

史阳琳,杨建雅,常晴晴,等. 铁死亡在脓毒症急性肺损伤中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 127-134.
Shi YL, Yang JY, Chang QQ, et al. Research progress in the role of ferroptosis in sepsis-associated acute lung injury [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 127-134.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.017

铁死亡在脓毒症急性肺损伤中的研究进展

史阳琳^{1,2}, 杨建雅^{1,2}, 常晴晴², 王倩倩², 王明航^{1,2}, 李素云^{1,2*}

(1.河南中医药大学第一附属医院呼吸科, 郑州 450000; 2.河南中医药大学
呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心 河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 郑州 450046)

【摘要】 脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍, 死亡率极高, 其是导致急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的主要危险因素, 然而脓毒症 ALI 的病理生理学和发病机制尚不完全清楚, 有效药物极为有限。因此, 当务之急是挖掘脓毒症 ALI 的发病机制, 并试图发现有效的干预措施, 以改善脓毒症 ALI 患者的预后。近年来, 铁死亡被认为与脓毒症 ALI 的病理生理过程密切相关, 抑制相关细胞铁死亡可有效延缓疾病的发生发展。本文对靶向相关细胞铁死亡的治疗策略进行综述, 以期对脓毒症 ALI 铁死亡相关研究提供借鉴并为脓毒症 ALI 的治疗提供新的视角。

【关键词】 脓毒症; 急性肺损伤; 铁死亡

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 06-0127-08

Research progress in the role of ferroptosis in sepsis-associated acute lung injury

SHI Yanglin^{1,2}, YANG Jianya^{1,2}, CHANG Qingqing², WANG Qianqian², WANG Minghang^{1,2}, LI Suyun^{1,2*}

(1. Respiratory Department of the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P. R. China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection with an extremely high mortality rate, and it is the main risk factor for acute lung injury (ALI). However, the pathophysiology and pathogenesis of sepsis-associated ALI are not fully understood, and effective drugs are extremely limited. Therefore, it is urgent that we explore the pathogenesis of sepsis-associated ALI and attempt to discover effective intervention measures to improve the prognosis of sepsis-associated ALI patients. In recent years, ferroptosis has been considered closely related to the pathological and physiological processes of sepsis-associated ALI, and inhibiting related cell ferroptosis can effectively slow down the occurrence and development of the disease. In this paper, therapeutic strategies targeting ferroptosis in related cells are reviewed to provide a reference for future research on ferroptosis in sepsis-associated ALI and provide a new perspective on potential treatments.

【基金项目】 国家自然科学基金 (82374416); 河南省卫生健康委国家中医临床研究基地科研专项 (2022JDZX124); 国家中医药管理局中医药防治新型冠状病毒感染应急专项 (2023ZYLCYJ02-14); 河南省中医药科学研究专项 (2023ZYZD03); 河南省呼吸疾病临床医学研究中心资助 (豫科 (2020) 158 号)。

【作者简介】 史阳琳 (1991—), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 呼吸与危重症疾病的临床与基础研究。E-mail: syl_hnjy@126.com

【通信作者】 李素云 (1965—), 女, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: suyunli2000@126.com

[Keywords] sepsis; acute lung injury; ferroptosis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1],是导致急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的主要危险因素,在多器官功能障碍阶段,肺部极易受到损伤^[2],超 40% 的脓毒症患者患有 ALI^[3]。脓毒症发生时肺毛细血管内皮损伤,血管通透性增加,大量富含蛋白质的渗出液破坏肺上皮细胞屏障并在肺泡内积聚,使有效通气减少,导致顽固性低氧血症,此即 ALI^[4]。我国的一项流行病学调查显示,44 个重症监护病房的 2322 例脓毒症患者 90 d 病死率高达 35.5%,而其中 68.2% 的脓毒症患者合并 ALI^[5]。然而目前针对脓毒症 ALI 的临床治疗主要仍以支持治疗为主,如呼吸支持(无创/有创/俯卧位通气)、体外膜肺氧合治疗等为主,强调基础疾病治疗或病因治疗,给社会带来沉重经济负担^[6]。另外脓毒症 ALI 的病理生理学和发病机制尚不完全清楚,有效药物极为有限^[7]。因此,当务之急是挖掘脓毒症 ALI 的发病机制,并试图发现有效的干预措施,以改善脓毒症 ALI 患者的预后。

铁死亡(ferroptosis)于 2012 年首次被发现,作为一种新的细胞死亡方式而受到广泛关注。铁死亡的发生是因为细胞内铁蓄积、氧化应激、脂质过氧化反应,引起铁依赖性的线粒体损伤以及产生过多的脂质氧化物造成铁死亡抑制剂耗尽,最终导致细胞死亡^[8]。本文着重对脓毒症 ALI 铁死亡相关研究进行综述,以期对脓毒症 ALI 防治药物的开发提供新视角和新靶点。

