

张帆,陈星澎,赵敏. 铁死亡在百草枯中毒中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 137-144.

Zhang F, Chen XP, Zhao M. Research progress in the study of ferroptosis in paraquat poisoning [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 137-144.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.08.019

铁死亡在百草枯中毒中的研究进展

张帆¹, 陈星澎², 赵敏^{1*}

(1.中国医科大学附属盛京医院急诊科, 沈阳 110004; 2.中国医科大学附属盛京医院社会服务部, 沈阳 110004)

【摘要】 铁死亡作为一种新的程序性细胞死亡方式受到越来越多的关注。一些研究表明铁死亡参与了百草枯中毒造成的组织损伤。本文总结了铁死亡的作用机制及其在百草枯中毒造成的组织损伤中的研究现状, 为其进一步的研究提供理论基础。

【关键词】 百草枯; 中毒; 铁死亡; 研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 08-0137-08

Research progress in the study of ferroptosis in paraquat poisoning

ZHANG Fan¹, CHEN Xingpeng², ZHAO Min^{1*}

(1. Emergency Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China.

2. Social Service Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004)

【Abstract】 Ferroptosis is a novel type of programmed cell death that has recently attracted increasing attention. Studies have suggested that ferroptosis is involved in the tissue damage caused by paraquat poisoning. This review summarizes the mechanism of ferroptosis and its role in tissue damage caused by paraquat poisoning, providing a theoretical basis for its further study.

【Keywords】 paraquat; poisoning; ferroptosis; research progress

细胞死亡在机体生存和发育中发挥重要的作用。提到细胞死亡,人们通常想到的是凋亡和坏死。但这两种细胞死亡方式已经不能完全解释所有发生的细胞死亡现象。随着科学不断发展,人们提出自噬性细胞死亡、细胞焦亡、铁死亡等细胞死亡方式。这些死亡方式与坏死和凋亡相比,在形态学、生化标志物和基因表达等方面具有显著的不同。自噬性细胞死亡主要表现为溶酶体介导的蛋白质和细胞器的降解;细胞焦亡主要表现为caspase-1介导的gasdermin D (GSDMD)剪切、细胞膜穿孔及炎性介质的释放;铁死亡主要表现为铁依

赖的脂质过氧化累积、线粒体形态改变、抗氧化系统失效。铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式受到越来越多的关注。研究表明,铁死亡与肿瘤、呼吸系统疾病、神经系统疾病等多种疾病相关^[1]。而最新的研究表明,铁死亡在百草枯(paraquat, PQ)中毒过程中也发挥重要的作用^[2-3]。本文就铁死亡在PQ中毒造成的组织损伤中作用的研究概况进行总结,为其进一步研究提供理论基础。

1 铁死亡概述

铁元素是微生物、动植物和人类必不可少的微

【基金项目】 辽宁省自然科学基金课题(201602879)。

【作者简介】 张帆(1989—),女,医师,硕士,研究方向:急诊医学(药物中毒)。E-mail: FanZh1989@126.com

【通信作者】 赵敏,女,主任医师,博士,研究方向:急诊医学(药物中毒)。E-mail: Min_Zhao22@163.com

量营养素。然而,铁超载可以通过多种机制损害机体,包括诱导细胞死亡。铁死亡是一种铁依赖的细胞死亡方式,由不受限制的脂质过氧化和随后的膜损伤引起。铁死亡可通过外部途径或内在途径触发。外部途径主要是通过铁转运蛋白的调控而启动,而内在途径主要是通过阻断细胞内抗氧化酶的表达或活性而诱导的。这一过程的异常调节与各种病理条件有关,包括急性组织损伤、感染、癌症和神经退行性变等。

2 铁死亡机制

铁代谢异常和脂质过氧化是铁死亡的主要介质。铁死亡主要表现为:(1)铁超载;(2)活性氧(reactive oxygen species,ROS)过量产生;(3)细胞内谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)耗竭;(4)脂质过氧化积累^[4]。

2.1 铁代谢异常

铁作为机体必需的微量元素之一,其代谢异常是铁死亡的重要环节。在机体内,铁主要通过胞外转铁蛋白结合而被转运到细胞内,随后储存在细胞内的铁蛋白中,或借助于细胞膜上的铁转运蛋白泵出细胞,参与铁元素的自循环。铁离子参与多种酶的活性调节,故此,维持铁稳态十分重要。当铁稳态失衡,过量的铁离子通过芬顿反应等催化生成大量的 ROS,造成氧化损伤和脂质过氧化累积,引起铁死亡^[5]。

