

综述

铁死亡在急性呼吸窘迫综合征中的作用

原佳雯^{1,2}, 王德祥^{1,2}, 鲁俊¹, 程璐^{1*}¹南京中医药大学附属医院, 南京 210004; ²南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029

摘要: 铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化物诱导的新型细胞程序死亡, 与自噬和凋亡等细胞死亡方式不同, 其有明显的线粒体形态学特征和独特的机制。随着研究的不断深入, 铁死亡已被证明在多种疾病中处于重要地位。铁死亡与多种因素诱导的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)关系密切, 但具体作用机制还需要进一步研究证明。本文主要从铁离子稳态、脂质过氧化物代谢、氨基酸代谢等途径来介绍铁死亡的发生机制, 综述了铁死亡在ARDS中的研究进展, 为ARDS的治疗提供潜在机制与新的治疗方式。

关键词: 铁死亡; 急性呼吸窘迫综合征; 脂质过氧化作用; 细胞死亡

Roles of ferroptosis in acute respiratory distress syndrome

YUAN Jiawen^{1,2}, WANG Dexiang^{1,2}, LU Jun¹, CHENG Lu^{1*}¹Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210004, China;²The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: Ferroptosis is a novel type of programmed cell death induced by iron and lipid peroxides. Differing from autophagy, apoptosis, and other cell death modes, ferroptosis has distinct mitochondrial morphological characteristics and unique mechanisms. With the deepening of research, ferroptosis has been proved to play an important role in a variety of diseases. Recent studies have found that ferroptosis is closely related to the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by various factors, but the specific mechanism remains to be further investigated. This work mainly introduces the mechanism of ferroptosis from iron ion homeostasis, lipid peroxide metabolism, amino acid metabolism and other pathways, and reviews the research progress of ferroptosis in ARDS, so as to provide potential mechanisms and new treatment methods for ARDS.

Key Words: ferroptosis; acute respiratory distress syndrome; lipid peroxidation; cell death

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是重症监护室中的一种常见疾病, 表现为严重低氧血症、肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤、肺泡和肺间质水肿^[1]。ARDS常可由多种因素引起, 包括创伤、感染、放射线、高浓度吸入氧、淹溺、脓毒症等, 具有较

高的死亡率, 其发病机制被认为与氧化应激、细胞凋亡、缺氧、炎症等有关^[2]。而氧化应激产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)在ARDS的进展中发挥重要作用。铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化物诱导的非凋亡性细胞程序性死亡, 以铁离子依

收稿日期: 2024-01-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(82074379); 江苏省中医药管理局项目(QN202004); 南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2021008)

第一作者: E-mail: yuanjiawen12@163.com

*通信作者: E-mail: dewcheng007@163.com

赖以及线粒体特征性改变为特点,且ROS与LPO的表达也在铁死亡细胞中发生显著变化^[3]。随着研究的深入,研究发现ARDS的进展可能与铁死亡有关。本文从铁死亡诱导的多种途径出发,对铁死亡在ARDS中的研究进行综述,为ARDS的治疗寻求新的理论依据。

1 铁死亡的发生机制

细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)指在生物体的生长、发育过程中,由基因决定的细胞主动的有序的死亡方式,用于维持生物体稳态。而铁死亡与其他细胞程序性死亡不同,其主要特点是线粒体萎缩、线粒体嵴减少、线粒体膜密度改变、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活、谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭等^[3]。铁死亡的机制复杂多变,铁死亡多与铁稳态、脂质过氧化、氨基酸代谢等机制有关^[4]。

1.1 铁代谢与铁死亡

铁是人体生命活动所必需的基本元素,铁过载在脂质过氧化物积累和细胞铁死亡中必不可少。食物中摄入的铁可经肠道上皮细胞吸收,Fe³⁺与转铁蛋白(transferrin, TF)结合后经细胞膜上的转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)进入细胞,Fe³⁺被金属还原酶还原为Fe²⁺,其中Fe²⁺部分储存于铁蛋白(ferritin, FT),还有部分被转运体和铁调蛋白储存在不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中,过量的Fe²⁺通过芬顿反应产生大量ROS,造成LPO进一步堆积,诱导铁死亡^[5](图1A)。