1 铁死亡的发生过程

铁死亡是一种依赖于铁和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的细胞死亡途径,形态学方面以线粒体皱缩、嵴减少或消失、膜密度增加、完整性被破坏为特点;生化特点即为铁和活性氧的积累^[9]。其机制主要涉及铁代谢紊乱、脂质过氧化物积累和抗氧化能力的下降。

1.1 铁代谢紊乱

铁离子在铁死亡中扮演重要角色,铁离子的氧化还原过程影响细胞对铁死亡的敏感性^[10]。血液中的 Fe^{3+} 与转铁蛋白结合并运输,通过转铁蛋白受体 1(transferrin receptor protein 1, TFR1)进入细胞后被还原并释放到胞质的不稳定铁池(labile iron

pool, LIP)中。由于 Fe^{2+} 的不稳定性和高反应活性,极易与 H_2O_2 发生芬顿反应(Fenton reaction)生成羟基自由基,羟基自由基可直接与细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)反应,产生大量脂质 ROS,导致细胞铁死亡^[11]。

1.2 脂质过氧化物积累

脂质过氧化被视为铁死亡的驱动信号^[12]。游离 PUFA 是合成脂质信号递质的底物,由于其不稳定的碳-碳双键结构极易发生脂质过氧化。酶酰基辅酶 A 合成酶长链 4(acly-CoA synthetase long chain family 4, ACSL4)能够协助将 PUFA 整合到磷脂上,携带有 PUFA 的磷脂继续被氧化成有毒的脂质过氧化物,造成生物膜结构的改变,最终导致细胞铁死亡^[13]。丙二醛(malonaldehyde, MDA)和 4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, HNE)是两个强毒力的脂质过氧化终产物,在 ROS 氧化生物膜发生脂质过氧化过程中形成,加剧膜损伤,常常被用作反映细胞膜脂质过氧化的程度^[14]。

1.3 抗氧化能力下降

胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc-)作为主要的抗氧化体系,由溶质载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)和 SLC7A11 二聚体组成,嵌于细胞膜表面。其中 SLC7A11 负责主要的转运活性,用胞内谷氨酸来换取胞外的胱氨酸,胱氨酸是谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成的原料^[15]。谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)作为一种抗氧化酶,将脂质过氧化氢(PL-OOH)还原为无毒的脂质羟基衍生物(PL-OH),保护细胞免受脂质过氧化的伤害^[16]。而 GSH 是 GPX4 发挥活性的必须辅助因子,其以直接或酶促方式与 ROS 等反应,被氧化成谷胱甘肽二硫化物(GSSG)。当 GSH 生成受抑制,GPX4 活性下降,细胞抗氧化能力降低,使过氧化的脂质不能被 GPX4 消耗,PUFA 过氧化,ROS 聚集,催化脂质过氧化物堆积,细胞膜破裂,最终导致细胞铁死亡^[9]。铁死亡过程复杂,经上述文献梳理,绘制图 1,以期后续相关研究提供借鉴。

