COPD、肺癌及PF等呼吸系统疾病中表达调控,且有望成为呼吸系统相关疾病的潜在治疗靶点。

3.1 铁死亡与急性呼吸窘迫综合征 ARDS是一种急性缺氧性呼吸功能障碍,通常由各种损伤所导致的弥漫性肺间质或肺泡水肿引起,急性肺损伤(acute lung injury,ALI)用于描述轻度ARDS,其较高的发病率和病死率已经对人体生命健康产生了不容忽视的威胁。研究发现,ARDS/ALI与铁死亡的发生密切相关[35]。Zhou等[36]研究发现油酸诱导的ALI小鼠模型肺组织中出现铁过量、GSH水平降低和GPX4表达下调等有关铁死亡的特征,这说明ALI小鼠肺组织可能发生了铁死亡;Li等[37]研究发现在肠缺血再灌注(testinal ischemia/reperfusion,IIR)诱导的ALI模型小鼠中,p53凋亡刺激蛋白抑制剂

(inhibitor of apoptosis- stimulating protein of p53, iASPP)通过激活Nrf2/HIF-1/TF信号通路抑制铁死亡,从而减轻IIR导致的ALI;Dong等[38]发现Nrf2能通过调节SLC7A11和HO-1抑制铁死亡的发生进而保护IIR/ALI,这为IIR/ALI的治疗提供了潜在策略;Liu等[39]发现铁死亡在LPS诱导的ALI中有重要作用,铁抑制素-1(ferrostatin-1,Fer-1)通过调控细胞铁死亡有效减轻LPS诱导的ALI以及体内炎症反应,这提示铁死亡抑制剂有可能成为治疗ALI的新靶点;Li等[35]研究发现中药人参中的提取物人参二醇能通过上调keap1-Nrf2/HO-1通路减轻ALI相关症状抑制铁死亡,且人参二醇能有效减轻小鼠ALI的病理变化。以上研究证实了铁死亡参与ARDS/ALI的进程,且抑制铁死亡已经成为ARDS/ALI治疗的潜在靶点。

3.2 铁死亡与慢性阻塞性肺疾病 COPD是一种以气流持续性受限为发病特征的慢性呼吸系统疾病,其主要由香烟烟雾(cigarette smoke,CS)以及PM2.5等其他有害物质所致。研究发现暴露于CS中的小鼠和人支气管上皮细胞中的铁、血清铁蛋白以及非血红素铁浓度升高,这说明CS对于肺部铁稳态有一定影响[40];在COPD小鼠模型中铁死亡参与了COPD的发病机制,暴露于CS的小鼠肺上皮细胞出现不稳定的铁累积和脂质过氧化增加,且伴有非凋亡性细胞死亡,而这一过程受GPX4的负调控,且进一步证实了用去铁胺和Fer-1干预肺上皮细胞能有效减少CS提取物诱导的脂质过氧化,抑制GPX4也有相同的效果[41],因此可以发现去铁胺和Fer-1等相关抑制剂是预防铁死亡和COPD的潜在途径;PM2.5作为COPD的致病因素之一,Wang、Tang[42]研究发现吸入PM2.5颗粒后人内皮细胞中铁含量和ROS浓度显著上升,GSH和NADPH表达降低,TfR和Ft表达变化导致细胞铁稳态失衡,进而诱发铁死亡,使用Fer-1和去铁胺能改善GSH和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的水平。以上研究说明铁死亡在COPD的发病机制中有重要作用,且相关的铁死亡抑制剂是COPD治疗的关键。