研究表明,RAS信号可以通过上调TFR1并下调铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)和铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL),增加不稳定铁池,诱导细胞死亡^[6]。同时,核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)的过度表达也可以增加铁蛋白的降解,造成游离Fe²⁺增多,诱发芬顿反应^[7]。膜铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)是将铁从细胞内释出的主要转运载体^[8],通过转运以维持细胞内Fe²⁺浓度,同时细胞内Fe²⁺浓度还可由铁调节蛋白1(iron regulatory protein 1, IRP1)和IRP2调节^[9]。综上,参与铁的结合、运输、转运、解离、储存与输出的蛋白质在铁代谢

过程中起着重要作用,是铁死亡的潜在治疗靶点,为疾病的治疗提供可能。

1.2 脂质代谢与铁死亡

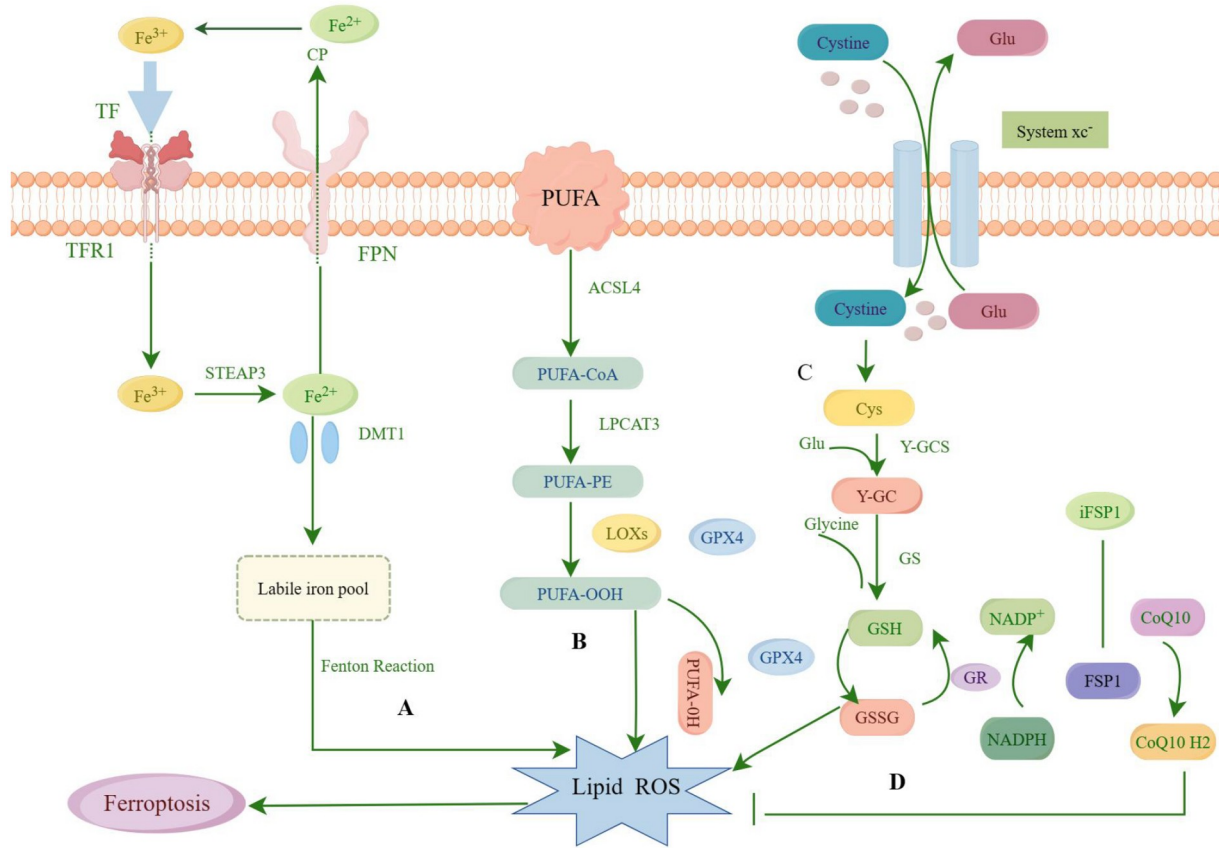
ROS是氧化代谢过程的重要产物,对维持细胞稳态起着重要作用,是细胞铁死亡的一个标志特征,其包括过氧化物、超氧阴离子和氧自由基。氧自由基与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)结合导致LPO的堆积,LPO代谢生成有害的物质破坏细胞膜,诱导铁死亡的发生,造成细胞损伤^[10]。除芬顿反应这种非酶促反应外,脂氧合酶(liquid oxygen, LOX)通过调节磷脂膜上PUFA的代谢生成脂质,多不饱和脂肪酸的催化酶多由酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-coA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)与溶血卵磷脂酰基转移酶3(lyso-phosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)组成^[11,12](图1B)。