2 调节脓毒症 ALI 相关细胞铁死亡

ALI 病理过程中肺毛细血管内皮损伤,血管通透性增加,大量富含蛋白质的渗出液破坏肺上皮细

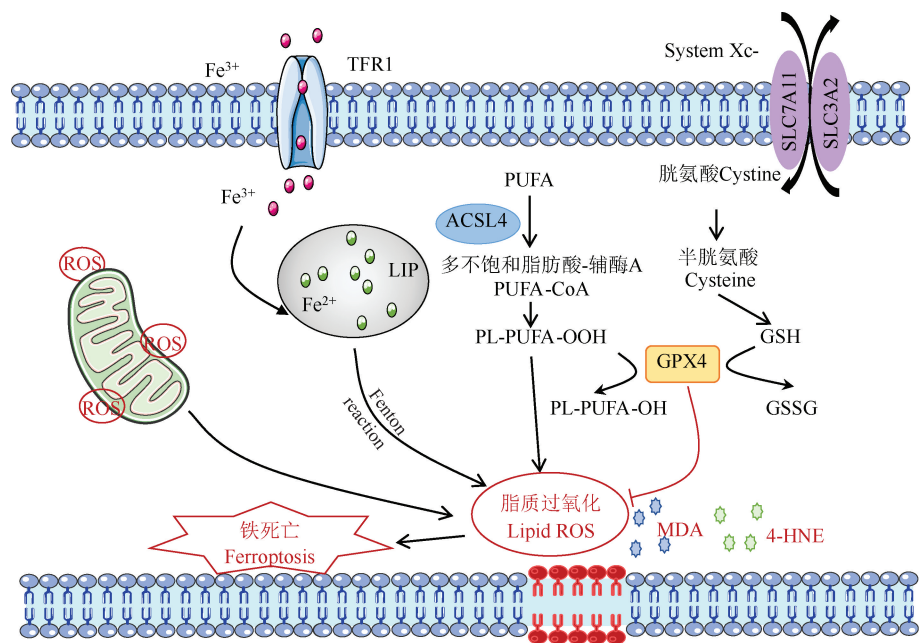


图 1 铁死亡过程示意图
Figure 1 Diagram of ferroptosis

胞屏障并在肺泡内积聚,使有效通气减少,最终导致顽固性低氧血症^[4]。而稳态条件下,肺泡巨噬细胞是人类和小鼠肺泡中的主要免疫细胞,占比 90% 以上^[17]。在 ALI 过程中,肺泡巨噬细胞协调炎症发生发展及消退,起核心作用^[18]。因此本研究重点关注肺微血管内皮细胞、上皮细胞和肺泡巨噬细胞的铁死亡情况。

2.1 抑制微血管内皮细胞铁死亡

肺微血管内皮细胞 (pulmonary microvascular endothelial cells, PMVECs) 受损导致血管通透性增加,在脓毒症中 PMVECs 损伤和屏障功能障碍导致富含蛋白的水肿液和循环中中性粒细胞渗漏到肺间质和肺泡间隙加重 ALI。有研究称来自干细胞的外泌体不仅可以促进受损组织的修复和再生,还可以抑制炎症,对一系列炎症性疾病 (如脓毒症) 发挥保护作用^[19]。脂肪源性干细胞外泌体 miR-125b-5p 即可通过调节 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/GPX4 轴抑制了脓毒症 ALI 时的肺微血管内皮细胞铁死亡^[20]。另外环状 RNA (circular RNAs, CircRNAs) 表达失调已被证实与脓毒症早期炎症反应、免疫抑制和凝血功能障碍有关,这种失调会最终导致多器官功能障碍^[21]。如 CircEXOC5 可以通过与 RNA 结合蛋白多聚嘧啶区结合蛋白 1 (polyrimidine tract binding protein 1, PTBP1) 结合,增强靶基因 ACSL4

的稳定性,并上调其表达,从而促进肺微血管内皮细胞铁死亡,加重脓毒症 ALI^[22]。前列腺六段跨膜上皮抗原 (six-segment transmembrane epithelial antigen of prostate, STEAP) 家族属于跨膜蛋白,其在细胞与细胞之间的通讯方面起着重要作用。有研究发现 STEAP1 在脓毒症 ALI 模型中表达升高,而抑制 STEAP1 可增加 SLC7A11 和 GPX4 的表达,从而减少脂质过氧化,抑制人肺微血管内皮细胞铁死亡减轻脓毒症 ALI^[23]。综上提示我们可从抑制肺微血管内皮细胞铁死亡出发,继续深入探索防治脓毒症 ALI 的新途径。

2.2 抑制上皮细胞铁死亡

肺上皮细胞是肺结构和功能的基础,脓毒症 ALI 时肺上皮细胞发生铁死亡,肺组织严重破坏,呼吸功能严重受损。相关研究以小鼠肺上皮细胞株 MLE-12 细胞和盲肠结扎穿刺法制备的动物模型为研究对象,证实 GPX4 的 m6A 修饰可以降低 GPX4 水平从而促进了脓毒症诱导的 MLE-12 细胞凋亡和脓毒症小鼠 ALI 过程中的铁死亡^[24];Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 作为 Hippo 通路重要的下游效应因子,在气道、支气管平滑肌细胞和肺组织上皮细胞中广泛表达,Zhang 等^[25]的研究表明 YAP1 可以通过抑制肺上皮细胞中铁自噬介导的铁死亡,从而减轻脓毒症 ALI;另外前期已被证实可减轻 ALI 小鼠的炎症级联反应的阿魏酸^[26],经研究发现,可通过激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme

oxygenase-1, HO-1) 通路抑制铁死亡来缓解脓毒症诱导的 ALI 中的肺泡上皮屏障功能障碍^[3]。目前研究的热点分子富含 AU 元件的 RNA 结合因子 1 (AU-rich element-RNA binding factor 1, AUF1) 不仅可抑制炎症反应和减轻脓毒症相关症状^[27], 还可通过正向调节 Nrf2 和负向调节激活转录因子 3 (activation transcription factor 3, ATF3) 抑制肺泡上皮细胞铁死亡来减轻脓毒症 ALI^[28]。PCTRI (protectin conjugates in tissue regeneration 1) 是保护素家族的成员, 是一种特异性的消炎调节剂, 可促进炎症消退, 加速组织修复^[29], 同样有研究表明 PCTRI 可能通过激活 ALX (lipoxin A4)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 通路抑制 ALI 中肺上皮细胞的铁死亡^[30]。上述研究提示, 以肺上皮细胞铁死亡通路为调节靶点, 有可能成为控制脓毒症 ALI 发生及发展的有效治疗途径。