3.3 铁死亡与肺癌 肺癌是呼吸系统疾病中发病率和病死率较高的疾病,对人体健康构成严重威胁。因此探索肺癌的发生机制、寻找一种新的靶点尤为重要。

最新研究发现肺癌与铁死亡发生密切相关[43]。铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)在肺癌细胞中高表达,抑制铁死亡,允许肺癌细胞增长[44]。长链非编码RNA(long non-coding RNA,lncRNA)的转录表达可以对细胞内环境产生影响,并与多种癌症密切相关[45]。Wang等[46]研究发现lncRNA (LINC00336)在肺癌中表达上调,LINC00336过度表达能显著降低细胞内Fe^{2+}、ROS和线粒体超氧化物的浓度,且能通过作为竞争性内源性RNA(ceRNAs)抑制肺癌细胞铁死亡;肿瘤中lncRNA (P53RRA)的下降可使p53癌基因去除,且降低p53所诱导的肺腺癌及肺鳞癌中的铁死亡[47];研究发现从金黄石斛中提取的有效成分欧瑞宁能激活肺癌细胞中的钙调素(calmodulin,CaM),一定条件下钙调素又可以调节钙通道,最终Ca^{2+}吸收增加使ROS和Fe^{2+}水平增加[48];通过引起肺癌细胞中ROS过度累积和GSH耗竭,诱导肺癌细胞中的铁死亡且能使肺癌细胞迁移受到抑制[49]。

3.4 铁死亡与肺纤维化 PF是一种致死率较高的间质性肺病,一般由长期吸入粉尘、使用博莱霉素等相关治疗药物或经放疗后引起的肺损伤导致。纤维化病灶形成是PF的显著特征[50]。

Li等[51]研究发现在放射诱导的PF小鼠模型中,暴露于辐射的小鼠肺组织中出现了胶原沉积,且发现了GPX4表达降低和ROS增加等铁死亡相关表现。Yang等[52]通过实验发现lncRNA ZFAS1是脂质过氧化的重要调节因子,抑制lncRNA ZFAS1可显著消除博莱霉素诱导的脂质过氧化,从而抑制铁死亡减轻PF相关症状;铁死亡诱导剂erastin可以通过抑制GPX4的表达与促进LPO从而使成纤维细胞加速向肌成纤维细胞分化,然而Fer-1可以通过减少LPO和增强GPX4表达来抑制铁死亡和PF[53];百草枯是一种除草剂,误食可导致急性PF等重要器官疾病,细胞内高能氧自由基的形成和脂质过氧化是百草枯的主要致毒原因。研究发现铁死亡与百草枯引起的PF有关,故应用铁死亡抑制剂可能是减少百草枯中毒的有效疗法[54-55]。综上所述,铁死亡与PF密切相关,铁死亡抑制剂是治疗PF的有效靶点。

3.5 铁死亡与新冠肺炎 新冠肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)是一种以发热、咳嗽、乏力、肌肉酸痛为主症的传染性疾病[56],而呼吸衰竭是新冠病人末期最常见的死亡原因。研究表明铁是COVID-19发病机制中的关键因素[57-58]。在许多COVID-19临床研究中发现几乎全部病人血清铁水平均有所下降,转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)高表达是其主要原因[59]。TfR能将血清铁转运到细胞内导致铁累积且其表达水平与年龄呈相关性,此外还观察到男性的TfR水平明显高于女性,这恰好对应解释了COVID-19中男性老年病人感染率和病死率最高的现象[60-61]。由此可以发现铁死亡在

COVID-19发病机制中有关键作用,铁死亡相关抑制剂可能是其潜在的治疗靶点。

4 小结

铁死亡自2012年发现以来受到了广泛关注,且逐渐成为目前的研究热点。本文综述了有关铁死亡的最新进展,包括铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢异常以及P53、Nrf2等相关信号通路和信号调节因子等调控机制,并特别关注了铁死亡在PF,肺癌,ARDS及COPD等呼吸系统疾病中的发病机制及作用,相关研究已经表明,铁死亡在COPD和ARDS相关呼吸系统疾病发病中有关键作用,铁死亡抑制剂可以减轻这些肺损伤,且由于肺组织高耗氧的特殊生理状态,铁死亡在相关呼吸系统疾病中可能有重要研究价值。同时,上述铁死亡研究也有其局限性,例如不同组织的细胞自身对铁死亡敏感性存在差异,机体对于铁死亡抑制剂的敏感性也各不相同;目前有关铁死亡的检测方式还并不完善,不能将铁死亡检测运用于常规疾病检测中,这些局限是未来铁死亡研究的重点,也是进一步探索相关机制寻找潜在、针对性靶点的关键。

参考文献

[1] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012,149(5):1060-1072.

[2] ZHOU BR,LIU J,KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 66: 89-100.

[3] TANG DL,CHEN X,KANG R,et al.Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. Cell Res, 2021, 31 (2): 107-125.

[4] 巴林超,李威,范正军,等.巨噬细胞铁代谢及铁死亡的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2024,40(8):743-747.