2.2 ROS 过量产生

自由基含有未配对电子,它们能够使细胞成分氧化。ROS 在促进铁死亡中的来源和功能已经得到了很好的研究。ROS 由依赖于铁的芬顿反应在线粒体产生。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶(NADPH oxidase, NOX)家族的酶也可以通过质膜传递电子,产生 ROS。细胞内游离铁的水平由一个影响铁的吸收、储存、利用和释放的综合系统控制。特别是铁运输(如转铁蛋白/转铁蛋白受体)或铁储存蛋白 ferritin 的自噬依赖性降解增加细胞中的不稳定铁水平,随后诱导 ROS 的产生,致使铁死亡的发生^[5]。氧化磷酸化产生的过量 ROS 可引起线粒体蛋白、质膜和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的氧化损伤,从而损害线粒体功能。

2.3 细胞内 GPX4 耗竭

铁死亡的一个重要特征就是 GPX4 失活或下

调。GPX4 是一种硒酶,通过将有毒的磷脂氢过氧化物还原为无毒的磷脂醇,发挥重要的铁死亡抑制因子的作用。研究者对铁死亡作用和调控的研究大部分依赖于系统 xc-抑制剂(如伊拉斯汀、磺胺吡啶和索拉非尼)或 GPX4 抑制剂(如 RSL3、ML210 和 ML162)的使用。作为铁死亡的关键调控因子,GPX4 以谷胱甘肽(glutathione, GSH)为辅助因子,在脂质损伤修复和膜脂保护中起主要作用^[6]。GSH 通常被认为是机体的主要抗氧化剂。然而,GSH 水平主要受胱氨酸/谷氨酸反转运体的一个特定轻链亚基溶质载体家族 7A11(solute carrier family 7A11, SLC7A11)功能的影响。SLC7A11 的抑制也是铁死亡过程中的重要特征之一,而抑制 GPX4 或 SLC7A11 能够引起铁死亡^[7]。

2.4 脂质过氧化的积累

铁死亡的主要特征之一是脂质过氧化水平升高。脂质过氧化(脂质被自由基氧化降解的过程)是触发铁死亡的主要生化事件。除了前文所述具有强大的氧化作用的 ROS 外,脂质过氧化还可以通过酶来完成。铁可以增加花生四酸脂氧合酶(arachidonic acid lipoxygenase, ALOX)的活性^[8]。ALOX 能催化多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)氧化生成各种过氧化氢 PUFA 衍生物,如脂质过氧化氢(lipid hydroperoxide, LOOH)和反应醛(包括 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4HNE)和丙二醛(malonaldehyde, MDA))。这些醛不仅是炎症介质,还可进一步诱导蛋白质或 DNA 中加合物和交联物的形成,逐渐导致蛋白质和 DNA 功能受损。ALOX 家族成员在介导脂质过氧化和引起铁死亡中发挥了环境依赖的作用。另外,细胞色素 P450 还原酶家族能够催化电子从 NADPH 转移到细胞色素 P450 和其他血红素蛋白。其中,细胞色素 P450 氧化还原酶(cytochrome P450 oxidoreductase, POR)在铁死亡过程中起着不依赖 ALOX 的促进 PUFA 氧化的作用。这种 POR 依赖的脂质过氧化作用依赖于其自身氧化和产生 ROS 的能力^[9]。

3 铁死亡在疾病发展中的作用

缺陷或过度的铁死亡在多种疾病的发病机制中发挥作用,作为这些疾病的治疗靶点引起广泛关注。一些富含铁的组织(如肝、脑、心、肾等)或细胞更容易发生铁死亡损伤。细胞死亡的病理后果之一是无菌炎症,进一步侵蚀器官功能。损伤相关分

子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)是由细胞死亡和组织损伤引起的炎症和免疫反应的介质。除了与细胞死亡相关的常见 DAMP 外,氧化脂质代谢物(如 MDA 和 4HNE)可能作为与铁死亡相关的 DAMP,诱导铁死亡特异性的炎症和免疫反应。值得注意的是,铁死亡可能以双重方式影响癌症免疫监测。一方面,铁死亡引起的慢性应激可通过诱导炎症相关免疫抑制促进肿瘤生长;另一方面,恶性细胞的急性大量铁死亡可能引起由细胞毒性 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应。因此,针对铁死亡通路的癌症治疗和预防策略在使用铁死亡激活剂或抑制剂方面可能有很大的不同。

4 PQ 中毒

4.1 概述

PQ 是一种非选择性、廉价、有效、环境友好的除草剂,这些特性使其在许多国家得到了广泛的应用。由于 PQ 的持续广泛使用和较长的半衰期,其在土壤中的残留不断累积,在动物觅食过程中可进入食物链。除了在农业中广泛使用 PQ 外,大多数 PQ 中毒是由于操作不规范和个人防护装备使用不当造成的。另外,由于易于购买,在一些农村地区, PQ 还被用作自杀工具。PQ 可以通过呼吸系统、消化系统和粘膜吸收等进入人体,并引起不同程度的毒性反应。PQ 中毒是一个重要的公共卫生问题。应重视 PQ 中毒,尽量减少 PQ 对人体的危害,提高其安全性。