2.3 抑制巨噬细胞铁死亡

巨噬细胞是肺部最主要的免疫细胞之一, 在脓毒症 ALI 中起着至关重要的作用。脓毒症模型中巨噬细胞被募集和活化释放促炎细胞因子, 并同时诱导中性粒细胞浸润, 进一步加重炎症、破坏内皮屏障、阻塞肺微循环, 加剧肺损伤^[31]。衣康酸是近年来在巨噬细胞中发现的具有显著抗炎活性的小分子代谢物, 已被证实广泛参与免疫调节、氧化应激和脂质过氧化过程。较新的研究也表明衣康酸还可通过 Nrf2 途径抑制巨噬细胞铁死亡改善脓毒症 ALI^[32]。尿苷是一种嘧啶核苷, 是人体血液中最丰富的核苷, 近些年研究报道了其抗炎^[33]、抗纤维化^[34]、抗氧化^[35]和抗衰老^[36]的功能。研究还报道了尿苷可通过激活 Nrf2 通路和抑制 ACSL4 表达从而抑制巨噬细胞铁死亡改善脓毒症 ALI^[37]。H₂S 是一种生理气体可自由穿过细胞膜, 其作为信号分子独立于任何特定的转运蛋白起作用。有研究称 H₂S 可调节微生物的各种生理功能, 包括炎症、线粒体功能、氧化应激、内质网应激、神经保护和血管舒张等^[38]。在铁死亡相关研究中 H₂S 通过阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号传导抑制巨噬细胞铁死亡并刺激细胞自噬减弱脓毒症 ALI^[39]。因此抑制巨噬细胞铁死亡或将成为调节脓毒症 ALI 新的治疗靶点。

目前已证实脓毒症 ALI 的发生与多种细胞的铁

死亡密切相关, 以上皮细胞、微血管内皮细胞及巨噬细胞的破坏最为常见 (表 1), 抑制铁死亡的治疗方法在脓毒症 ALI 的治疗中发挥潜在作用。

3 细胞死亡之间的串扰

细胞死亡分坏死和程序性细胞死亡。坏死是一种非程序性细胞死亡形式, 通常由创伤性损伤引起; 程序性细胞死亡是一种受基因调控的细胞死亡, 其不仅对机体的生长发育及组织器官的稳态具有重要作用, 还参与了多种病理过程。长久以来, 各种细胞死亡途径一直被认为是并行运作几无重叠的, 然而目前越来越多的证据强调它们之间存在广泛的串扰, 并且可以相互交叉调节^[40]。

新的细胞死亡形式不断被发现, 凋亡、焦亡、坏死性凋亡、自噬、铁死亡、铜死亡、泛凋亡等^[41]。随着泛凋亡被报道, 细胞死亡之间的串扰机制也相应被不断揭开^[42]。泛凋亡是一种炎症性程序细胞死亡, 受到泛凋亡小体复合物的调控, 具有细胞焦亡、凋亡和 (或) 坏死性凋亡的关键特征, 且不被其中任意一种死亡方式单独表征^[43]。细胞凋亡、自噬和铁死亡以 ROS 介导的脂质过氧化为中枢环节相互串扰影响疾病发生发展^[44]。在二氧化硅诱导的矽肺纤维化病理过程中, 细胞自噬、凋亡和焦亡相互串扰, Bcl-2 蛋白、NLRP3 炎症小体或是其发生串扰的关键分子^[45]。铁和铜作为人体重要的微量元素, 他们对于维持身体机能至关重要, 在慢性肾病的研究中, 铁死亡和铜死亡或可通过 ROS 的积累导致线粒体损伤发生相互串扰导致疾病进展^[46]。在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 疾病过程中, 铁死亡、焦亡和坏死性凋亡之间相互高度关联, 相互补偿以促进细胞死亡, 促进疾病发生发展^[47]。在脓毒症 ALI 的研究中, 小鼠模型不仅表现出脂质过氧化损伤、铁含量和肺前列腺素内过氧化物合成酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 蛋白表达增加、GPX4 蛋白表达降低, 还表现出 NLRP3 炎症小体的增多和焦亡相关蛋白的表达, 由此可见在此过程中铁死亡和焦亡相互串扰, 而上述过程可被线粒体醛脱氢酶 2 所逆转^[48]。

细胞死亡之间的相互串扰机制将在未来的研究中不断明了, 而阐明何时以及如何使用治疗策略调节其串扰的中心环节, 同时阻断多种死亡方式的启动, 将成为未来研究中的重中之重。

表 1 脓毒症急性肺损伤的治疗靶点-抑制铁死亡
Table 1 Therapeutic target of sepsis-associated acute lung injury-inhibit ferroptosis