重要的是,有研究已证明ACSL4在铁死亡中发挥重要作用^[13]。Xu等^[14]证明,常用的铁死亡特异性抑制剂LIP-1(LIProxastin-1)通过作用于ACSL4,减少脂质过氧化,减轻细胞铁死亡。值得注意的是,铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)常在还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate II, NADPH)的催化下作用于质膜上,作为一种氧化还原酶来还原辅酶Q10,生成一种亲脂性自由基,捕获抗氧化剂,阻止LPO积累^[15],FSP1的存在提供了一种独立于GPX4体系的调节方式(图1D)。

综上,LPO的产生是铁死亡的重要环节,其通过调节相关酶与蛋白质影响细胞铁死亡。FSP1不依赖GPX4体系来抑制细胞铁死亡,证明了其他机制也在铁死亡中占据重要地位。FSP1-CoQ10-NADPH通路为铁死亡在疾病中的研究提供了潜在的作用机制,为疾病的缓解提供了新策略。

1.3 氨基酸代谢与铁死亡

GPX4在铁死亡的调节中处于重要地位,与GSH共同作用将脂质氢过氧化物(L-OOH)转化为脂质醇(L-OH),减少脂质过氧化物对铁死亡的诱导。胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter system, system Xc⁻)是一种转运蛋白,按照1:1比例转运谷氨酸和胱氨酸。该蛋白质是由



TF: 转铁蛋白; TFR1: 转铁蛋白受体1; FPN: 膜铁转运蛋白; Labile iron pool: 不稳定的细胞铁池; Fenton reaction: 芬顿反应; PUFA: 多不饱和脂肪酸; LOXs: 脂氧合酶; ACSL4: 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4; LPCAT3: 溶血卵磷脂酰基转移酶3; system Xc⁻: 胱氨酸/谷氨酸反向转运体; Cystine: 胱氨酸; Glu: 谷氨酸; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; GSH: 谷胱甘肽; FSP1: 铁死亡抑制蛋白1; NADPH: 还原型辅酶Ⅱ。A: 铁代谢相关机制。过量的Fe²⁺, 催化芬顿反应, 导致ROS积累, 引发铁死亡。B: 脂质代谢与铁死亡。多不饱和脂肪酸在ACSL4的催化作用下转化为辅酶A硫酯, 然后在溶血卵磷脂酰基转移酶3的作用下转化为PUFA-OOH, 诱发ROS的积累, 引发铁死亡。C: 氨基酸代谢与铁死亡。细胞对胱氨酸的转运能力降低, GSH合成受限, GPX4与GSH间相关作用减少, 诱发ROS累积, 引发铁死亡。D: 铁死亡抑制蛋白1在还原型辅酶Ⅱ的催化下还原辅酶Q10, 生成一种亲脂性自由基, 捕获抗氧化剂, 可阻止ROS的积累, 抑制铁死亡的发生

图1 铁死亡的机制

轻链亚基(recombinant solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)和重链亚基(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)组成的异二聚体, 胱氨酸通过SLC7A11转入细胞内, 经由还原辅酶转化为半胱氨酸, 随后与谷氨酸、甘氨酸组成谷胱甘肽^[16](图1C)。

