

综述

铁死亡中的代谢调控网络及其与肺相关疾病的联系

成海鹏¹, 冯丹丹¹, 岳少杰², 罗自强^{1,*}中南大学¹湘雅医学院生理学系; ²湘雅医院儿科, 长沙 410078

摘要: 铁死亡(ferroptosis)是新近发现的一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的非凋亡形式的调节性细胞死亡方式。目前的研究表明, 铁死亡会影响体内许多代谢过程和稳态平衡, 并且它与许多肺疾病有关, 包括急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病和肺纤维化等。目前, 关于铁死亡的研究尚处于起始阶段, 现有研究已确认铁死亡受多种基因调控, 主要涉及铁稳态和脂质过氧化代谢等方面的基因改变, 且机制复杂。本综述基于先前的研究, 总结了部分与铁死亡有关的代谢调控网络, 并讨论了铁死亡在诸多肺相关疾病病理生理学过程中的作用, 期望为此类疾病的研究和治疗提供新的思路和借鉴。

关键词: 铁死亡; 代谢网络; 急性肺损伤; 慢性阻塞性肺疾病; 肺纤维化

中图分类号: R363

The metabolic networks of ferroptosis and links to lung diseases

CHENG Hai-Peng¹, FENG Dan-Dan¹, YUE Shao-Jie², LUO Zi-Qiang^{1,*}¹Department of Physiology, Xiangya School of Medicine; ²Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China

Abstract: Ferroptosis is a newly discovered non-apoptotic form of regulated cell death driven by iron-dependent lipid peroxidation. The present studies have shown that many metabolic processes and homeostasis are affected by ferroptosis. It is related to many lung diseases, including acute lung injury, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary fibrosis, *etc.* Currently, the research on ferroptosis is still in its infancy. Previous studies have confirmed that ferroptosis is regulated by a variety of genes, and the mechanism is complex, mainly involving iron homeostasis and lipid peroxidation metabolism. This review summarizes some regulation networks of metabolic processes associated with ferroptosis and discusses the roles of ferroptosis in the pathophysiological progression of many lung diseases. We expected to provide new ideas and references for the treatment of these diseases.

Key words: ferroptosis; metabolic networks; acute lung injury; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary fibrosis

铁死亡 (ferroptosis) 是一种调控细胞死亡的新形式, 其特征是脂质过氧化物铁依赖性地积累至致死水平, 在形态、生物化学和遗传学上都不同于凋亡、坏死和自噬^[1]。铁死亡不会导致细胞出现类似于凋亡过程中发生的染色质凝集的形态变化, 也不会出现坏死过程中质膜完整性的丧失或者自噬过

程中双层膜自噬泡的形成; 相反, 它主要表现为线粒体皱缩和线粒体膜密度增加, 这是铁死亡最为直观的表现^[2]。目前, 关于铁死亡的研究尚处于起始阶段, 已经确认铁死亡是多基因调控的, 主要涉及铁稳态、脂质过氧化代谢和氨基酸代谢等方面的基因改变, 且机制复杂。

Received 2020-05-21 Accepted 2020-08-17

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81870059, 81570065) and Fundamental Research Funds for the Central Universities of Central South University (No. 2018zzts039).

*Corresponding author. E-mail: luoziqiang@csu.edu.cn

1 铁死亡的由来

细胞死亡对于生物体最基本的生理过程诸如个体发育、衰老、组织稳态的维持和机体免疫力等各个方面均发挥着至关重要的作用，并且与其他生物过程紧密结合^[3]。然而，在各种病理条件如退行性疾病和肿瘤性疾病中，细胞死亡的状态和程度往往处于失调的状态。最初，细胞死亡根据其独特的形态学特征分为三类：I型（凋亡）、II型（自噬）和III型（坏死）。凋亡和自噬被认为是“程序性的”，而坏死被认为是被动的、不受调节的和病理性的^[4]。然而，最近的研究揭示了多种以前无法识别的调节细胞死亡形式的机制和信号通路，新的概念也不断被提出和证实。“铁死亡”一词是在2012年由Dixon等人首次提出的用以描述一种由小分子化合物erastin和RSL3等诱导的细胞死亡形式^[2]。从铁死亡正式命名至今，大量相关研究呈爆发式的逐年增长，已经成为近几年的研究热点。

2 铁死亡相关调节机制

2.1 铁代谢与铁死亡

正如“铁死亡”名字的由来，铁是脂质过氧化物的积累和铁死亡发生所必需的。众所周知，细胞内铁代谢和铁稳态处于一种动态平衡状态下。机体通过一个非常复杂的调控网络维持着铁的摄入、存储和流出过程^[5]。其中，转铁蛋白受体1 (transferrin receptor, TFR1) 和二价金属离子转运体1 (divalent metal-ion transporter-1, DMT1) 负责调节细胞外铁摄入到细胞内，另一方面，膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 负责将过量的铁从细胞内转运到细胞外，就像“开”和“关”以保持细胞中的铁稳态^[4,6]。细胞内铁稳态主要通过铁反应元件-铁调控蛋白 (iron regulatory protein, IRP) 系统对铁代谢相关基因如铁蛋白 (ferritin, FT)、转铁蛋白 (transferrin, TF)、TFR1、DMT1、FPN 以及锌铁调控蛋白 ZIP (ZRT/IRT-like protein) 家族等进行转录后调控^[7]。IRP1 和 IRP2 可以直接感受细胞中游离铁 (Fe^{2+}) 的浓度，并通过调节铁蛋白 H 链和铁蛋白 L 链的翻译、细胞内铁的储存和铁转运相关蛋白 mRNA 的稳定性来调节细胞内铁的摄入、存储和释放过程，以维持细胞质不稳定铁池处于适当的水平^[3]。在铁死亡期间，这种脆弱的铁稳态可能会被破坏，并导致有害的细胞内游离铁含量的持续增加^[8]。由于铁是各种代谢酶的辅助因子，因此过量的游离细胞铁可以通过 Fenton

