

2 铁死亡的调控机制

2.1 铁代谢紊乱 铁是维持人体细胞正常生理活动的重要微量元素,参与机体能量代谢及细胞色素和各种酶的合成。铁离子由十二指肠及空肠上皮以 Fe^{2+} 形式吸收入血,经铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+} ,并与血浆中的转铁蛋白结合,将其输送到其他组织细胞内,经铁还原酶转化为 Fe^{2+} 后被加以利用,在铁储备充足的情况下,细胞内未被利用的铁以铁蛋白和含铁血黄素的形式贮存。

铁的代谢稳态对机体来说至关重要,与铁代谢相关的因子包括转铁蛋白受体、二价金属转运蛋白 1、转铁蛋白和铁蛋白等,受铁反应元件-铁调节蛋白系统的调控,可以根据体内游离 Fe^{2+} 的浓度,维持细胞内源性铁稳态^[5]。铁死亡是铁依赖的过程,上述蛋白的异常表达或功能障碍均会导致细胞内铁离子代谢紊乱,对铁死亡起到调控作用,导致铁稳态失衡^[6]。过量的 Fe^{2+} 可以与过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2) 发生 Fenton 反应生成活性氧和羟基自由基^[7],其产物具有很强的氧化活性,可以引起一系列的细胞氧化损伤。因为只有游离的 Fe^{2+} 才会通过 Fenton 反应引起细胞铁死亡,所以细胞内游离铁的代谢对调控铁死亡的发生具有重要作用。

2.2 氧化和抗氧化失衡 过量的氧化物可以导致机体氧化和抗氧化作用失衡,肺部的氧化物主要是活性氧、 H_2O_2 和超氧阴离子,而抗氧化系统由超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)等抗氧化酶和谷胱甘肽、维生素 C、维生素 E 等小分子抗氧化物构成。线粒体是细胞内活性氧产生的重要细胞器,且铁含量丰富,被认为是铁死亡发生的重要场所。活性氧具有较强的氧化能力^[8],在正常生理水平时可发挥细胞信号转导作用,调控细胞的凋亡和增殖^[9],但活性氧可导致脂质过氧化物累积,蓄积到一定程度后会造成线粒体膜的损伤,导致细胞能量代谢障碍,这也是铁死亡在细胞形态上主要表现为线粒体体积减小和膜的皱缩,最终导致细胞死亡的原因。

谷胱甘肽是细胞内一种重要的抗氧化剂,主要维持细胞氧化还原状态平衡^[10],其合成异常会造成脂质过氧化物的大量蓄积,从而导致细胞铁死亡的发生。此外,在细胞中 GPX4 能以谷胱甘肽为底物发挥抗氧化作用,将细胞中过多的脂质过氧化物还原成无氧化活性的脂质醇^[11],通过限制脂质过氧化物对细胞的氧化损伤来抑制铁死亡的发生^[12]。

最新研究发现,铁死亡抑制蛋白 1 是一种独立于 GPX4 的铁死亡抑制因子,其可以不依赖谷胱甘

肽的还原活性,通过还原辅酶 Q10 来阻止脂质过氧化和细胞的铁死亡^[13-14]。

2.3 脂质过氧化 脂质过氧化物的大量积累是铁死亡的标志,铁死亡过程中的膜破损是由脂质过氧化物导致的。脂质过氧化不仅破坏生物膜的功能与稳定性,其降解产物丙二醛还可干扰蛋白质、糖和核酸的代谢,影响细胞正常功能。多不饱和脂肪酸是脂质代谢调控铁死亡的关键分子,在铁死亡过程中,多不饱和脂肪酸特别是花生四烯酸和肾上腺素因为其结构的相对不稳定性而容易发生过氧化。