研究表明, 铁死亡激活剂erastin抑制system Xc⁻, 阻碍谷氨酸和胱氨酸的交换, 诱发内质网应激与线粒体形态的改变^[17]。另一项研究发现, 细胞外谷氨酸含量增加也会抑制胱氨酸的摄取, 导致谷胱甘肽合成减少, 诱导氧化应激, 诱导脂质过氧化物进一步累积^[18]。SLC7A11可能是肿瘤抑制基因BAP1和p53的作用靶点, BAP1通过减少

H2Aub与SLC7A11启动子的结合, 抑制SLC7A11表达, 而p53则直接抑制SLC7A11的表达, 从而减少胱氨酸吸收, 诱导铁死亡发生^[19,20]。另一种铁死亡诱导剂醉茄素A(withaferin A, WA)可通过直接抑制GPX4活性, 或使血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)大量上调造成细胞内不稳定Fe²⁺增加, 双重机制诱导铁死亡^[21]。综上, SLC7A11、GSH、GPX4、HO-1在铁死亡调节中发挥重要作用, 可能是铁死亡调节的关键靶点, 但胞外谷氨酸对铁死亡的影响仍需进一步研究。

2 铁死亡与ARDS联系

ARDS病情危重, 病死率高, 缺乏有效的救治

措施^[22]。ARDS的发病机制十分复杂。有研究发现,铁死亡与急性肺损伤、肺缺血再灌注损伤、肺纤维化等多个呼吸系统疾病的进展密切相关^[23]。铁死亡在ARDS的多种模型中均发挥重要作用,体内外实验中,铁死亡标志物的表达发生显著变化,应用铁死亡激活剂或抑制剂可以加重或减轻细胞的铁死亡,从而调节细胞损伤。铁死亡机制为ARDS的研究开辟了新的思路,但其具体作用环节仍未明确。

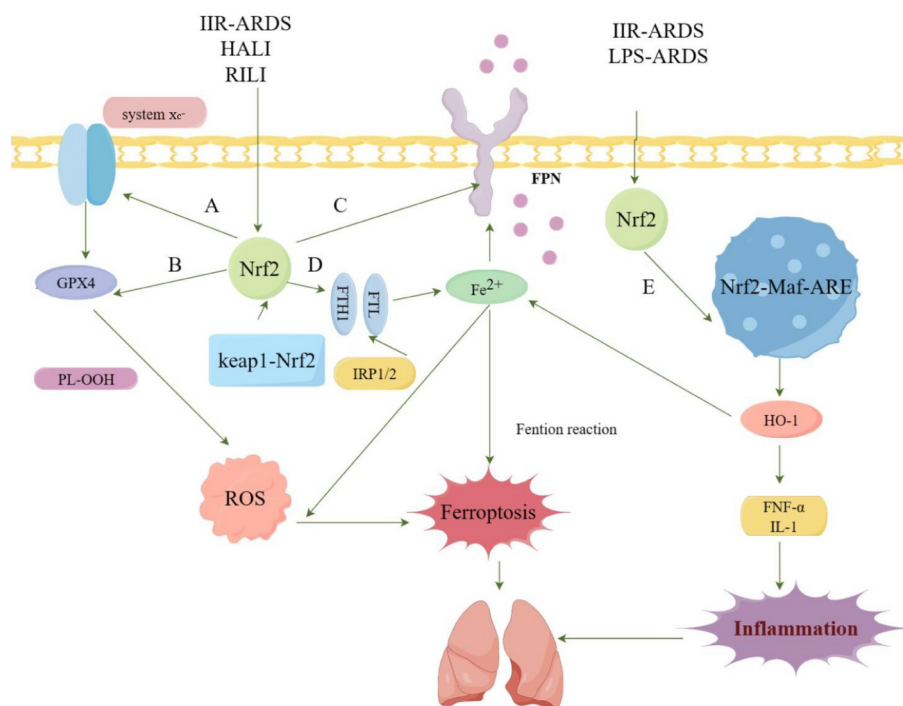
2.1 铁死亡与缺血再灌注损伤介导的ARDS

缺血再灌注损伤是组织细胞缺血一段时间后恢复血流,致组织损伤程度迅速加剧。肺是人体最易受缺血再灌注影响的器官之一,肺泡细胞在缺血时易造成肺组织缺氧,而再灌注会进一步加剧肺泡损伤,导致ARDS。目前,铁死亡已被证明是缺血再灌注导致ARDS的重要驱动因素。