反应或铁依赖性氧化酶的作用促进过量的脂质活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和累积，最终促进了铁死亡的发生。以上研究表明，铁代谢稳态的调节过程是调控铁死亡重要的潜在切入点。

此外，细胞中铁代谢的其他调控因子同样影响细胞对铁死亡的敏感性。研究显示，核受体共激活剂 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)^[9]、脯氨酰羟化酶域蛋白 1 (prolyl hydroxylase domain protein 1, PHD1)^[10]、15-脂加氧酶 (15-lipoxygenase, 15-LOX)^[11]、热休克蛋白 β -1 (heat shock protein β -1, HSPB1)^[12]、CDGSH 铁硫结构域 1 (CDGSH iron sulfur domain 1, CISD1)^[13] 和过氧化物还原酶 -6 (peroxiredoxin-6, PRDX6)^[14] 等铁代谢调节因子均参与了铁死亡的调控过程。在细胞内，自噬同样可以通过影响铁代谢而调节细胞对铁死亡的敏感性^[8,15]。铁蛋白的选择性自噬被称为铁蛋白自噬，通过控制铁的有效性来增强细胞对铁死亡的敏感性^[16,17]。综上所述，铁对于铁死亡而言具有不可替代的重要作用，但值得注意的是，铁的氧化还原发挥的作用尚不完全清楚，铁在铁死亡中可能具有多种功能。

2.2 脂质代谢与铁死亡

脂质代谢与细胞对铁死亡的敏感性同样密切相关。目前普遍认为，铁死亡的最终执行者是脂质过氧化物，当过量的脂质过氧化物累积会引起质膜损伤，最终导致细胞铁死亡的发生^[18]。即使细胞中胱氨酸/半胱氨酸供应充足，从基因或药理学角度抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 也能够导致铁死亡^[19,20]。抑制 GPX4 会导致大量多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 氧化和脂肪酸自由基的产生，从而导致细胞铁死亡的发生；PUFA 的丰度和位置决定了细胞中脂质氧化的程度，决定了铁死亡可进行的程度^[21]。脂质组学研究表明，磷脂酰乙醇胺是关键的磷脂，其容易被氧化，并促使细胞发生铁死亡。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) 参与细胞膜中 PUFA-PE 的生物合成和重塑，促进铁死亡的发生^[22,23]。此外，通过补充花生四烯酸或其他形式的 PUFA (如 PUFA-PEs 的氢过氧化物衍生物) 使得细胞易受铁死亡的影响^[24]。因此，这可能是调节铁死亡的另一个潜在靶点，未来的研究可以通过调节与含 PUFA 的膜磷脂生物合成有关

的酶来触发或阻断铁死亡。

此外, 甲羟戊酸 (mevalonate, MVA) 途径是硒蛋白合成的重要调节因素, GPX4 是一种以谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 为辅因子催化脂质过氧化物还原的抗氧化剂, 是典型的硒蛋白, 其中心结构域包含有硒代半胱氨酸, 因此 MVA 途径对 GPX4 的生物合成至关重要^[25]。同样, MVA 途径也是诱导铁死亡的关键环节。FIN56 是一种新型铁死亡诱导剂^[26], 与 erastin 不同, FIN56 处理不会导致 GSH 耗尽, 但会导致翻译后 GPX4 缺失和 MVA 衍生的亲脂性抗氧化剂减少, 表明 FIN56 诱导的细胞铁死亡主要通过 MVA 途径调节^[26]。因此, MVA 途径可以通过 GPX4 的生物合成和铁死亡相联系。新近研究显示, 细胞内脂滴的自噬降解过程, 即脂吞噬作用可以促进 RSL3 诱导的肝细胞铁死亡, 而通过增强 TPD52 (tumor protein D52) 依赖的脂质存储过程或阻碍 ATG5 (autophagy-related gene 5) 和 RAB7A (一种小 GTP 酶) 依赖的脂质降解过程可防止 RSL3 诱导的脂质过氧化和铁死亡, 表明脂滴在细胞死亡中具有抗氧化作用^[27], 因此通过靶向脂质吞噬途径可能是抑制铁死亡的新策略。

2.3 氨基酸代谢与铁死亡

氨基酸代谢在铁死亡中同样扮演着重要角色。细胞主要通过胱氨酸/谷氨酸逆转运系统 (cystine/glutamate transporter, System Xc⁻) 从细胞外摄取获得胱氨酸, 摄入的胱氨酸被还原为半胱氨酸, 参与 GSH 的合成。某些哺乳动物细胞能够使用蛋氨酸作为硫供体, 通过反式硫化途径合成新的半胱氨酸, 当摄取模式被抑制时, 反式硫化途径提供半胱氨酸的补偿来源, 从而对 System Xc⁻ 抑制剂诱导的铁死亡具有抗性。作为半胱氨酸的另一种来源, 反式硫化途径由胱硫醚-β-合酶 (cystathionine β synthase, CBS) 和胱硫醚-γ-裂解酶 (cystathionine γ-lyase, CGL) 催化和调节^[28]。全基因组短干扰 RNA (siRNA) 筛查显示, 半胱氨酰 tRNA 合成酶 (cysteinyl-tRNA synthetase, CARS) 的沉默会导致转硫途径的上调和对蛋白激酶引起的铁死亡的抵抗力。CBS 和 CGL 在 CARS 抑制的细胞中上调, 并且在 erastin 处理后代谢物在反式硫化途径中积累^[28]。这表明无论是胱氨酸的摄入, 还是反式硫化途径进行生物转化都对铁死亡的触发起重要调节作用。