长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 与溶血卵磷脂酰基转移酶 3 是铁死亡过程中脂质过氧化物合成的关键酶,可催化活性氧诱导多不饱和脂肪酸产生脂质过氧化物^[15]。研究发现,多不饱和脂肪酸是细胞膜和细胞器膜结构的重要组成部分,也是细胞铁死亡过程中脂质过氧化的重要靶点^[16]。此外,由铁介导的脂氧合酶也参与多不饱和脂肪酸的过氧化过程而产生脂质过氧化物^[17]。大量的脂质过氧化物可破坏细胞膜单位上许多酶、受体和离子通道的空间构象,使膜的完整性和选择通透性被破坏^[18],最终引发细胞死亡。

3 铁死亡与肺纤维化发生的相关性

肺纤维化是许多急、慢性肺损伤最常见的临床结局,其主要病理特征是成纤维细胞增殖和细胞外基质的广泛沉积,最终导致肺泡结构被破坏,造成肺功能下降甚至导致患者死亡等不良预后^[19]。

氧化/抗氧化失衡引起的氧化应激是早期肺纤维化发生、发展的重要因素,机体存在许多抗氧化系统,其中 p62-Kelch 样相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)-核红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路铁死亡密切相关^[20]。p62-Keap1-Nrf2-ARE 信号通路可通过上调 HO-1 的表达,降低细胞内游离 Fe^{2+} 及 α -平滑肌肌动蛋白的表达^[21],减少胶原的合成,在抑制铁死亡的同时起到抗肺纤维化作用。此外, Nrf2 可通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶的转录,抑制活性氧的产生,增加谷胱甘肽的合成,发挥抗纤维化的作用。

II 型肺泡上皮细胞(type II alveolar epithelial cells, AT II)是维持肺泡结构和功能的关键细胞,AT II 的持续损伤和异常修复最终导致肺纤维化的发生^[22]。AT II 具有高度的代谢活性,其中细胞膜上含有大量的多不饱和脂肪酸,线粒体含量也很丰富,这意味着 AT II 具有更高的铁死亡易感性。有研究发现,博来霉素诱导的肺纤维化小鼠 AT II 中铁离子水平升高,并伴有胶原沉积等纤维化的病理改变,

提示 AT II 中过多的铁积累诱导的铁死亡促进了肺纤维化的发展;此外,该研究还发现,在中度缺铁的小鼠中,博来霉素诱导的肺纤维化可得到缓解^[23]。以上研究均表明,铁死亡促进了肺纤维化的发生发展。

放射性肺纤维化的发病机制是在肿瘤放射治疗中,电离辐照直接导致细胞 DNA 损伤和活性氧产生,从而导致肺泡上皮细胞损伤,最终进展至肺纤维化。铁死亡在辐射诱导的放射性肺纤维化中起关键作用^[24]。有研究报道,电离辐射诱导的过量活性氧促使肺组织的氧化应激显著增加,而 SOD 和 GPX4 活性降低,且辐照后肺上皮细胞线粒体形态也发生明显变化^[25],进一步证实了铁死亡与放射性肺纤维化相关。LIU 等^[26]研究发现,一种新构建的生物工程纳米反应器 SOD@ARA290-HBc 可显著降低肺泡上皮细胞中活性氧,改善线粒体膜电位,通过抑制氧化应激,防止辐射诱导的肺泡上皮细胞铁死亡,可有效减轻放射性肺纤维化。

百草枯具有很强的毒性作用,可导致快速的进行性弥漫性肺纤维化,其抵制可能是百草枯刺激活性氧的合成,通过脂质过氧化、核因子-κB 激活和线粒体损伤,最终导致细胞损伤,而去铁胺、Fer-1 等铁死亡抑制剂可以在百草枯引起的纤维化治疗中发挥一定的作用^[27]。特发性肺纤维化的主要病理特征是肌成纤维细胞和细胞外基质组成的纤维化灶的形成,说明成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化参与了特发性肺纤维化的发病^[28]。铁死亡激活剂 Erastin 可增加转化生长因子-β₁ (transforming growth factor-β₁, TGF-β₁) 介导的活性氧的表达和脂质过氧化,抑制 GPX4 的表达,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,诱导胶原沉积和肺泡结构的破坏,参与纤维化过程,而铁死亡抑制剂 Fer-1 可抑制上述作用,减轻肺纤维化^[29]。TGF-β₁ 诱导的上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 被认为参与了肺纤维化的发病机制,在 EMT 过程中, TGF-β₁ 促进了 A549 细胞线粒体形态发生铁死亡典型的超微结构改变,增加了活性氧、丙二醛和亚铁离子的水平,同时降低了 E-钙黏蛋白、α-SMA 和 SLC7A11 的表达水平^[30]。