在全球范围内, PQ 每年都会导致意外和故意中毒。PQ 中毒根据摄入浓度不同可分为轻度、中度、重度 3 个等级。轻度中毒引起的症状较轻,甚至没有明显的症状,这种程度的中毒通常不会导致死亡。中度中毒可导致器官损伤,病情恶化最终会导致死亡。严重中毒可导致急性器官衰竭,并在短时间内死亡。已有研究表明, PQ 中毒会对肺、肾、肝、脑及其他器官造成严重损害^[10-11]。

4.2 PQ 中毒的病理生理学

PQ 能在肺、肾等组织中积累。据报道, PQ 中毒的死亡率超过 90%^[12]。PQ 具有多靶点机制,对机体造成损伤,不仅影响肺,还影响心、肾、胃肠道、神经系统和免疫系统。

4.2.1 肺

PQ 对呼吸系统毒性最大,肺是 PQ 病理作用的主要靶点。目前对 PQ 的研究主要集中在肺,特别

是肺纤维化。PQ 中毒早期呼吸系统临床表现主要为急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征,急性期后继发进行性肺纤维化。PQ 主要通过多胺转运体等在肺部积累,肺部的 PQ 浓度是血浆的 10 倍^[13]。PQ 中毒首先影响患者的肺氧合能力,进而出现胸闷气短症状,伴有肺肿胀和胸腔积液^[14]。PQ 选择性地使肺组织中积累,使肺组织明显破坏和纤维化,导致机体死于呼吸衰竭^[15-16]。

4.2.2 肾

PQ 在体内迅速分布,在肾脏中积累浓度最高,可引起严重的肾毒性,导致急性肾损伤,表现为肾滤过功能下降^[17]。注射 PQ 24 h 后,在肾皮质深部近端小管就可以观察到细胞死亡。PQ 在 24 h 内可引起小鼠急性肾小管变性和坏死。在 PQ 中毒大鼠中,血清 PQ 浓度、血尿素氮和肌酐水平呈时间依赖性升高,肌酐清除率降低^[18]。PQ 主要以原型从肾脏排泄,因此当肾功能下降时, PQ 排泄减少,血浆浓度增加,进而加强肾脏和其他器官的损害^[17]。

4.2.3 肝

一项对 187 例 PQ 中毒患者的回顾性研究显示, 46.52% 的患者出现了肝并发症,天门冬氨酸转氨酶、谷丙转氨酶和胆红素升高^[19]。在大鼠急性 PQ 中毒模型,腹腔内注射 PQ 可以显著诱导肝细胞萎缩、肝细胞不规则排列、肝组织坏死、门静脉充血、红细胞渗出、窦前间隙缩小等病理改变^[20]。

4.2.4 心

在 PQ 中毒引起的多器官损伤中,心脏损害很常见,特别是心脏氧化应激和心肌损伤,最终导致心力衰竭。由心脏损伤引起的一系列疾病可能导致猝死。PQ 中毒继发的心肌损伤常导致预后不良。使用 PQ 的大鼠心率增加,左心室舒张末期和收缩期末期直径增加,缩短分数减少。镜下可见心肌纤维核浅染、肿胀甚至消失。随着中毒时间的延长,胞浆中线粒体分解形成空泡,细胞膜结构消失,水肿导致心肌排列紊乱^[21]。

4.2.5 消化系统

PQ 中毒后,机体食欲急剧下降,这与消化系统功能障碍有关。研究发现, PQ 主要影响胰腺、胃和肠道。PQ 中毒可引起胰腺损伤,导致胰腺炎^[22]。这可以认为是化学中毒引起的胰腺炎,导致胰蛋白酶升高,而胰蛋白酶升高与血浆 PQ 水平呈正相关。胰蛋白酶水平越高,预后越差。PQ 通过消化系统摄入,主要在小肠吸收。研究发现 PQ 不会直接导

致胃肠道毒性,它首先引起肺或膀胱毒性,然后中性粒细胞产生 ROS 引起胃肠道毒性^[23]。病变发生在胃肠道的小管腔,包括上皮皱襞的完整性丧失、绒毛丢失、粘膜细胞脱落并充满管腔^[24]。另一方面,在迷走神经背侧运动核和黑质致密部中,PQ 还引起 α -synuclein 折叠沉积。它还可以改变多巴胺能调节,影响单突触黑体-迷走神经通路,导致胃动力短期增加。然而,非生理调节最终导致胃排空延迟和胃轻瘫^[25]。结肠也是 PQ 吸收的主要器官。PQ 可以减少与肌肉松弛有关的一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放,抑制亚硝酸盐信号转导,最终导致结肠蠕动减慢^[26]。