此外, 谷氨酸和谷氨酰胺也是铁死亡的重要调节剂。谷氨酸通过 System Xc⁻ 以 1:1 的比例交换胱

氨酸, 因此谷氨酸水平会影响 System Xc⁻ 的功能。细胞外高浓度的谷氨酸可通过抑制 System Xc⁻ 的活性而阻止胱氨酸的摄取, 从而引起铁死亡^[4, 29]。这也许可以解释谷氨酸盐在神经系统中累积到高浓度时的毒性作用^[4]。值得注意的是, 细胞外谷氨酸水平的降低可保护 System Xc⁻ 基因敲除小鼠免受神经毒性损害^[30]。因此, 细胞外谷氨酸的积累可以作为在生理环境中诱导铁死亡的自然触发因素。另一方面, 谷氨酰胺在铁死亡中的作用更为复杂^[15]。谷氨酰胺可以通过细胞中的谷氨酰胺酶 (GLS1 和 GLS2) 转化为谷氨酸, 但是单独使用高剂量的细胞外谷氨酰胺不能诱导铁死亡。相反, 谷氨酰胺与胱氨酸剥夺相结合可以有效诱导铁死亡^[15]。当缺乏谷氨酰胺或谷氨酰胺分解被抑制时, 胱氨酸饥饿和胱氨酸摄取受抑制并不能引起脂质过氧化物的快速积累和铁死亡。而谷氨酰胺分解的产物 α-酮戊二酸可以代替谷氨酰胺作用于铁死亡^[15]。这表明在一定条件下, 谷氨酰胺对铁死亡的触发同样有效。综上所述, 氨基酸代谢 (尤其是胱氨酸和谷氨酸代谢) 在触发铁死亡事件中同样扮演着重要角色。

2.4 FSP1与铁死亡

最近, Conrad 等和 Olzmann 等先后使用 CRISPR-Cas9 技术筛选并鉴定出了一种全新的铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1, 以前被称为线粒体凋亡诱导因子 2, AIFM2)^[31, 32]。研究显示, 豆蔻酰化的 FSP1 可以在质膜上发挥氧化还原酶的作用, 其通过降低辅酶 Q10 (CoQ10) 的水平促进生成亲脂性自由基募集抗氧化剂 (RTA), 大量 RTA 可以有效抑制脂质过氧化物的过量累积, 从而发挥抑制铁死亡的作用^[31-34]。FSP1 可以作为多种癌症细胞中铁死亡抵抗能力的生物标记物。在肺癌细胞中, 当 GPX4 失活后, FSP1 的存在能够维持肺癌细胞的生长^[32]。因此, FSP1 的抑制剂可能会成为癌症治疗药物靶标之一。研究人员在 GPX4 KO/WT 的细胞中通过过表达 FSP1 来进行药物筛选, 在筛选了约 10 000 种化合物后, 找到了 FSP1 的抑制剂 iFSP1, 并证实其能够显著影响肿瘤细胞对铁死亡的敏感性^[19, 20]。这些研究证实了一条独立于 GPX4 的新颖的铁死亡信号通路, FSP1 是非线粒体 CoQ 抗氧化剂系统的关键成分, 其 N 端通过豆蔻酰化修饰的基序发挥抗铁死亡功能的关键作用。

3 铁死亡在肺相关疾病中的作用

大量临床和基础研究已经证实铁死亡参与多种疾病的发生、发展,虽然目前铁死亡及其调控机制多源于包括急性创伤性损伤、神经退行性疾病、中风和癌症等在内的疾病研究。但近年来许多研究表明肺癌、急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化和肺部炎症等多种肺相关疾病的发病与铁死亡有密切关系。我们重点介绍铁死亡与急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病和肺纤维化之间的联系。

3.1 急性肺损伤与铁死亡

急性肺损伤和更严重的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是急性全身性炎症过程的肺部表现,临床表现为肺部浸润,弥漫性肺泡损伤,低氧血症和肺水肿形成^[35]。每年急性肺损伤导致全球成千上万的成年人和儿童死亡,给个体患者和社会带来相当大的长期疾病和残疾负担。急性肺损伤可能是由多种疾病和情况引起,包括败血症、肺炎、创伤、急性胰腺炎、胃内容物的反流和醉酒等^[36]。急性肺损伤的发生机制十分复杂,本研究组研究显示,新型脂肪因子 omentin-1 可以通过降低氧化应激和激活 NF- κ B 信号通路,抑制炎症细胞募集和巨噬细胞活化过程,从而减轻博莱霉素诱导的小鼠急性肺损伤^[37]。此外, NMDA 受体拮抗剂美金刚胺可通过抑制中性粒细胞积累并减少白介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等炎症因子的释放,同时上调抗炎因子 IL-10 的表达,从而减轻博莱霉素诱导的小鼠急性肺损伤^[38]。越来越多的研究不断从新的角度解析急性肺损伤的病理生理过程。最近研究显示,在油酸诱导的急性肺损伤小鼠模型中,铁浓度在肺中显著增加,过量的铁会促进超氧化物的产生,并通过 Fenton 反应的自由基导致脂质过氧化;另一方面 GSH 耗竭和 GPX4 减少同样导致铁死亡发生^[39]。Li 等人报道了在肠缺血/再灌注诱导的急性肺损伤模型中,凋亡刺激蛋白抑制因子 (inhibitor of apoptosis stimulating protein of P53, iASPP) 和 Nrf2 的抑制剂能够通过 Nrf2/低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)/TF 信号通路调节介导肺上皮细胞铁死亡,从而对急性肺损伤具有保护作用^[40]。最新研究也证实铁死亡在 LPS 诱导的急性肺损伤中起关键作用,铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 (Fer-1) 有效缓解 LPS 诱导的急性肺损伤和炎症反应^[41]。此外,在小鼠急性放射性肺损伤