Dong等^[24]研究表明,在肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion-acute respiratory

distress syndrome, IIR-ARDS)模型中,肺泡上皮细胞出现了铁死亡的特征性线粒体形态改变,预处理加 Fe^{2+} 和Fer-1(Ferrostatin-1)分别显著加重和改善肺组织病理损伤。多种实验表明,核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2是一种重要的细胞内抗氧化剂),可通过调节SLC7A11、HO-1以及端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)的水平,抑制铁死亡,保护肺泡细胞^[25,26]。此外,p53的抑制剂iASPP通过Nrf2/HIF-1/TF信号通路减少铁的转运,减轻铁死亡对肺泡细胞的损伤^[27](图2)。

有研究通过评估细胞内铁含量、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和GPX4以及ACSL4的表达和线粒体形态,发现肺缺血再灌注损伤(lung ischemia reperfusion injury, LIRI)模型与铁死亡也有密切联系,用LIP-1预处理可抑制铁死亡并改善肺缺血再灌注诱导的损伤^[14]。在体外LIRI模型中,利多卡因组可提高细胞的存活率,降低MDA、超



IIR-ARDS: 肠缺血再灌注损伤ARDS模型; RILI: 放射性肺损伤模型; HALI: 高浓度氧急性肺损伤模型; LPS-ARDS: 脓毒症介导的ARDS模型。A: Nrf2作用于system Xc^- 进而影响GSH与GPX4的作用,调节ROS的含量,引发铁死亡,从而导致ARDS; B: Nrf2直接作用于GPX4,诱导ROS积累,导致铁死亡,从而引发ARDS; C: Nrf2影响FPN的转运能力, Fe^{2+} 积累,调节铁代谢,诱发芬顿反应,引起铁死亡发生,从而导致ARDS; D: 铁调节蛋白作用于铁蛋白轻链,激活Nrf2通路,增加 Fe^{2+} 积累,引发铁死亡,从而造成ARDS; E: Nrf2作用于细胞核中的Nrf2/ARE,调节HO-1表达,一边作用于炎症因子,一边通过调节 Fe^{2+} 诱发铁死亡,二者共同作用引发ARDS

图2 铁死亡与急性呼吸窘迫综合征关系图

氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)以及TF的表达, 抑制铁死亡, 发挥肺保护作用^[28](图2)。

2.2 铁死亡与脓毒症介导的ARDS

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[29], 而肺是最易受感染影响的器官, 易造成ARDS。研究表明, 脓毒症相关ARDS患者铁代谢相关指标发生了显著变化, 并且Fer-1可以逆转细胞损伤, 证实了脓毒症相关的ARDS中可能有铁死亡的发生^[30]。盲肠结扎穿刺构建脓毒症模型后, 小鼠肺组织中铁死亡标志物和损伤评分显著升高^[31]。而在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症相关ARDS模型中, 细胞活性以及铁死亡标志物SLC7A11和GPX4含量降低, 并以剂量依赖的方式增加了MDA、4-HNE以及总铁含量^[32]。这些研究结果均阐明, 脓毒症相关ARDS的进展可能与铁死亡有关(图2)。

研究发现, 电针刺激足三里(ST36)和肺俞穴(BL13), 可激活Nrf2/ARE信号通路, 调节HO-1表达, 有效抑制脓毒症家兔模型中ARDS的进展^[33]。同时, 电针刺激可通过激活 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR), 抑制肺泡上皮细胞发生铁死亡, 减轻肺部炎症反应, 从而减轻LPS诱导的ARDS^[34]。另有研究表明, 帕那西多尔和虾青素均可以通过Kelch样环氧丙氨酸关联蛋白-1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)-Nrf2/HO-1信号途径抑制Nrf2磷酸化, 调节HO-1表达, 减轻LPS诱导的小鼠急性肺损伤^[35]。酶蛋白在铁死亡的形成中也发挥了关键作用, 混合谱系酶3(mixed lineage kinase 3, MLK3)可能通过作用于p53发挥铁死亡的调节作用^[36](图2)。