干预化合物/方式 Interventional compounds/methods	损伤细胞类型 Damaged cell types	机制 Mechanism	指标监测及变化 Indicators monitoring and changes
微小 RNA-125b-5p ^[20] miR-125b-5p	肺微血管内皮细胞 Pulmonary microvascular endothelial cells	Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 Keap1/Nrf2/HO-1	死亡率↓;肺组织干湿比重↓;肺组织病理损伤评分↓;谷胱甘肽过氧化物酶 4↑;谷胱甘肽↑;活性氧↓;丙二醛↓;4-羟基壬烯酸↓;超氧化物歧化酶↑;过氧化氢酶↑;核因子 E2 相关因子 2↑;血红素加氧酶-1↑;Kelch 样 ECH 相关蛋白 1↓;铁离子还原抗氧化能力↑;线粒体膜电位↑
			Mortality↓;Lung wet/dry weight ratio↓;Lung injury score↓;GPX4↑;GSH↑;ROS↓;MDA↓;4-HNE↓;SOD↑;CAT↑;Nrf2↑;HO-1↑;Keap1↓;FRAP↑;MMP↑
敲除环状 RNA EXOC5 ^[22] Knock down circEXOC5	微血管内皮细胞 Microvascular endothelial cells	多聚嘧啶区结合蛋白 1/酶酰基辅酶 A 合成酶长链 4 PTBP1/ACSL4	死亡率↓;肺组织病理损伤↓;细胞活力↑;谷胱甘肽过氧化物酶 4↑;活性氧↓;Fe ²⁺ ↓;丙二醛↓;4-羟基壬烯酸↓;酶酰基辅酶 A 合成酶长链 4↓;多聚嘧啶区结合蛋白 1↓
			Mortality↓;Lung injury↓;Cell viability↑;GPX4↑;ROS↓;Fe ²⁺ ↓;MDA↓;4-HNE↓;ACSL4↓;PTBP1↓
抑制前列腺六段跨膜上皮抗原 1 ^[23] Inhibit six-segment transmembrane epithelial antigen of prostate 1	肺微血管内皮细胞 Pulmonary microvascular endothelial cells	溶质转运家族 7A11/谷胱甘肽过氧化物酶 4 SLC7A11/GPX4	细胞活力↑;线粒体损伤↓;白介素-1β↓;白介素-6↓;细胞间黏附分子 1↓;谷胱甘肽过氧化物酶 4↑;谷胱甘肽↑;Fe ²⁺ ↓;活性氧↓;丙二醛↓;核因子 E2 相关因子 2↑;溶质转运家族 7A11↑
			Cell viability↑;Mitochondria injury↓;IL-1β↓;IL-6↓;ICAM-1↓;GPX4↑;GSH↑;Fe ²⁺ ↓;ROS↓;MDA↓;Nrf2↑;SLC7A11↑
谷胱甘肽过氧化物酶 4 ^[24] Glutathione peroxidase 4	肺上皮细胞 Lung epithelial cells	GPX4 的 m ⁶ A 修饰 GPX4 m ⁶ A modification	细胞活力↑;活性氧↓;Fe ²⁺ ↓;肺组织病理损伤;谷胱甘肽过氧化物酶 4;谷胱甘肽;丙二醛
			Cell viability↑;ROS↓;Fe ²⁺ ↓;Lung injury;GPX4;GSH;MDA
Yes 相关蛋白 1 ^[25] Yes-associated protein 1	肺上皮细胞 Lung epithelial cells	铁蛋白自噬 Ferritinophagy	肺组织病理损伤↓;细胞活力↑;线粒体损伤↓;谷胱甘肽过氧化物酶 4↑;谷胱甘肽↑;Fe ²⁺ ↓;铁蛋白重链 1↑;丙二醛↓;活性氧↓;酶酰基辅酶 A 合成酶长链 4↓;溶质转运家族 7A11↑;线粒体铁离子转运蛋白↓;核受体共激活因子 4↓
			Lung injury↓;Cell viability↑;Mitochondria injury↓;GPX4↑;GSH↑;Fe ²⁺ ↓;FTH1↑;MDA↓;ROS↓;ACSL4↓;SLC7A11↑;SFXN1↓;NCOA4↓
阿魏酸 ^[3] Ferulic acid	肺泡上皮细胞 Alveolar epithelial cells	核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 Nrf2/HO-1	肺组织病理损伤↓;肺组织干湿比重↓;肺泡灌洗液总蛋白↓;细胞活力↑;谷胱甘肽过氧化物酶 4↑;谷胱甘肽↑;丙二醛↓;Fe ²⁺ ↓;活性氧↓;髓过氧化物酶↓;核因子 E2 相关因子 2↑;血红素加氧酶-1↑;闭锁小带蛋白 1↑;闭锁蛋白 1↑;紧密连接蛋白 1↑;细胞通透性↓
			Lung injury↓;Lung wet/dry weight ratio↓;Total bronchoalveolar lavage fluid protein↓;Cell viability↑;GPX4↑;GSH↑;MDA↓;Fe ²⁺ ↓;ROS↓;MPO↓;Nrf2↑;HO-1↑;ZO-1↑;Occludin↑;Claudin-1↑;Cell permeability↓