(radiation-induced lung injury, RILI) 过程中铁死亡同样起着至关重要的作用,辐射引起的 ROS 可能是急性 RILI 中铁死亡的最初诱因^[42]。这些研究初步展示了基于铁死亡的治疗方案在急性肺损伤中的潜在价值,并为后续继续深入发掘急性肺损伤潜在有效治疗策略提供新的借鉴。

3.2 慢性阻塞性肺疾病与铁死亡

慢性阻塞性肺疾病是一种以持续的呼吸症状和气流受限为特征的肺部疾病,主要与烟草烟雾、有害颗粒或气体引起的异常炎症反应有关,会导致气道上皮细胞损伤和表型改变,可进一步发展为肺心病和呼吸衰竭的常见慢性疾病,目前并没有很好的治愈性治疗手段^[43,44]。慢性香烟烟雾 (cigarette smoke, CS) 暴露引起的异常炎症过程已被认为是慢性阻塞性肺疾病发病机制的一部分^[45]。CS 由 4 500 多种化学物质的复杂混合物组成,包括多种有害物质 (如自由基)。CS 暴露期间不仅诱导细胞凋亡,还诱导损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 从气道上皮细胞释放^[46]。研究显示,在吸烟者的肺部存在铁沉积现象,会影响氧化应激和通过改变铁体内稳态引起炎症^[47]。最近的报道显示,CS 通过 NCOA4 介导的铁蛋白自噬作用促进不稳定的铁蓄积,导致游离铁增加,并导致肺上皮细胞磷脂过氧化和铁死亡^[8,16]。Ghio 等通过 GPX4 转基因小鼠和杂合的 GPX4 缺陷小鼠,进一步验证了铁死亡在 CS 诱导的慢性阻塞性肺疾病小鼠模型中的关键作用^[47]。在体内 CS 暴露的小鼠模型中,GPX4^{-/-} 小鼠表现出明显更高的脂质过氧化水平和非凋亡性细胞死亡, DAMPs 释放增强、气道扩张和小气道增厚,表现出明显的气道上皮细胞铁死亡^[48]。GPX4 转基因小鼠 NCOA4 敲低能够减弱 CS 暴露引起的脂质过氧化和气道上皮细胞铁死亡^[48]。香烟烟雾冷凝物 (whole cigarette smoke condensates, WCSC) 可能通过内质网应激和线粒体损伤在支气管上皮细胞中诱发铁死亡^[49]。此外,新近研究显示 PM2.5 通过促进人脐静脉内皮细胞铁超载、脂质过氧化和氧化还原失衡,从而增加其对铁死亡的敏感性^[50]。以上研究初步证实了铁死亡与慢性阻塞性肺疾病的发生存在着关联性,后续研究可以进一步深入探讨两者的作用机制,并为寻找行之有效的治疗靶点提供借鉴。

3.3 肺纤维化与铁死亡

放射疗法是癌症治疗中最重要的治疗方式之

一, 可为疾病管理提供治愈和保守治疗的策略^[51]。由于大多数患有胸腔和胸部恶性肿瘤的患者在其一生中都会接受放射疗法, 后续会带来一些不良预后, 其中放射治疗诱发的肺毒性急性表现为放射性肺炎, 而慢性表现为放射性肺纤维化 (radiation-induced lung fibrosis, RILF)^[52]。RILF 是肺癌放射治疗严重且危及生命的并发症, 其症状发生在放射治疗后的最初几个月, 并且可以持续长达 2 年^[53]。据统计, 约 13%~37% 的肺癌患者在接受根治性放射治疗后发生了 RILF^[54]。最近研究显示, 铁死亡是辐射诱导癌细胞死亡的新机制, 铁死亡诱导剂通过增强辐射产生的 ROS, 导致生物分子氧化 (如脂质氧化) 并通过磷脂过氧化形式驱动铁死亡导致细胞死亡, 这在后续的细胞培养、异种移植小鼠研究以及患者来源的异种移植物和肿瘤切片实验中得到证实^[55], 这些发现可能为肿瘤的治疗开辟新的途径。新近研究显示, 铁死亡在 RILF 中起关键作用, 铁死亡抑制剂 liprostatin-1 通过激活 Nrf2 途径下调 TGF- β 1 来减轻 RILF^[56]。以上研究表明, 基于铁死亡的治疗策略是目前治疗 RILF 应当考虑的新方向。

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是严重危害人类健康的肺功能紊乱疾病, 但发病机制尚不完全清楚。本研究组先前报道了间充质干细胞在 IPF 中的作用^[57], 并进一步证实博来霉素预处理骨髓源性间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BM-MSC) 可诱导 NMDAR 激活介导的谷氨酸兴奋性毒性, 从而消除正常 BM-MSC 移植对博来霉素诱导的肺纤维化的治疗作用^[58]。相应的, 粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 预处理可以增强 BM-MSC 的抗纤维化作用^[59]。此外, 巨核细胞通过 CXCL12/CXCR4 轴迁移至博来霉素损伤的肺部, 并且巨核细胞部分通过直接接触或 TGF- β 1 途径促进了成纤维细胞的增殖和转分化, 从而参与博来霉素诱导的肺纤维化的发生、发展过程^[60]。目前, 对于 IPF 发病机制的认识在不断补充和日益完善。大量证据支持肺泡 II 型上皮 (alveolar type II, ATII) 细胞持续受损伤与肺纤维化的发生、发展密切相关。最近, Wolters 等研究显示, IPF 是一种肺上皮细胞疾病^[61]。Barkauskas 等研究显示, 与对照组相比, 在博来霉素诱导的纤维化模型肺组织中 ATII 细胞的数量减少了一半^[62]。最近, Sisson 等报道, 持续的 ATII 细胞损伤导致上皮修复无效, 从而促进肺纤维化^[63]。