以上研究表明,铁死亡参与了肺纤维化的发生过程,但具体分子机制尚未明确,铁死亡是怎样引起成纤维细胞增殖活化和细胞外基质释放等需进一步研究。

4 小结

综上所述,铁死亡在肺纤维化的发生发展过程中发挥重要作用,铁代谢紊乱及氧化还原失衡等相关机制参与了肺纤维化的进展。但目前仍有以下问题需要继续探讨:(1)铁死亡在肺纤维化中的具体

激活机制,铁死亡与其他的细胞死亡方式是否存在竞争,是否受其他因子调控,可以通过细胞实验验证铁死亡的上游及下游相关因子;(2)氧化应激是肺纤维化的重要发病机制之一,因此减轻氧化应激,改善机体存在的氧化/抗氧化失衡有可能延缓肺纤维化的发生发展,但目前还未发现铁死亡抑制剂能直接发挥抗纤维化的作用,也需要更多的药物模型去筛选和验证。总之,铁死亡在肺纤维化中具有重要的研究价值,进一步深入探讨铁死亡的机制可为肺纤维化的治疗提供新的方向。

参考文献:

[1] YU S, JIA J, ZHENG J, et al. Recent progress of ferroptosis in lung diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:789517.

[2] 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):1060-1072.

[3] LATUNDE-DADA G O. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8):1893-1900.

[4] 牟英文, 栗子渊, 杨旭, 等. 铁死亡发生机制及相关疾病的研究进展[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2020, 38(10):797-800.

MOU Y W, LI Z Y, YANG X, et al. Research progress of ferroptosis-related mechanism and diseases[J]. *Chin J Industr Hyg Occupat Dis*, 2020, 38(10):797-800.

[5] XU W, DENG H, HU S, et al. Role of ferroptosis in lung diseases [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:2079-2090.

[6] TANG M, CHEN Z, WU D, et al. Ferritinophagy/ferroptosis: iron-related newcomers in human diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12):9179-9190.

[7] WANG C Y, BABITT J L. Liver iron sensing and body iron homeostasis[J]. *Blood*, 2019, 133(1):18-29.

[8] WANG S, LUO J, ZHANG Z, et al. Iron and magnetic: new research direction of the ferroptosis-based cancer therapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(10):1933-1946.

[9] 陈道南, 田锐. 氧化应激与肺纤维化[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(24):1898-1906.

CHEN D N, TIAN R. Oxidative stress and pulmonary fibrosis[J]. *Int J Respir*, 2019, 39(24):1898-1906.

[10] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.

[11] MAIORINO M, CONRAD M, URSINI F. GPX4, lipid peroxidation, and cell death: discoveries, rediscoveries, and open issues [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(1):61-74.

[12] SEIBT T M, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:144-152.

[13] DOILL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):693-698.

[14] 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.

dom networks in the guts of ankylosing spondylitis patients[J]. *Systems*,2019,4(2):e00176-18.

[36] YANG L,LIU B,ZHENG J,et al. Rifaximin alters intestinal microbiota and prevents progression of ankylosing spondylitis in mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2019,9:44.

[37] MEASE P J,GLADMAN D D,PAPP K A,et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics[J]. *J Am Acad Dermatol*,2013,69(5):729-735.

[38] 雷元梅,王睿,郝震锋,等. 寻常性银屑病亚临床关节炎的临床研究[J]. *实用皮肤病学杂志*,2019,12(4):201-203.