续表1

干预化合物/方式	损伤细胞类型	机制	指标监测及变化
Interventional compounds/methods	Damaged cell types	Mechanism	Indicators monitoring and changes
富含 AU 元件的 RNA 结合因子 1 ^[28] AU-rich element-RNA binding factor 1	肺泡上皮细胞 Alveolar epithelial cells	调节核因子 E2 相关因子 2 和激活转录因子 3 Regulate NRF2 and ATF3	肺组织病理损伤 ↓; 肺组织干湿比重 ↓; 细胞活力 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 谷胱甘肽 ↑; 总铁 ↓; 丙二醛 ↓; 髓过氧化物酶 ↓; 细胞中脂质过氧化物 ↓; 肿瘤坏死因子-α ↓; 白介素-1β ↓; 白介素-6 ↓; 核因子 E2 相关因子 2 ↑; 血红素加氧酶-1 ↑; 酶酰基辅酶 A 合成酶长链 4 ↓; 溶质转运家族 7A11 ↑; 激活转录因子 3 ↓ Lung injury ↓; Lung wet/dry weight ratio ↓; Cell viability ↑; GPX4 ↑; GSH ↑; Iron ↓; MDA ↓; MPO ↓; 细胞中脂质过氧化物 ↓; TNF-α ↓; IL-1β ↓; IL-6 ↓; Nrf2 ↑; HO-1 ↑; ACSL4 ↓; SLC7A11 ↑; ATF3 ↓
组织再生相关性保护素 1 ^[30] Protectin conjugates in tissue regeneration 1	肺上皮细胞 Lung epithelial cells	脂氧素 A4/蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白 ALX/PKA/CREB	肺组织病理损伤 ↓; 细胞活力 ↑; 线粒体损伤 ↓; 肿瘤坏死因子-α ↓; 白介素-1β ↓; 白介素-6 ↓; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 谷胱甘肽 ↑; 活性氧 ↓; 丙二醛 ↓; 4-羟基壬烯酸 ↓; 前列腺素内过氧化物合酶 ↓; Fe ²⁺ ↓; 磷酸化蛋白激酶 A/蛋白激酶 A ↑; 磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白/cAMP 反应元件结合蛋白 ↑ Lung injury ↓; Cell viability ↑; Mitochondria injury ↓; TNF-α ↓; IL-1β ↓; IL-6 ↓; GPX4 ↑; GSH ↑; ROS ↓; MDA ↓; 4-HNE ↓; PTGS2 ↓; Fe ²⁺ ↓; p-PKA/PKA ↑; p-CREB/CREB ↑
衣康酸 ^[32] Itaconate	巨噬细胞 Macrophages	核因子 E2 相关因子 2 Nrf2	肺组织病理损伤 ↓; 肺组织干湿比重 ↓; 细胞活力 ↑; 肿瘤坏死因子-α ↓; 白介素-1β ↓; 白介素-6 ↓; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 谷胱甘肽 ↑; 活性氧 ↓; 总铁 ↓; 丙二醛 ↓; 4-羟基壬烯酸 ↓; 核因子 E2 相关因子 2 ↑; 血红素加氧酶-1 ↑; 溶质转运家族 7A11 ↑; 前列腺素内过氧化物合酶 2 ↓; 谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基 ↑ Lung injury ↓; Lung wet/dry weight ratio ↓; Cell viability ↑; TNF-α ↓; IL-1β ↓; IL-6 ↓; GPX4 ↑; GSH ↑; ROS ↓; Iron ↓; MDA ↓; 4-HNE ↓; Nrf2 ↑; HO-1 ↑; SLC7A11 ↑; PTGS2 ↓; GCLM ↑
尿苷 ^[37] Uridine	巨噬细胞 Macrophages	核因子 E2 相关因子 2 Nrf2	肺组织病理损伤 ↓; 肺组织干湿比重 ↓; 细胞活力 ↑; 肺泡灌洗液总蛋白 ↓; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 谷胱甘肽 ↑; 活性氧 ↓; 总铁 ↓; 丙二醛 ↓; 髓过氧化物酶 ↓; 还原脂质/氧化脂质 ↑; 肿瘤坏死因子-α ↓; 白介素-1β ↓; 白介素-6 ↓; 核因子 E2 相关因子 2 ↑; 血红素加氧酶 1 ↑; 溶质转运家族 7A11 ↑; 酶酰基辅酶 A 合成酶长链 4 ↓ Lung injury ↓; Lung wet/dry weight ratio ↓; Cell viability ↑; Total bronchoalveolar lavage fluid protein ↓; GPX4 ↑; GSH ↑; ROS ↓; Iron ↓; MDA ↓; MPO ↓; R-bodipy/O-bodipy ↑; TNF-α ↓; IL-1β ↓; IL-6 ↓; Nrf2 ↑; HO1 ↑; SLC7A11 ↑; ACSL4 ↓
硫化氢 ^[39] H ₂ S	巨噬细胞 Macrophages	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mTOR	死亡率 ↓; 肺组织干湿比重 ↓; 肺组织病理损伤 ↓; 白介素-1β ↓; 白介素-18 ↓; 白介素-17 ↓; 丙二醛 ↓; 超氧化物歧化酶 ↑; 谷胱甘肽还原酶活性系数 ↓; 铁蛋白 ↑; 铁蛋白轻链 ↑; 环氧化酶 2 ↓; NADPH 氧化酶 1 ↓; 溶质转运家族 7A11 ↑; 苯氯素 1 ↓; 微管相关蛋白 1 的轻链 3-II/I ↑ Mortality ↓; Lung wet/dry weight ratio ↓; Lung injury ↓; IL-1β ↓; IL-18 ↓; IL-17 ↓; MDA ↓; SOD ↑; GRAC ↑; Ferritin ↑; Ferritin light chain ↑; COX2 ↓; NOX1 ↓; SLC7A11 ↑; Beclin1 ↓; LC3-II/LC3-I ↑