另外, 在肺实质的正常肺泡中已经观察到主动经历程序性细胞死亡的 ATII 细胞^[63, 64]。因此, ATII 细胞损伤甚至死亡可能是肺纤维化发病机制中的初始事件。但是, ATII 细胞功能障碍和死亡的准确细胞信号仍然不清楚。最近的研究表明铁死亡激活剂 erastin 通过增加脂质过氧化作用并抑制 GPX4 的表达来促进成纤维细胞向成肌纤维细胞的分化^[65]。铁死亡抑制剂 Fer-1 可以改善 GPX4 的表达并减少脂质过氧化, 从而减轻肺纤维化^[65]。本研究组近期研究也显示, IPF 患者纤维化肺组织区域存在明显的铁沉积现象, 在博来霉素致小鼠肺纤维化模型中, 肺组织铁代谢相关基因表达异常致使铁稳态失衡, ATII 细胞中出现大量的铁沉积现象和典型的铁死亡样线粒体超微结构改变, 说明 ATII 细胞铁死亡与 IPF 的发生和发展密切相关 (待发表数据)。

4 总结与展望

铁死亡是一种异常的代谢过程, 涉及铁、脂质和氨基酸等, 这些物质的代谢在细胞增殖和分化中起关键作用。铁死亡的特征是代谢失衡和氧化还原稳态的扰动。铁死亡中的代谢过程不是独立的, 而是复杂代谢网络的一部分 (图 1)。动物实验和临床试验的结果初步表明, 多种人类疾病和病理过程与铁死亡密切相关, 干预铁死亡的相关环节可有效延缓病情进展并在一定程度上改善临床症状。另一方面, 关于铁死亡的研究目前仍处于起步阶段, 关于铁死亡与肺癌方面的研究取得了一定进展, 其中以铁死亡诱导剂作为传统治疗方案新的辅剂应用于肺癌治疗已经显示出其有效性, 新的铁死亡诱导剂的开发以及多种形式的联合治疗策略的应用可能有望为肺癌的治疗提供新的思路; 相对而言, 铁死亡与急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病和肺纤维化等的研究目前仍然十分有限, 但已经有明确证据表明它们之间存在的联系, 考虑到铁死亡作为一个全新的概念被提出后至今仍然有大片空白需要被填补, 随着未来研究的不断深入, 铁死亡与诸多肺相关疾病之间的联系将会日益清晰。总之, 铁死亡作为一种新发现的细胞死亡方式, 随着对其研究的不断深入, 新的机制和调控因子不断被发现, 与多种疾病进程的联系不断被印证, 以铁死亡为切入点有针对性地开发各种疾病新的治疗方案和靶向药物具有重要的理论价值和现实指导意义。