[5] YU Y, YAN YA, NIU FL, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases [J].Cell Death Discov, 2021,7(1):193.

[6] QU L,HE XY,TANG Q,et al. Iron metabolism, ferroptosis, and lncRNA in cancer:knowns and unknowns[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022,23(10):844-862.

[7] 曹慧敏,单云,唐蕾,等.细胞铁死亡在纤维化疾病中的研究进展[J].医学研究生学报,2021,34(9):974-978.

[8] 李福兴,谢可心,张玉琳,等.铁死亡在炎症性疾病中的研究进展[J].医学研究生学报,2020,33(12):1315-1319.

[9] YABATORI I, KISHI F. DMT1 and iron transport[J]. Free Radic Biol Med, 2019,133:55-63.

[10] RISHI G, SUBRAMANIAM VN. Biology of the iron efflux transporter, ferroportin[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021,123: 1-16.

[11] 王芹,何梦婕,龙方懿.铁死亡相关的环状RNA在疾病中的作用及机制[J].中国生物化学与分子生物学报,2024,40(3): 295-311.

[12] FISCHBACHER A, VON SONNTAG C, SCHMIDT TC. Hydroxyl radical yields in the Fenton process under various pH, ligand concentrations and hydrogen peroxide/Fe (Ⅱ) ratios [J]. Chemosphere, 2017,182:738-744.

[13] 沈惟钰,吴艳,卞涛.铁死亡抑制蛋白1在铁死亡相关疾病中的研究进展[J].安徽医药, 2023,27(3):425-428.

[14] FLOREAN C, SONG S, DICATO M, et al. Redox biology of regulated cell death in cancer: a focus on necroptosis and ferroptosis [J].Free Radic Biol Med, 2019,134:177-189.

[15] ROCHETTE L, DOGON G, RIGAL E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. Int J Mol Sci, 2022,24(1):449.

[16] KAGAN VE, MAO GW, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1):81-90.

[17] DIXON SJ, WINTER GE, MUSAVI LS, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death[J]. ACS Chem Biol, 2015,10(7):1604-1609.

[18] DOLL S, PRONETH B, TYURINA YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. Nat Chem Biol, 2017,13(1):91-98.

[19] NIU BY, LIAO KX, ZHOU YX, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy[J]. Biomaterials, 2021,277:121110. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110.

[20] KIM S, KANG SW, JOO J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions [J]. Cell Death Dis, 2021,12(2):160.

[21] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link [J]. Cell Death Differ, 2019,26(1): 14-24.

[22] LIANG C, ZHANG XL, YANG MS, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy[J/OL]. Adv Mater, 2019,31 (51):e1904197.DOI: 10.1002/adma.201904197.

[23] MURPHY TH, MIYAMOTO M, SASTRE A, et al. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress[J]. Neuron, 1989,2(6):1547-1558.

[24] 刘晓轩, 张驰, 黄思琪, 等. SLC7A11的调控机制及肿瘤治疗应用研究进展[J]. 中国肿瘤, 2023,32(11):878-885.

[25] JIANG L, KON N, LI TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. Nature, 2015, 520 (7545):57-62.

[26] ANANDHAN A, DODSON M, SHAKYA A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. Sci Adv,2023,9(5):eade9585.DOI:10.1126/sciadv.ade9585.

[27] SUN XF, NIU XH, CHEN R, et al. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis [J]. Hepatology, 2016,64(2):488-500.

[28] 陈冠楠,魏娟,吕欣. Nrf2在ALI中的研究进展[J].中华危重病急救医学, 2018,30(3):270-274.

[29] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. Redox Biol, 2019, 23: 101107. DOI: 10.1016/j. redox.2019.101107.