4 展望

越来越多的证据表明,铁死亡不仅在脓毒症ALI 疾病过程中发挥重要作用,在脓毒症多器官损伤中也占据重要地位,抑制铁死亡可显著缓解相应器官损伤,包括心脏损伤^[49]、肝损伤^[50]、急性肾损伤^[51]、脑损伤^[52]等。因此,抑制铁死亡或可作为脓毒症的一种新型潜在治疗策略。然而,铁死亡调控治疗的临床意义和治疗潜力也仍需进一步评估。因此,在未来的工作中,深入阐明铁死亡或细胞死亡之间的串扰在脓毒症ALI 中发挥的具体作用、探索其全过程通路与疾病预后的关系等,将有望为脓毒症ALI 的治疗提供新的潜在靶点和治疗策略。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] KUMAR V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1722.
- [3] TANG X, LIU J, YAO S, et al. Ferulic acid alleviates alveolar epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting ferroptosis [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 2286-2294.
- [4] 张宇, 卢笑晖, 连新宝. 脓毒症急性肺损伤的发生机制及治疗研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(11): 1159-1164.
- ZHANG Y, LU X H, LIAN X B. Mechanism and treatment of acute lung injury caused by sepsis: research progress [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2021, 46(11): 1159-1164.
- [5] XIE J, WANG H, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.
- [6] 李林, 邢福席, 付全有, 等. 脓毒症急性肺损伤治疗的研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(1): 149-155.
- LI L, XING F X, FU Q Y, et al. Progress of research on treatment of sepsis-induced acute lung injury [J]. Chin J Nosocomiology, 2024, 34(1): 149-155.
- [7] PATEL V J, BISWAS ROY S, MEHTA H J, et al. Alternative and natural therapies for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 2476824.
- [8] SEDLACKOVA L, KOROLCHUK V I. Mitochondrial quality control as a key determinant of cell survival [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866(4): 575-587.
- [9] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(3): 369-379.
- [10] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. Cell Res, 2021, 31

- (2): 107-125.
- [11] KAJARABILLE N, LATUNDE-DADA G O. Programmed cell-death by ferroptosis: antioxidants as mitigators [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4968.
- [12] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.
- [13] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [14] AYALA A, MUÑOZ M F, ARGÜELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 360438.
- [15] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(3): 165-176.
- [16] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88.
- [17] LUGG S T, SCOTT A, PAREKH D, et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease [J]. Thorax, 2022, 77(1): 94-101.
- [18] MALAINOU C, ABDIN S M, LACHMANN N, et al. Alveolar macrophages in tissue homeostasis, inflammation, and infection: evolving concepts of therapeutic targeting [J]. J Clin Invest, 2023, 133(19): e170501.
- [19] BAI X, LI J, LI L, et al. Extracellular vesicles from adipose tissue-derived stem cells affect Notch-miR148a-3p axis to regulate polarization of macrophages and alleviate sepsis in mice [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1391.
- [20] SHEN K, WANG X, WANG Y, et al. MiR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J]. Redox Biol, 2023, 62: 102655.
- [21] WEI L, YANG Y, WANG W, et al. Circular RNAs in the pathogenesis of sepsis and their clinical implications: a narrative review [J]. Ann Acad Med Singap, 2022, 51(4): 221-227.
- [22] WANG W, XU R, ZHAO H, et al. CircEXOC5 promotes ferroptosis by enhancing ACSL4 mRNA stability via binding to PTBP1 in sepsis-induced acute lung injury [J]. Immunobiology, 2022, 227(4): 152219.
- [23] ZOU X, LIU C, HUANG Z, et al. Inhibition of STEAP1 ameliorates inflammation and ferroptosis of acute lung injury caused by sepsis in LPS-induced human pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(7): 5667-5674.
- [24] 柳红英, 丁璐, 王卉, 等. GPX4 m⁶A 修饰在脓毒症诱导急性肺损伤小鼠肺上皮细胞铁死亡过程中的调控作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(9): 1659-1666.
- LIU H Y, DING L, WANG H, et al. Regulatory role of GPX4 m⁶A modification in ferroptosis of lung epithelial cells in mice with sepsis-induced acute lung injury [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(9): 1659-1666.
- [25] ZHANG J, ZHENG Y, WANG Y, et al. YAP1 alleviates sepsis-