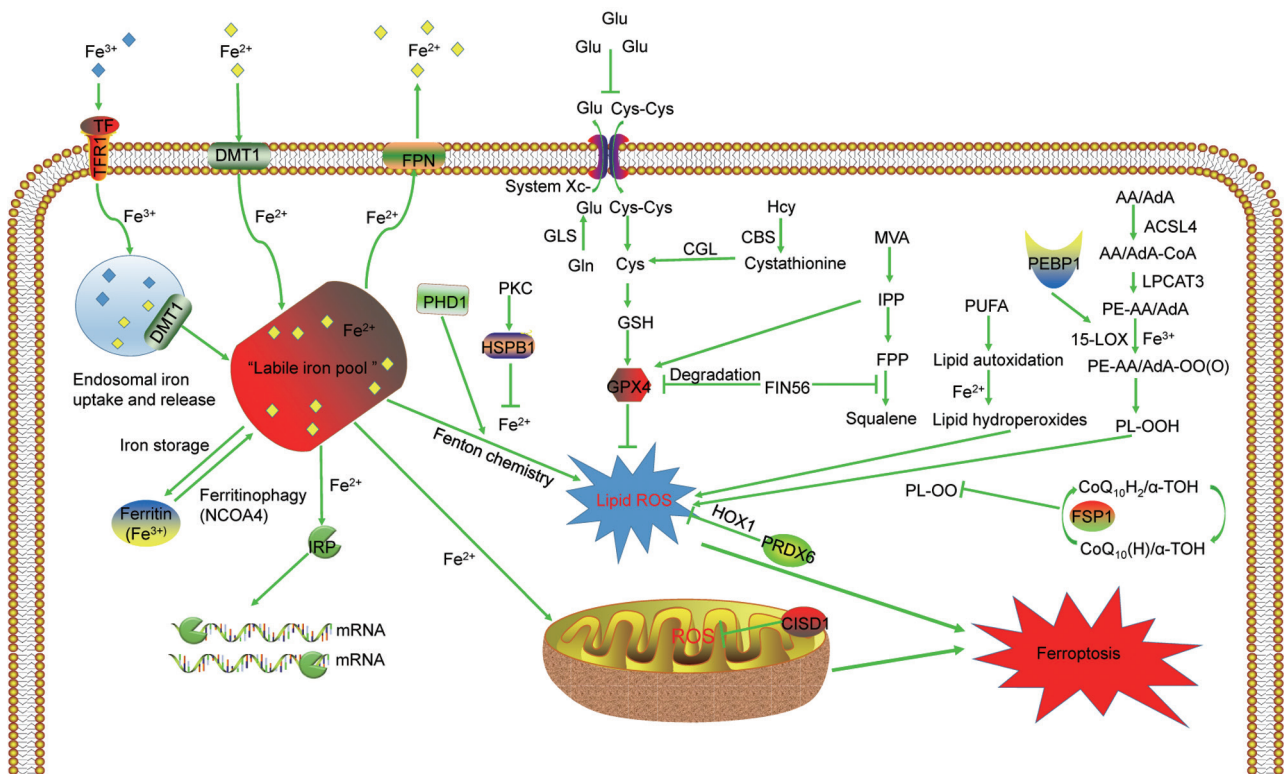


图 1. 铁死亡调控网络模式图

Fig. 1. Schematic diagram of the regulation network of ferroptosis. Oxidation of lipid, lipid autoxidation, and Fenton reaction facilitate the generation of lipid ROS. The metabolism of amino acids suppresses the synthesis of GSH and the activity of GPX4, thus inhibiting the reduction of lipid ROS. The accumulation of lipid ROS leads to ferroptosis. Therefore, iron homeostasis, lipid peroxidation metabolism and amino acid metabolism are core regulators of ferroptosis. TF: transferrin; TFR1: transferrin receptor 1; DMT1: divalent metal ion transporter 1; FPN: ferroportin; IRP: iron regulatory protein; PHD1: prolyl hydroxylase domain protein 1; HSPB1: heat shock protein β -1; System Xc⁻: cystine/glutamate transporter; Cys: cysteine; Glu: glutamic; Gln: glutamine; GLS: glutaminase; GSH: glutathione; GPX4: glutathione peroxidase 4; Hcy: homocysteine; CBS: cystathionine- β -synthase; CGL: cystathionine- γ -lyase; MVA: mevalonate; IPP: isopentenyl pyrophosphate; FPP: farnesyl pyrophosphate; FIN56: specific iron death inducer; PUFA: polyunsaturated fatty acid; AA: arachidonic acid; AdA: adrenaline; ACSL4: acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; LPCAT3: lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; 15-LOX: 15-lipoxygenase; PEBP1: phosphatidylethanolamine binding protein 1; HOX1: heme oxygenase-1; PRDX6: peroxide reduction enzyme-6; FSP1: ferroptosis suppressor protein 1; CoQ10: coenzyme Q10; CISD1: CDGSH iron sulfur domain 1.

参考文献

- Gao M, Jiang X. To eat or not to eat-the metabolic flavor of ferroptosis. *Curr Opin Cell Biol* 2018; 51: 58–64.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149(5): 1060–1072.
- Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Alnemri ES, Altucci L, Andrews D, Annicchiarico-Petruzzelli M, Baehrecke EH, Bazan NG, Bertrand MJ, Bianchi K, Blagosklonny MV, Blomgren K, Borner C, Bredesen DE, Brenner C, Campanella M, Candi E, Cecconi F, Chan FK, Chandel NS, Cheng EH, Chipuk JE, Cidlowski JA, Ciechanover A, Dawson TM, Dawson VL, De Laurenzi V, De Maria R, Debatin KM, Di Daniele N, Dixit VM, Dynlacht BD, El-Deiry WS, Fimia GM, Flavell RA, Fulda S, Garrido C, Gougeon ML, Green DR, Gronemeyer H, Hajnoczky G, Hardwick JM, Hengartner MO, Ichijo H, Joseph B, Jost PJ, Kaufmann T, Kepp O, Klionsky DJ, Knight RA, Kumar S, Lemasters JJ, Levine B, Linkermann A, Lipton SA, Lockshin RA, Lopez-Otin C, Lugli E, Madeo F, Malorni W, Marine JC, Martin SJ, Martinou JC, Medema JP, Meier P, Melino S, Mizushima N, Moll U, Munoz-Pinedo C, Nunez G, Oberst A, Panaretakis T, Penninger JM, Peter ME, Piacentini M, Pinton P, Prehn JH, Puthalakath H, Rabinovich GA, Ravichandran KS, Rizzuto R, Rodrigues CM,