[30] SUN XF, OU ZH, CHEN R, et al. Activation of the p62-Keap1-

NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Hepatology, 2016,63(1):173-184.
[31] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO XL, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation[J]. Brain Behav Immun, 2021,93:312-321.
[32] 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.
[33] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021,18(5):280-296.
[34] WU XG, LI Y, ZHANG SC, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J]. Theranostics, 2021,11(7):3052-3059.
[35] LI JC, LU KML, SUN F, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. J Transl Med, 2021,19(1):96.
[36] ZHOU H, LI F, NIU JY, et al. Ferroptosis was involved in the oleic acid-induced acute lung injury in mice [J]. Sheng Li Xue Bao,2019,71(5):689-697.
[37] LI YC, CAO YM, XIAO JA, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury [J]. Cell Death Differ, 2020,27(9):2635-2650.
[38] DONG H, QIANG ZZ, CHAI DD, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1[J]. Aging (Albany NY), 2020,12(13):12943-12959.
[39] LIU PF, FENG YT, LI HW, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2020,25:10.
[40] GHIO AJ, HILBORN ED, STONEHUERNER JG, et al. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008,178(11):1130-1138.
[41] 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.
[42] WANG Y, TANG M. PM2.5 induces ferroptosis in human endothelial cells through iron overload and redox imbalance[J]. Environ Pollut, 2019, 254 (Pt A) : 112937. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.07.105.
[43] 阮鑫,冯宇,陈海锐,等.基于铁死亡相关长链非编码RNA的肺腺癌临床预后模型构建和免疫相关分析[J/CD].肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10 (1) : 93-103. DOI: 10.12151/JMCM.2024.01-12.
[44] 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.
[45] CHI YJ, WANG D, WANG JP, et al. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers[J]. Cells, 2019,8(9):1015.
[46] WANG M, MAO C, OUYANG LL, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(11):2329-2343.
[47] MAO C, WANG X, LIU YT, 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.
[48] KIEFMANN M, TANK S, KELLER P, et al. IDH3 mediates apoptosis of alveolar epithelial cells type 2 due to mitochondrial Ca(2+) uptake during hypocapnia[J/OL]. Cell Death Dis, 2017,8(8):e3005.DOI: 10.1038/cddis.2017.403.
[49] CHEN P, WU QB, FENG JA, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in dendrobium extract, inhibits lung cancer cell growth and migration via calcium/calmodulin-dependent ferroptosis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020,5(1):51.
[50] MOSS BJ, RYTER SW, ROSAS IO. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Annu Rev Pathol, 2022,17:515-546.
[51] LI XA, DUAN JL, YUAN SJ, et al. Ferroptosis inhibitor alleviates radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF-β1[J]. J Inflamm (Lond), 2019,16:11.
[52] YANG YN, TAI WL, LU NH, et al. lncRNA ZFAS1 promotes lung fibroblast-to-myofibroblast transition and ferroptosis via functioning as a ceRNA through miR-150-5p/SLC38A1 axis[J]. Aging (Albany NY), 2020,12(10):9085-9102.
[53] GONG Y, WANG N, LIU NG, et al. Lipid Peroxidation and GPX4 inhibition are common causes for myofibroblast differentiation and ferroptosis[J]. DNA Cell Biol, 2019,38(7):725-733.
[54] SUN LL, DONG HL, ZHANG WQ, et al. Lipid peroxidation, GSH depletion, and SLC7A11 inhibition are common causes of EMT and ferroptosis in A549 cells, but different in specific mechanisms[J]. DNA Cell Biol, 2021,40(2):172-183.
[55] RASHIDIPOUR N, KARAMI-MOHAJERI S, MANDEGARY A, et al. Where ferroptosis inhibitors and paraquat detoxification mechanisms intersect, exploring possible treatment strategies[J]. Toxicology, 2020, 433-434: 152407. DOI: 10.1016/j.tox.2020.152407.
[56] HUANG CL, WANG YM, LI XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020,395(10223):497-506.
[57] HUANG I, PRANATA R, LIM MA, et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis[J]. Ther Adv Respir Dis, 2020,14:1753466620937175.DOI: 10.1177/1753466620937175.
[58] EDEAS M, SALEH J, PEYSSONNAUX C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis?[J]. Int J Infect Dis, 2020,97:303-305.
[59] ZHAO K, HUANG JC, DAI D, et al. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: a retrospective study[J]. Open Forum Infect Dis, 2020,7(7):ofaa250. DOI: 10.1093/ofid/ofaa250.
[60] BORGES DO NASCIMENTO IJ, CACIC N,ABDULAZEEM HM, et al.Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis[J].J Clin Med,2020,9(4):941.
[61] MCLAUGHLIN KM, BECHTEL M, BOJKOVA D, et al. COVID-19-related coagulopathy-is transferrin a missing link?[J]. Diagnostics (Basel), 2020,10(8):539.

(收稿日期:2024-01-24,修回日期:2024-03-08)