- induced acute lung injury *via* inhibiting ferritinophagy-mediated ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 884362.
- [26] MIR S M, RAVURI H G, PRADHAN R K, et al. Ferulic acid protects lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by suppressing inflammatory events and upregulating antioxidant defenses in Balb/c mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 304–315.
- [27] LU J Y, SADRI N, SCHNEIDER R J. Endotoxic shock in AU1 knockout mice mediated by failure to degrade proinflammatory cytokine mRNAs [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(22): 3174–3184.
- [28] WANG Y, CHEN D, XIE H, et al. AU1 protects against ferroptosis to alleviate sepsis-induced acute lung injury by regulating NRF2 and ATF3 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 228.
- [29] SERHAN C N, DE LA ROSA X, JOUVENE C. Novel mediators and mechanisms in the resolution of infectious inflammation; evidence for vagus regulation [J]. *J Intern Med*, 2019, 286(3): 240–258.
- [30] LV Y, CHEN D, TIAN X, et al. Protectin conjugates in tissue regeneration 1 alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 293.
- [31] PARK I, KIM M, CHOE K, et al. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3): 1800786.
- [32] HE R, LIU B, XIONG R, et al. Itaconate inhibits ferroptosis of macrophage via Nrf2 pathways against sepsis-induced acute lung injury [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 43.
- [33] LUO Y J, CHEN H, HUANG R D, et al. Guanosine and uridine alleviate airway inflammation via inhibition of the MAPK and NF- κ B signals in OVA-induced asthmatic mice [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021, 69: 102049.
- [34] ZHENG W V, LI Y Q, CHENG X Y, et al. Uridine alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by regulating the activity of liver-related cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(3): 840–854.
- [35] JIANG N, ZHAO Z W. Intestinal aging is alleviated by uridine via regulating inflammation and oxidative stress *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(14): 1519–1531.
- [36] YE J, JIN Z H, CHEN S, et al. Uridine relieves MSCs and chondrocyte senescence *in vitro* and exhibits the potential to treat osteoarthritis *in vivo* [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(1): 33–48.
- [37] LAI K, SONG C, GAO M, et al. Uridine alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis of macrophage [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5093.
- [38] MENG G, ZHAO S, XIE L, et al. Protein S-sulfhydration by hydrogen sulfide in cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1146–1156.
- [39] LI J, LI M, LI L, et al. Hydrogen sulfide attenuates ferroptosis and stimulates autophagy by blocking mTOR signaling in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Mol Immunol*, 2022, 141: 318–327.
- [40] 孙可心, 肖雨倩, 万俊, 等. 程序性细胞死亡在脑卒中后认知障碍中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(3): 161–171.
- SUN K X, XIAO Y Q, WAN J, et al. Advances in programmed cell death in post-stroke cognitive impairment [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(3): 161–171.
- [41] PARK W, WEI S, KIM B S, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8): 1573–1594.
- [42] MALIREDDI R K S, KESAVARDHANA S, KANNEGANTI T D. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 406.
- [43] MALIREDDI R K S, TWEDELL R E, KANNEGANTI T D. PANoptosis components, regulation, and implications [J]. *Aging*, 2020, 12(12): 11163–11164.
- [44] WANG B, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(6): 1439–1451.
- [45] TAN S, CHEN S. The mechanism and effect of autophagy, apoptosis, and pyroptosis on the progression of silicosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8110.
- [46] HUANG J Y, TONG Z Y, XU T H, et al. Copper homeostasis in chronic kidney disease and its crosstalk with ferroptosis [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 202: 107139.
- [47] ZHENG Y, HUANG Y, XU Y, et al. Ferroptosis, pyroptosis and necroptosis in acute respiratory distress syndrome [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 91.
- [48] CAO Z, QIN H, HUANG Y, et al. Crosstalk of pyroptosis, ferroptosis, and mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2-related mechanisms in sepsis-induced lung injury in a mouse model [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 4810–4820.
- [49] 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.
- [50] WEI S, BI J, YANG L, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e173.
- [51] XIAO J, YANG Q, ZHANG Y A, et al. Maresin conjugates in tissue regeneration-1 suppresses ferroptosis in septic acute kidney injury [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 221.
- [52] WANG J, ZHU Q, WANG Y, et al. Irisin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 signal axis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 187: 171–184.