- Rubinsztein DC, Rudel T, Shi Y, Simon HU, Stockwell BR, Szabadkai G, Tait SW, Tang HL, Tavernarakis N, Tsujimoto Y, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Villunger A, Wagner EF, Walczak H, White E, Wood WG, Yuan J, Zakeri Z, Zhivotovsky B, Melino G, Kroemer G. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ* 2015; 22(1): 58–73.
- 4 Schweichel JU, Merker HJ. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology* 1973; 7(3): 253–266.
- 5 Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 69–85.
- 6 Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol* 2014; 10(1): 9–17.
- 7 Gao M, Monian P, Pan Q, Zhang W, Xiang J, Jiang X. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res* 2016; 26(9): 1021–1032.
- 8 Hou W, Xie Y, Song X, Sun X, Lotze MT, Zeh HJ 3rd, Kang R, Tang D. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy* 2016; 12(8): 1425–1428.
- 9 Masaldan S, Clatworthy SAS, Gamell C, Meggyesy PM, Rigopoulos AT, Haupt S, Haupt Y, Denoyer D, Adlard PA, Bush AI, Cater MA. Iron accumulation in senescent cells is coupled with impaired ferritinophagy and inhibition of ferroptosis. *Redox Biol* 2018; 14: 100–115.
- 10 Siddiq A, Aminova LR, Troy CM, Suh K, Messer Z, Semenza GL, Ratan RR. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl-hydroxylase 1 mediates neuroprotection against normoxic oxidative death via HIF- and CREB-independent pathways. *J Neurosci* 2009; 29(27): 8828–8838.
- 11 Stoyanovsky DA, Tyurina YY, Shrivastava I, Bahar I, Tyurin VA, Protchenko O, Jadhav S, Bolevich SB, Kozlov AV, Vladimirov YA, Shvedova AA, Philpott CC, Bayir H, Kagan VE. Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: regulated enzymatic or random free radical reaction? *Free Radic Biol Med* 2019; 133: 153–161.
- 12 Sun X, Ou Z, Xie M, Kang R, Fan Y, Niu X, Wang H, Cao L, Tang D. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death. *Oncogene* 2015; 34(45): 5617–5625.
- 13 Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. CISD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(2): 838–844.
- 14 Lu B, Chen XB, Hong YC, Zhu H, He QJ, Yang B, Ying MD, Cao J. Identification of PRDX6 as a regulator of ferroptosis. *Acta Pharmacol Sin* 2019; 40(10): 1334–1342.
- 15 Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R, Jiang X. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell* 2015; 59(2): 298–308.
- 16 Mancias JD, Wang X, Gygi SP, Harper JW, Kimmelman AC. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature* 2014; 509(7498): 105–109.
- 17 Wang YQ, Chang SY, Wu Q, Gou YJ, Jia L, Cui YM, Yu P, Shi ZH, Wu WS, Gao G, Chang YZ. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 308.
- 18 Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends Cell Biol* 2016; 26(3): 165–176.
- 19 Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, Herbach N, Aichler M, Walch A, Eggenhofer E, Basavarajappa D, Radmark O, Kobayashi S, Seibt T, Beck H, Neff F, Esposito I, Wanke R, Forster H, Yefremova O, Heinrichmeyer M, Bornkamm GW, Geissler EK, Thomas SB, Stockwell BR, O'Donnell VB, Kagan VE, Schick JA, Conrad M. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16(12): 1180–1191.
- 20 Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156(1–2): 317–331.
- 21 Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(34): E4966–E4975.
- 22 Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, Lee ED, Snijder B, Rebsamen M, Superti-Furga G, Stockwell BR. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS Chem Biol* 2015; 10(7): 1604–1609.
- 23 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmeler M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13(1): 91–98.
- 24 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascon S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017; 171(2): 273–285.
- 25 Warner GJ, Berry MJ, Moustafa ME, Carlson BA, Hatfield DL, Faust JR. Inhibition of selenoprotein synthesis by selenocysteine tRNA[Ser]Sec lacking isopentenyladenosine. *J Biol Chem* 2000; 275(36): 28110–28119.

- 26 Muller T, Dewitz C, Schmitz J, Schroder AS, Brasen JH, Stockwell BR, Murphy JM, Kunzendorf U, Krautwald S. Necroptosis and ferroptosis are alternative cell death pathways that operate in acute kidney failure. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(19): 3631–3645.
- 27 Bai Y, Meng L, Han L, Jia Y, Zhao Y, Gao H, Kang R, Wang X, Tang D, Dai E. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 508(4): 997–1003.
- 28 Hayano M, Yang WS, Corn CK, Pagano NC, Stockwell BR. Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation. *Cell Death Differ* 2016; 23(2): 270–278.
- 29 Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, Schnaar RL, Coyle JT. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 1989; 2(6): 1547–1558.
- 30 Massie A, Schallier A, Kim SW, Fernando R, Kobayashi S, Beck H, De Bundel D, Vermoesen K, Bannai S, Smolders I, Conrad M, Plesnila N, Sato H, Michotte Y. Dopaminergic neurons of system x_c^- -deficient mice are highly protected against 6-hydroxydopamine-induced toxicity. *FASEB J* 2011; 25(4): 1359–1369.
- 31 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Grocin AG, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourao A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575(7784): 693–698.
- 32 Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, Roberts MA, Tong B, Maimone TJ, Zoncu R, Bassik MC, Nomura DK, Dixon SJ, Olzmann JA. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit Ferroptosis. *Nature* 2019; 575(7784): 688–692.
- 33 Borgese N, Aggujaro D, Carrera P, Pietrini G, Bassetti M. A role for N-myristoylation in protein targeting: NADH-cytochrome b5 reductase requires myristic acid for association with outer mitochondrial but not ER membranes. *J Cell Biol* 1996; 135(6 Pt 1): 1501–1513.
- 34 Eisenhaber F, Eisenhaber B, Kubina W, Maurer-Stroh S, Neuberger G, Schneider G, Wildpaner M. Prediction of lipid posttranslational modifications and localization signals from protein sequences: big-Pi, NMT and PTS1. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(13): 3631–3634.
- 35 Parekh D, Dancer RC, Thickett DR. Acute lung injury. *Clin Med (Lond)* 2011; 11(6): 615–618.
- 36 Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 209: 52–58.
- 37 Zhou Y, Hao C, Li C, Huang X, Li X, Tang Y, Huang Y, Tang S, Liu W, Feng D, Xu J, Yue S, Xie H, Luo Z. Omentin-1 protects against bleomycin-induced acute lung injury. *Mol Immunol* 2018; 103: 96–105.
- 38 Li Y, Liu Y, Peng X, Liu W, Zhao F, Feng D, Han J, Huang Y, Luo S, Li L, Yue S, Cheng Q, Huang X, Luo Z. NMDA receptor antagonist attenuates bleomycin-induced acute lung injury. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125873.
- 39 Zhou H, Li F, Niu JY, Zhong WY, Tang MY, Lin D, Cui HH, Huang XH, Chen YY, Wang HY, Tu YS. Ferroptosis was involved in the oleic acid-induced acute lung injury in mice. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2019; 71(5): 689–697.
- 40 Li Y, Cao Y, Xiao J, Shang J, Tan Q, Ping F, Huang W, Wu F, Zhang H, Zhang X. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury. *Cell Death Differ* 2020; 27(9): 2635–2650.
- 41 Liu P, Feng Y, Li H, Chen X, Wang G, Xu S, Li Y, Zhao L. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis. *Cell Mol Biol Lett* 2020; 25: 10.
- 42 Li X, Zhuang X, Qiao T. Role of ferroptosis in the process of acute radiation-induced lung injury in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 519(2): 240–245.
- 43 Boucherat O, Morissette MC, Provencher S, Bonnet S, Maltais F. Bridging lung development with chronic obstructive pulmonary disease. relevance of developmental pathways in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(4): 362–375.
- 44 Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Ito S, Minagawa S, Yumino Y, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura S, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *Oncoimmunology* 2012; 1(5): 630–641.
- 45 Cheng Q, Fang L, Feng D, Tang S, Yue S, Huang Y, Han J, Lan J, Liu W, Gao L, Luo Z. Memantine ameliorates pulmonary inflammation in a mice model of COPD induced by cigarette smoke combined with LPS. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 2005–2013.
- 46 Pouwels SD, Zijlstra GJ, van der Toorn M, Hesse L, Gras R, Ten Hacken NH, Krysko DV, Vandenabeele P, de Vries M, van Oosterhout AJ, Heijink IH, Nawijn MC. Cigarette smoke-induced necroptosis and DAMP release trigger neutrophilic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310(4): L377–L386.
- 47 Ghio AJ, Hilborn ED, Stonehuerner JG, Dailey LA, Carter