4.2.6 免疫系统

PQ 对免疫系统也会造成极大损害。当免疫系统受到破坏时,抵抗力同时降低,会加重其他器官的炎症反应。PQ 毒素可通过水体破坏鱼类的免疫系统,影响细胞免疫和体液免疫的调节,进一步损害肝、肾等重要器官^[27-28]。有研究表明,PQ 进入机体后,白细胞总数和中性粒细胞水平升高,分化簇(cluster of differentiation, CD)3、CD4 等淋巴细胞受到抑制,直接影响免疫系统功能,降低机体免疫力^[29]。也会导致巨噬细胞吞噬能力下降,免疫蛋白数量减少,进一步削弱细胞免疫屏障的保护功能^[30]。同时,线粒体功能障碍促进细胞变性和凋亡。它还通过增加皮质醇和糖皮质激素受体水平干扰神经体液免疫,影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节^[31]。一般来说,PQ 影响免疫系统与氧化应激有关。氧化应激影响细胞的调节机制,导致细胞凋亡和自噬,直接影响免疫系统。

4.3 氧化应激

氧化应激是一种由自由基介导的代偿反应。PQ 对机体各种器官和系统的毒性的本质是它能引起细胞损伤。造成细胞损伤的过程涉及多种因素,是一个复杂多变的过程。PQ 的毒性机制与其诱导的氧化应激密切相关(见图 1)。PQ 进入机体后可通过多种酶系统进行代谢,包括 NADPH-细胞色素 P450 还原酶、黄嘌呤氧化酶、NADH-泛醌氧化还原酶和一氧化氮合酶等。PQ 进入细胞后,通过电子供体 NADPH 还原为 PQ^{2+} ,生成 $PQ^{+ \cdot}$,又称百草枯自由基。 $PQ^{+ \cdot}$ 被氧化,然后回到最初 PQ^{2+} 的形式,在这个过程中产生超氧自由基^[32]。其他的 ROS 如羟基自由基可以通过 Haber-Weiss 反应产生。这个反应非常缓慢,但铁和其他金属离子可以催化这个

反应,称为芬顿反应。当自由基的产生增强时,脂质过氧化发生,最后导致细胞膜结构发生改变。

PQ 诱导氧化应激产生的 ROS 破坏了防御系统和细胞功能。ROS 通过干扰细胞器的正常工作,强化损伤机制,抑制细胞保护系统,进一步加重细胞损伤。PQ 进入细胞后消耗氧化还原中的多种酶,包括细胞色素 P450 还原酶、NADPH 等,破坏线粒体、内质网、过氧化物酶体膜等细胞内元素,产生大量的氧阴离子和活性氧自由基,如羟基自由基和过氧化氢。氧化应激在肺中最为明显。有学者发现 PQ 可与肺还原酶相互作用产生 PQ^{+} 、 $O_2^{\cdot -}$ 、 PQ^{2+} 等强氧化物质,随后诱导 ROS、一氧化氮合酶等强氧化物形成氧化应激,破坏肺泡表面活性分子,直接导致肺泡上皮细胞死亡,进而破坏肺泡结构^[33]。PQ 不仅破坏氧化还原循环,也抑制抗氧化系统来促进氧化应激的发生。此外,强氧化剂的靶器官也不同,主要是在肺、脑、肝和肾,使这些部位的氧化应激更加严重,对细胞造成更严重的损害^[34]。同样,肾 ROS 的增加将会破坏肾结构,神经系统 ROS 的存在可能会干扰肝 X 受体(liver X receptor, LXR)通路和 Wnt/ β -catenin 通路导致神经髓鞘脱失,从而影响运动功能^[35]。肝中的 PQ 也可导致氧化应激,致使细胞色素 P450A2 (cytochrome P450A2, CYP450A2) 基因表达增加和线粒体损伤,随后导致凋亡诱导因子表达下降、线粒体肿胀和线粒体细胞色素 C 释放^[36]。PQ 在生殖系统中引起的氧化损伤会抑制褪黑素的产生,从而影响生殖系统,增加氧化应激。与此同时,PQ 也会影响免疫系统,改变炎症因子和炎症细胞的数量,进一步破坏机体的保护机制,对机体造成极大的损害。Rappold 等^[37]发现小胶质细胞氧化产生的超氧化物和多巴胺活性物质是 PQ 诱导神经毒性的重要原因。因此,PQ 诱导的氧化应激是 PQ 毒性的重要原因。