2.3 铁死亡与放射线性急性肺损伤

放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)常见于肺癌、食管癌和其他胸部癌症的放射线治疗^[37]。肺放射线损伤产生大量ROS, 后者是产生RILI的主要原因, 也是铁死亡的重要标志物。Li等^[38]研究发现, 在RILI小鼠模型中肺内铁死亡相关标志物显著变化, 应用铁死亡抑制剂LIP-1能显著改善肺损伤, 表明RILI可能参与了铁死亡过程。

在对铁死亡潜在关键调节因子Nrf2的研究中, 有研究发现, Nrf2可通过下调TGF- β 1的表达和抑

制铁离子的吸收减轻RILI^[38]。Guo等^[39]认为, 机械敏感度钙离子通道PIEZO1在铁死亡中发挥重要作用, 抑制其活性或下游Ca²⁺/calpain信号传导可减轻细胞内铁死亡, 而激活PIEZO1可导致VE钙黏蛋白降解增加, 因此PIEZO1离子通道可能通过Ca²⁺/Calpain/VE-CADHERIN信号介导放射线损伤相关的肺泡细胞铁死亡, 但具体机制还需进一步研究。值得注意的是, 抗氧化酶可直接灭活ROS, 其中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)利用仿生纳米技术, 可以降低活性氧, 减轻氧化反应。虽然目前证据并不十分充足, 但已为纳米技术在RILI中的应用提示了方向^[40](图2)。

2.4 铁死亡与高浓度氧介导的ARDS

氧疗是重症监护室常用于低氧血症和呼吸衰竭的治疗手段。现有研究已经证实, 小鼠连续暴露于高浓度的氧会导致ARDS, 将刚出生的小鼠暴露于85%氧气中7 d, 塑造高浓度氧性急性肺损伤(hyperoxic-lung-injury, HALI)模型, 经染色显示, 肺泡数量减少, 肺泡体积增加和肺泡间隔增厚, 细胞内线粒体特征性改变^[41]。在高浓度氧诱导ARDS的新生大鼠模型中, GPX4、GSH、SLC7A11等表达水平降低, 而ROS、TFR1、FTH1和FTL的表达显著增高^[42]。这些实验均表明, 铁死亡可能是高氧性ARDS的潜在作用机制, 抑制铁死亡可能有助于缓解ARDS。

暴露于高浓度氧中的小鼠GPX4下降, 使用Y-320抑制白介素-17A(IL-17A)或使用红景天苷(Salidroside, Sal)可逆转高氧引起的肺损伤。Guo等^[43]发现, Sal可以通过调节Act1-TRAF6-p38MAPK通路, 控制炎症反应, 减轻细胞损伤。综上, 虽然高浓度氧与ARDS的具体机制尚未明确, 但是调控Act1-TRAF6-p38MAPK通路可以减轻细胞损伤, 不失为高氧性ARDS的一个潜在的治疗机制(图2)。

2.5 铁死亡与海水淹溺有关的ARDS

溺水损害肺泡上皮细胞, 导致缺氧、出血、氧化应激和炎症, 推动ARDS发生发展。在溺水诱导的ARDS模型中, 分别给予Nrf2特异性激动剂(dimethyl fumarate, DMF)和抑制剂(ML385)进行干预, 结果分别减轻和加重了肺泡细胞的活性以及ROS水平, 表明Nrf2可以抑制铁死亡, 从而减轻海

水溺水引起的ARDS^[44]。此外, SOX9可能通过调节TNFAIP3-ACSL4通路, 抑制胱氨酸的转运, 减少谷胱甘肽的生成, 促进脂质过氧化, 诱导肺上皮细胞铁死亡, 诱发海水淹溺性急性肺损伤^[45]。