LEI Y M,WANG R,HAO Z F. A clinical study of subclinical arthritis in patients with psoriasis vulgaris[J]. *J Pract Dermatol*,2019,12(4):201-203.

[39] ARNOLD J W,ROACH J,FABELA S,et al. The pleiotropic effects of prebiotic galacto-oligosaccharides on the aging gut[J]. *Microbiome*,2021,9(1):31.

[40] HUO W,FENG Z,HU S,et al. Effects of polysaccharides from wild morels on immune response and gut microbiota composition in non-treated and cyclophosphamide-treated mice [J]. *Food Funct*,2020,11(5):4291-4303.

[41] CORRÊA-OLIVEIRA R,FACHI J L,VIEIRA A,et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids[J]. *Clin Transl Immunology*,2016,5(4):e73.

[42] TILLET W,CHARLTON R,NIGHTINGALE A,et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2017,56(12):2109-2113.

[43] LIVSHITS G,KALINKOVICH A. Hierarchical,imbalanced proinflammatory cytokine networks govern the pathogenesis of chronic arthropathies[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2018,26(1):7-17.

[44] CANI P D,BIBILONI R,KNAUF C,et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*,2008,57(6):1470-1481.

[45] HUANG Z Y,STABLER T,PEI F X,et al. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2016,24(10):1769-1775.

[46] ULICI V,KELLEY K L,AZCARATE-PERIL M A,et al. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2018,26(8):1098-1109.

[47] ZHAO L R,XING R L,WANG P M,et al. NLRP1 and NLRP3 inflammasomes mediate LPS/ATP-induced pyroptosis in knee osteoarthritis[J]. *Mol Med Rep*,2018,17(4):5463-5469.

[48] CLARKE S F,MURPHY E F,O'SULLIVAN O,et al. Targeting the microbiota to address diet-induced obesity:a time dependent challenge[J]. *PLoS One*,2013,8(6):e65790.

[49] SCHOTT E M,FARNSWORTH C W,GRIER A,et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity[J]. *JCI Insight*,2018,3(8):e95997.

(本文编辑:孟 月)

(上接第 1081 页)

[15] TANG D,KROEMER G. Peroxisome;the new player in ferroptosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2020,5(1):273.

[16] LI J,CAO F,YIN H L,et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*,2020,11(2):88.

[17] YANG W S,KIM K J,GASCHLER M M,et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2016,113(34):E4966-E4975.

[18] AGMON E,SOLON J,BASSEREAU P,et al. Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties [J]. *Sci Rep*,2018,8(1):5155.

[19] RICHELDI L,COLLARD H R,JONES M G. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*,2017,389(10082):1941-1952.

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

[21] SUN X,OU Z,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.

[22] WOLTERS P J,BLACKWELL T S,EICKELBERG O,et al. Time for a change:is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic[J]. *Lancet Respir Med*,2018,6(2):154-160.

[23] CHENG H,FENG D,LI X,et al. Iron deposition-induced ferroptosis in alveolar type II cells promotes the development of pulmonary fibrosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2021,1867(12):166204.

[24] HANANIA A N,MAINWARING W,GHEBRE Y T,et al. Radiation-induced lung injury:assessment and management[J]. *Chest*,2019,156(1):150-162.

[25] LEI G,ZHANG Y,KOPPULA P,et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression[J]. *Cell Res*,2020,30(2):146-162.

[26] LIU T,YANG Q,ZHENG H,et al. Multifaceted roles of a bioengineered nanoreactor in repressing radiation-induced lung injury [J]. *Biomaterials*,2021,277:121103.

[27] 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.

[28] KOBAYASHI K,ARAYA J,MINAGAWA S,et al. Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis[J]. *J Immunol*,2016,197(2):504-516.

[29] 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.

[30] SUN L,DONG H,ZHANG W,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.

(本文编辑:孟 月)