5 铁死亡在 PQ 中毒中的研究

5.1 氧化应激

一般来说,PQ 的毒性与其引起的氧化应激密切相关。PQ 可通过与肺等器官的相互作用产生大量 ROS。这些 ROS 可以氧化周围的脂质,诱导脂质过氧化。脂质过氧化会导致诸如渗透脆性、线粒体存活率降低和膜流动性降低等有害影响。肺泡表面的脂质在肺泡收缩和扩张时降低表面张力,也可作为肺泡表面气体交换的介质,从而保护肺泡^[33]。

在 PQ 中毒期间,肺泡表面的脂质水平发生改变。小鼠注射 PQ 后脂质过氧化水平显著升高,而服用抗氧化性食物(如维生素 C)的小鼠能够减轻 PQ 中毒^[33]。其次,过量的 ROS 会消耗还原性分子(如 GSH),干扰抗氧化途径的正常调节,并进一步对肺和其他器官造成损害。PQ 还可破坏 GSH 氧化还原循环,进而影响细胞抗氧化应激的功能^[38]。据报道,铁能够增强 PQ 介导的多巴胺能细胞死亡^[39],PQ 以及铁暴露可能是帕金森病(Parkinson's disease, PD)的协同环境危险因素^[40],提示铁死亡在 PQ 诱导的 PD 中起重要作用。脂质过氧化、ROS 产生和抗氧化系统失衡是铁死亡发生的重要机制,这些结果都暗示铁死亡在 PQ 中毒中发挥重要的作用(见图 2)。而且,最近 Hou 等^[2]证实,PQ 能够通过铁死亡引起多巴胺能神经元的神经变性,抗铁死亡治疗可能在治疗农药神经毒性的过程中发挥一定的作用。

5.2 纤维化

PQ 中毒一个重要的器官损伤就是肺纤维化。以往的研究表明,铁死亡在肺纤维化中起重要的作用,抑制铁死亡可以预防纤维化^[41]。同时,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和铁死亡诱导剂伊拉斯汀诱导的肺纤维化的所有表型特征均可以通过使用铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 恢复^[42]。在其他器官,如肝和心脏等,纤维化的诱导也伴有铁死亡的发生。这些结果为铁死亡在 PQ 中毒中可能发挥重要作用的假设提供了一定的理论支撑。

5.3 铁死亡抑制剂在 PQ 中毒中的相关研究

Zuo 等^[3]的报道显示在 SH-SY5Y 细胞中,PQ 可以刺激铁死亡的发生,引起细胞内铁累积和铁自噬,促进细胞内 ROS 的产生和脂质 ROS 的产生,损伤线粒体。抑制铁死亡能够显著缓解 PQ 引起的损伤。这些研究提示,铁死亡抑制剂在 PQ 中毒的治疗中可能具有一定的应用价值。研究者对铁死亡的认知主要是从这些抑制剂得来的,下面,我们也从铁死亡抑制剂的角度探讨铁死亡在 PQ 中毒中的作用。

5.3.1 去铁胺(Deferoxamine)

去铁胺是一种用于治疗急性铁毒性和含铁血黄素沉着的铁螯合剂。铁螯合剂是一种铁死亡抑制剂,它通过抑制芬顿反应抑制脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)和脂质过氧化产物。铁离子与

PQ 在与铁相关的芬顿反应生成羟基自由基中具有协同作用。有报道称,去铁胺不仅可以通过抑制羟基自由基的产生来发挥保护作用,还可以抑制 II 型肺泡细胞对 PQ 的摄取^[13]。故此,铁螯合剂可以用来防止 PQ 毒性。

5.3.2 维生素 E

维生素 E 是一种脂溶性维生素,可以作为抗氧化剂清除自由基、稳定不饱和脂肪酸,与预防铁死亡之间存在密切的联系。维生素 E 等亲脂抗氧化剂可通过捕获自由基抑制脂质过氧化而对铁死亡产生抑制作用^[43]。据报道,维生素 E 缺乏会增加动物的急性 PQ 毒性,突出了维生素 E 在 PQ 毒性保护中的重要作用^[44]。尽管维生素 E 对 PQ 中毒的保护机制尚未建立,但可能与维生素 E 防止脂质过氧化或消除自由基超氧化物方面的抗氧化特性有关^[44]。维生素 E 作为一种铁死亡抑制剂,其缺乏与 PQ 中毒敏感性之间的关系预示了铁死亡在 PQ 中毒中的重要作用。

5.3.3 依达拉奉(Edaravone)

依达拉奉是一种用于治疗肌萎缩性侧索硬化症和急性脑梗死的药物。Homma 等^[45]在 2019 年发现,依达拉奉可在体外抑制铁死亡。最近的一项研究表明,依达拉奉可通过减轻氧化应激和炎症反应,有效地保护 PQ 中毒导致的肺、肾和肝损伤。依达拉奉治疗后患者血清中白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、MDA 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达降低,超氧化物歧化酶活性升高^[46]。在该研究中,依达拉奉虽没有改善 PQ 引起的肺纤维化,但延长了肺纤维化发生所需的时间。