2.6 铁死亡与其他模型

ARDS也是中暑常见的并发症, 在热应激的ARDS模型中, ACSL4表达增加, 而SLC7A11和GPX4表达减少, 应用Fer-1可显著改善肺损伤, 表明铁死亡是热应激ARDS模型中的重要机制^[46]。在甲型流感病毒感染的小鼠中, MDA和ACSL4水平上升, GSH、GPX4和SLC7A11含量下降, 而花青素可以通过TGF- β 1/Smad2/3途径减轻流感病毒诱导的ARDS^[47]。通过小鼠侧尾静脉注射纯油酸诱导ARDS也是常用的实验模型, 小鼠肺细胞线粒体萎缩, 线粒体膜破裂, 肺组织中GPX4、GSH和铁蛋白的表达水平降低, 表明铁死亡在该模型中具有重要推动作用^[48]。此外, 在博莱霉素引起的ARDS、PM2.5诱导的ARDS、氧化镍纳米颗粒诱导的ARDS和急性胰腺炎诱导的ARDS等模型中均能发现铁死亡的作用^[49-52]。

3 总结与展望

铁死亡是一种新的细胞死亡方式, 其本质特征是铁过载、GSH和GPX4减少以及ROS和LPO增加。目前研究结果表明, 铁代谢、氨基酸代谢等可能与铁死亡的作用机制有关, GSH、GPX4、Nrf2、TGF- β 1、SLC7A11和Fe²⁺可能是铁死亡的潜在作用靶点。此外, Nrf2/ARE信号通路、Keap1-Nrf2/HO-1信号通路与Nrf2/HIF-1/TF等通路可能是调控铁死亡的重要路径。FSP1-CoQ10-NADPH通路作为独立系统可以与GPX4共同发挥抑制铁死亡的作用, 可能是未来研究关注的焦点。

目前的研究多集中于细胞或动物模型, 与ARDS相关具体的作用途径和靶点仍未明确, 亦缺乏大样本的临床研究数据。探究临床中的作用机制和效果或许是未来的方向。

参考文献

[1] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637
[2] Liu X, Zhang J, Xie W. The role of ferroptosis in acute

lung injury. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5): 1453-1461
[3] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
[4] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285
[5] Xu W, Deng H, Hu S, et al. Role of ferroptosis in lung diseases. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2079-2090
[6] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245
[7] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428
[8] Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106: 1559S-1566S
[9] Zhang DL, Ghosh MC, Rouault TA. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis-an update. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 124
[10] Florean C, Song S, Dicato M, et al. Redox biology of regulated cell death in cancer: a focus on necroptosis and ferroptosis. *Free Radical Biol Med*, 2019, 134: 177-189
[11] Proneth B, Conrad M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 14-24
[12] Anandhan A, Dodson M, Schmidlin CJ, et al. Breakdown of an ironclad defense system: the critical role of NRF2 in mediating ferroptosis. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 436-447
[13] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98
[14] Xu Y, Li X, Cheng Y, et al. Inhibition of ACSL4 attenuates ferroptotic damage after pulmonary ischemia-reperfusion. *FASEB J*, 2020, 34(12): 16262-16275
[15] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692
[16] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620
[17] Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *Elife*, 2014, 3: e02523
[18] Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, et al. Glutamate

- toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron*, 1989, 2(6): 1547-1558
- [19] Zhang Y, Shi J, Liu X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-1192
- [20] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62
- [21] Hassannia B, Wiernicki B, Ingold I, et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3341-3355
- [22] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350
- [23] Yu S, Jia J, Zheng J, et al. Recent progress of ferroptosis in lung diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 789517
- [24] Dong H, Qiang Z, Chai D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1. *Aging*, 2020, 12(13): 12943-12959
- [25] Wang Y, Dong Z, Zhang Z, et al. Postconditioning with irisin attenuates lung ischemia/reperfusion injury by suppressing ferroptosis via induction of the Nrf2/HO-1 signal axis. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1-16
- [26] Dong H, Xia Y, Jin S, et al. Nrf2 attenuates ferroptosis-mediated IIR-ALI by modulating TERT and SLC7A11. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1027
- [27] Li Y, Cao Y, Xiao J, et al. 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
- [28] Ma X, Yan W, He N. Lidocaine attenuates hypoxia/reoxygenation-induced inflammation, apoptosis and ferroptosis in lung epithelial cells by regulating the p38 MAPK pathway. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 150
- [29] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810
- [30] Wang YM, Gong FC, Qi X, et al. Mucin 1 inhibits ferroptosis and sensitizes vitamin E to alleviate sepsis-induced acute lung injury through GSK3 β /Keap1-Nrf2-GPX4 pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1-29
- [31] Shimizu J, Murao A, Nofi C, et al. Extracellular CIRP promotes GPX4-Mediated ferroptosis in sepsis. *Front Immunol*, 2022, 13: 903859
- [32] Liu P, Feng Y, Li H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25(1): 10
- [33] Yu J, Shi J, Gong L, et al. Role of Nrf2/ARE pathway in protective effect of electroacupuncture against endotoxic shock-induced acute lung injury in rabbits. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104924
- [34] Zhang Y, Zheng L, Deng H, et al. Electroacupuncture alleviates LPS-induced ARDS through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of ferroptosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 832432
- [35] Li J, Lu K, Sun F, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 96
- [36] Chen X, Qi G, Fang F, et al. Silence of MLK3 alleviates lipopolysaccharide-induced lung epithelial cell injury via inhibiting p53-mediated ferroptosis. *J Mol Histol*, 2022, 53(2): 503-510
- [37] Huang Y, Zhang W, Yu F, et al. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3446-3450
- [38] Li X, Duan L, Yuan S, et al. Ferroptosis inhibitor alleviates radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF- β 1. *J Inflamm*, 2019, 16(1): 11
- [39] Guo XW, Zhang H, Huang JQ, et al. PIEZO1 ion channel mediates ionizing radiation-induced pulmonary endothelial cell ferroptosis via Ca²⁺/Calpain/VE-Cadherin signaling. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 725274
- [40] Liu T, Yang Q, Zheng H, et al. Multifaceted roles of a bioengineered nanoreactor in repressing radiation-induced lung injury. *Biomaterials*, 2021, 277: 121103
- [41] Xuefei Y, Xinyi Z, Qing C, et al. Effects of hyperoxia on mitochondrial homeostasis: are mitochondria the hub for bronchopulmonary dysplasia? *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 642717
- [42] Jia D, Zheng J, Zhou Y, et al. Ferroptosis is involved in hyperoxic lung injury in neonatal rats. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5393-5401
- [43] Guo B, Zuo Z, Di X, et al. Salidroside attenuates HALI via IL-17A-mediated ferroptosis of alveolar epithelial cells by regulating Act1-TRAF6-p38 MAPK pathway. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 183
- [44] Qiu Y, Wan B, Liu G, et al. Nrf2 protects against seawater drowning-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis. *Respir Res*, 2020, 21(1): 232
- [45] 凌新宇. SOX9通过TNFAIP3-ACSL4通路促进海水淹溺性急性肺损伤中肺上皮细胞铁死亡的机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021
- [46] Chen H, Lin X, Yi X, et al. SIRT1-mediated p53 deacetylation inhibits ferroptosis and alleviates heat stress-induced lung epithelial cells injury. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39(1): 977-986
- [47] Lv Y, Du Y, Ma S, et al. Proanthocyanidins attenuates

- ferroptosis against influenza-induced acute lung injury in mice by reducing IFN- γ . [Life Sci](#), 2022, 314: 121279
- [48] Zhou H, Li F, Niu JY, et al. Ferroptosis was involved in the oleic acid-induced acute lung injury in mice. [Sheng Li Xue Bao](#), 2019, 71(5): 689-697
- [49] Zhan P, Lu X, Li Z, et al. Mitoquinone alleviates bleomycin-induced acute lung injury via inhibiting mitochondrial ROS-dependent pulmonary epithelial ferroptosis. [Int Immunopharmacol](#), 2022, 113: 109359
- [50] Yan K, Hou T, Zhu L, et al. PM2.5 inhibits system Xc⁻ activity to induce ferroptosis by activating the AMPK-Beclin1 pathway in acute lung injury. [Ecotoxicol Environ Saf](#), 2022, 245: 114083
- [51] Liu F, Cheng X, Wu S, et al. Nickel oxide nanoparticles induce apoptosis and ferroptosis in airway epithelial cells via ATF3. [Environ Toxicol](#), 2022, 37(5): 1093-1103
- [52] Fan R, Sui J, Dong X, et al. Wedelolactone alleviates acute pancreatitis and associated lung injury via GPX4 mediated suppression of pyroptosis and ferroptosis. [Free Radical Biol Med](#), 2021, 173: 29-40