- JD, Richards JH, Crissman KM, Foronjy RF, Uyeminami DL, Pinkerton KE. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1130–1138.
- 48 Yoshida M, Minagawa S. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nat Commun* 2019, 10(1): 3145.
- 49 Park EJ, Park YJ, Lee SJ, Lee K, Yoon C. Whole cigarette smoke condensates induce ferroptosis in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Lett* 2019; 303: 55–66.
- 50 Wang Y, Tang M. PM2.5 induces ferroptosis in human endothelial cells through iron overload and redox imbalance. *Environ Pollut* 2019; 254(Pt A): 112937.
- 51 Kwon MY, Park E, Lee SJ, Chung SW. Heme oxygenase-1 accelerates erastin-induced ferroptotic cell death. *Oncotarget* 2015; 6(27): 24393–24403.
- 52 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 7–30.
- 53 Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest* 2019; 156(1): 150–162.
- 54 Rajan Radha R, Chandrasekharan G. Pulmonary injury associated with radiation therapy- assessment, complications and therapeutic targets. *Biomed Pharmacother* 2017; 89: 1092–1104.
- 55 Ye LF, Chaudhary KR, Zandkarimi F, Harken AD, Kinslow CJ, Upadhyayula PS, Dovas A, Higgins DM, Tan H, Zhang Y, Buonanno M, Wang TJC, Hei TK, Bruce JN, Canoll PD, Cheng SK, Stockwell BR. Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers. *ACS Chem Biol* 2020;15(2): 469–484.
- 56 Li X, Duan L, Yuan S, Zhuang X, Qiao T, He J. Ferroptosis inhibitor alleviates radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF- β 1. *J Inflamm (Lond)* 2019, 16: 11.
- 57 Li X, Yue S, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget* 2017; 8(60): 102600–102616.
- 58 Li X, Li C, Tang Y, Huang Y, Cheng Q, Huang X, Zhao F, Hao C, Feng D, Xu J, Han J, Tang S, Liu W, Yue S, Luo Z. NMDA receptor activation inhibits the antifibrotic effect of BM-MSCs on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 315(3): L404–L421.
- 59 Zhao F, Liu W, Yue S, Yang L, Hua Q, Zhou Y, Cheng H, Luo Z, Tang S. Pretreatment with G-CSF could enhance the antifibrotic effect of BM-MSCs on pulmonary fibrosis. *Stem Cells Int* 2019; 2019: 1726743.
- 60 Zhou Y, Zhang B, Li C, Huang X, Cheng H, Bao X, Zhao F, Cheng Q, Yue S, Han J, Luo Z. Megakaryocytes participate in the occurrence of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis* 2019; 10: 648.
- 61 Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, Maher TM, Molina-Molina M, Noble PW, Raghu G, Richeldi L, Schwarz MI, Selman M, Wuyts WA, Schwartz DA. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 154–160.
- 62 Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp BR, Randell SH, Noble PW, Hogan BL. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest* 2013; 123(7): 3025–3036.
- 63 Sisson TH, Mendez M, Choi K, Subbotina N, Courey A, Cunningham A, Dave A, Engelhardt JF, Liu X, White ES, Thannickal VJ, Moore BB, Christensen PJ, Simon RH. Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(3): 254–263.
- 64 Zoz DF, Lawson WE, Blackwell TS. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disorder of epithelial cell dysfunction. *Am J Med Sci* 2011; 341(6): 435–438.
- 65 Gong Y, Wang N, Liu N, Dong H. Lipid peroxidation and GPX4 inhibition are common causes for myofibroblast differentiation and ferroptosis. *DNA Cell Biol* 2019; 38(7): 725–733.