5.3.4 依布硒啉(Ebselen)

依布硒啉是一种有机硒铁死亡抑制剂。一些研究提出依布硒啉能够抑制 NADPH-氧化酶的活性^[47],而 NADPH-氧化酶是铁死亡的正调节因子。依布硒啉还被认为可以抑制谷氨酰胺酶的活性^[48],而谷氨酰胺酶负责从谷氨酰胺中产生谷氨酸,谷氨酸激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR),随后的兴奋性毒性和铁死亡的发生导致细胞损伤。此外,依布硒啉也显示出抗炎、抗氧化和细胞保护活性,被认为是一种有效的 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)清除剂,以及凋亡和铁死亡的抑制剂^[49]。依布硒啉可以抑制炎症小体介导的炎症通路^[50],这是 PQ 毒性的必要条件。

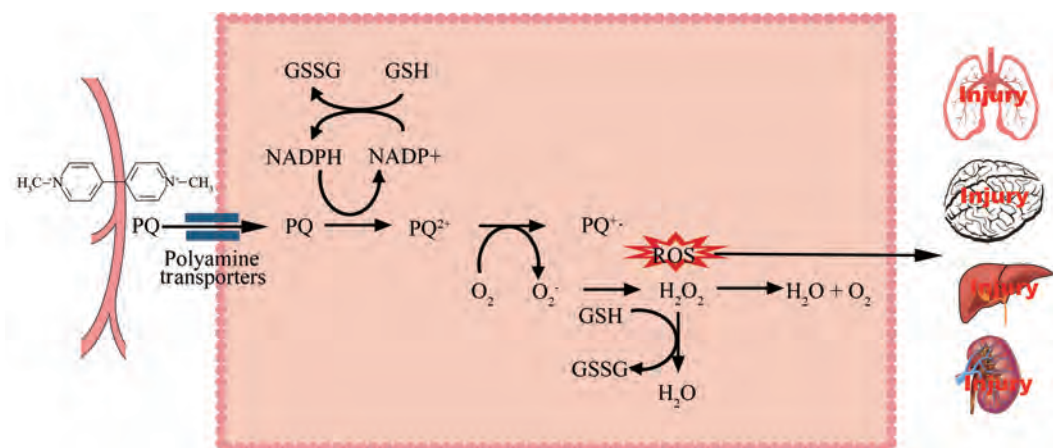


图 1 PQ 中毒的分子机制

Figure 1 Molecular mechanism of PQ poisoning

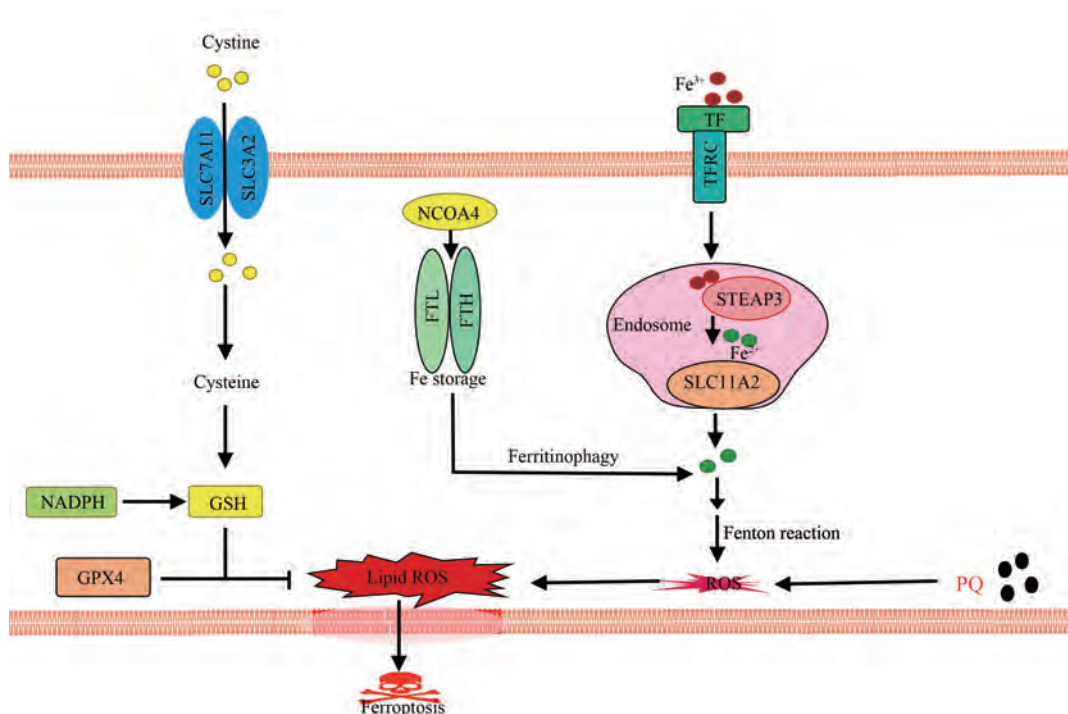


图 2 铁死亡在 PQ 中毒中的作用机制

Figure 2 Mechanism of ferroptosis in PQ poisoning

5.3.5 GSH

GSH 消耗与 PQ 中毒相关。GSH 的消耗激活 12-LOX, 最终产生过氧化物和细胞死亡。虽然 LOX 不是铁死亡发生的先决条件, 但其在触发铁死亡的脂质过氧化物生成的细胞途径中所起的作用是不容置疑的。而且, 泛 LOX 抑制剂可以阻断铁死亡^[51]。这些提示我们, 铁死亡在 PQ 中毒中可能发挥重要的作用。

6 结语

综上所述, 铁死亡在 PQ 中毒造成的组织损伤中发挥重要作用。PQ 中毒究竟是怎样引起铁死亡的机制目前尚未完全阐明。到目前为止, 还没有发现治疗 PQ 中毒的安全有效的解毒剂。深入研究 PQ 引起铁死亡的机制, 为努力寻找阻断剂, 为 PQ 中毒的预防和治疗提供新的治疗策略和靶点。

参考文献:

- [1] 耿慧君, 张佩, 王国艳, 等. 铁死亡及其研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(11): 2376–2382.
- [2] Hou L, Huang R, Sun F, et al. NADPH oxidase regulates paraquat and maneb-induced dopaminergic neurodegeneration through ferroptosis [J]. Toxicology, 2019, 417: 64–73.
- [3] Zuo Y, Xie J, Li X, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis involved in paraquat-induced neurotoxicity of dopaminergic neurons: implication for neurotoxicity in PD [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9961628.
- [4] Bertrand RL. Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events [J]. Med Hypotheses, 2017, 101: 69–74.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [6] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. Cell, 2014, 156(1–2): 317–331.
- [7] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054–2081.
- [8] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(34): E4966–E4975.
- [9] Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2020, 16(3): 302–309.
- [10] Shadnia S, Ebadollahi-Natanzi A, Ahmadzadeh S, et al. Delayed death following paraquat poisoning: three case reports and a literature review [J]. Toxicol Res, 2018, 7(5): 745–753.
- [11] Elenga N, Merlin C, Le Guern RL, et al. Clinical features and prognosis of paraquat poisoning in French Guiana: A review of 62 cases [J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(15): e9621.
- [12] 郁慧杰, 方强. 重度急性百草枯中毒患者的临床资料分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(10): 786–787.
- [13] Rashidpour 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.
- [14] Cha ES, Lee YK, Moon EK, et al. Paraquat application and respiratory health effects among South Korean farmers [J]. Occup Environ Med, 2012, 69(6): 398–403.
- [15] Liu J, Xiong Y, Jiang M. Ratio of injured lung volume fraction in prognosis evaluation of acute PQ poisoning [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4501536.
- [16] Liu Y, Luo XJ, Li GQ, et al. Increased 90-day mortality in spontaneously breathing patients with paraquat poisoning: in addition to disease severity, lung strain may play a role [J]. Crit Care Med, 2019, 47(2): 219–228.
- [17] Hu X, Chen L, Li T, et al. TLR3 is involved in paraquat-induced acute renal injury [J]. Life Sci, 2019, 223: 102–109.
- [18] Yoon SP, Han MS, Kim JW, et al. Protective effects of chitosan oligosaccharide on paraquat-induced nephrotoxicity in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(8): 1828–1833.
- [19] Yang CJ, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Spectrum of toxic hepatitis following intentional paraquat ingestion: analysis of 187 cases [J]. Liver Int, 2012, 32(9): 1400–1406.
- [20] Chen JL, Dai L, Zhang P, et al. Methylene blue attenuates acute liver injury induced by paraquat in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 808–812.
- [21] Dong XS, Xu XY, Sun YQ, et al. Toll-like receptor 4 is involved in myocardial damage following paraquat poisoning in mice [J]. Toxicology, 2013, 312: 115–122.
- [22] Dong H, Peng X, Qiu Z. A rare case of epilepsy and acute pancreatitis induced by severe paraquat poisoning [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(7): 163.
- [23] Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26: 173–179.
- [24] Liu H, Wu Q, Chu T, et al. High-dose acute exposure of paraquat induces injuries of swim bladder, gastrointestinal tract and liver via neutrophil-mediated ROS in zebrafish and their relevance for human health risk assessment [J]. Chemosphere, 2018, 205: 662–673.
- [25] Anselmi L, Toti L, Bove C, et al. A nigro-vagal pathway controls gastric motility and is affected in a rat model of parkinsonism [J]. Gastroenterology, 2017, 153(6): 1581–1593.
- [26] Diss L, Dyball S, Ghela T, et al. Acute paraquat exposure impairs colonic motility by selectively attenuating nitrergic signalling in the mouse [J]. Auton Neurosci, 2016, 195: 8–15.
- [27] Ma J, Li Y, Wu M, et al. Serum immune responses in common carp (*Cyprinus carpio* L.) to paraquat exposure: the traditional parameters and circulating microRNAs [J]. Fish Shellfish Immunol, 2018, 76: 133–142.
- [28] Ma J, Li Y, Li W, et al. Hepatotoxicity of paraquat on common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. Sci Total Environ, 2018, 616–617: 889–898.
- [29] Wu Q, Xu Q, Jian X, et al. A new sight for paraquat poisoning from immunology [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40(4): 269–272.
- [30] Riahi B, Rafatpanah H, Mahmoudi M, et al. Evaluation of suppressive effects of paraquat on innate immunity in Balb/c mice [J]. J Immunotoxicol, 2011, 8(1): 39–45.
- [31] Rudyk CA, McNeill J, Prowse N, et al. Age and chronicity of administration dramatically influenced the impact of low dose paraquat exposure on behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal activity [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 222.

- [32] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(5): 745–757.
- [33] Sun B, Chen YG. Advances in the mechanism of paraquat-induced pulmonary injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(8): 1597–1602.
- [34] Chen J, Su Y, Lin F, et al. Effect of paraquat on cytotoxicity involved in oxidative stress and inflammatory reaction: A review of mechanisms and ecological implications [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 224: 112711.
- [35] Hichor M, Sampathkumar NK, Montanaro J, et al. Paraquat induces peripheral myelin disruption and locomotor defects; Crosstalk with LXR and Wnt pathways [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(3): 168–183.
- [36] Han J, Zhang Z, Yang S, et al. Betanin attenuates paraquat-induced liver toxicity through a mitochondrial pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 70: 100–106.
- [37] Rappold PM, Cui M, Chesser AS, et al. Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(51): 20766–20771.
- [38] Liu Z, Wang X, Li L, et al. Hydrogen sulfide protects against paraquat-induced acute liver injury in rats by regulating oxidative stress, mitochondrial function, and inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6325378.
- [39] Peng J, Stevenson FF, Oo ML, et al. Iron-enhanced paraquat-mediated dopaminergic cell death due to increased oxidative stress as a consequence of microglial activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(2): 312–320.
- [40] Peng J, Peng L, Stevenson FF, et al. Iron and paraquat as synergistic environmental risk factors in sporadic Parkinson's disease accelerate age-related neurodegeneration [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(26): 6914–6922.
- [41] Li X, Duan L, Yuan S, et al. Ferroptosis inhibitor alleviates radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF- β 1 [J]. *J Inflamm*, 2019, 16: 11.
- [42] Gong Y, Wang N, Liu N, et al. Lipid peroxidation and GPX4 inhibition are common causes for myofibroblast differentiation and ferroptosis [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(7): 725–733.
- [43] Feng H, Stockwell BR. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203.
- [44] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38(1): 13–71.
- [45] Homma T, Kobayashi S, Sato H, et al. Edaravone, a free radical scavenger, protects against ferroptotic cell death *in vitro* [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 384(1): 111592.
- [46] Yi R, Zhizhou Y, Zhaorui S, et al. Retrospective study of clinical features and prognosis of edaravone in the treatment of paraquat poisoning [J]. *Medicine*, 2019, 98(19): e15441.
- [47] Smith SM, Min J, Ganesh T, et al. Ebselen and congeners inhibit NADPH oxidase 2-dependent superoxide generation by interrupting the binding of regulatory subunits [J]. *Chem Biol*, 2012, 19(6): 752–763.
- [48] Yu Y, Jin Y, Zhou J, et al. Ebselen: Mechanisms of glutamate dehydrogenase and glutaminase enzyme inhibition [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(12): 3003–3011.
- [49] Jia ZQ, Li SQ, Qiao WQ, et al. Ebselen protects mitochondrial function and oxidative stress while inhibiting the mitochondrial apoptosis pathway after acute spinal cord injury [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 678: 110–117.
- [50] Oostwoud LC, Gunasinghe P, Seow HJ, et al. Apocynin and ebselen reduce influenza A virus-induced lung inflammation in cigarette smoke-exposed mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20983.
- [51] Shah R, Shchepinov MS, Pratt DA. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis [J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4(3): 387–396.

[收稿日期]2022-01-01