

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.13.011  
文章编号: 1005-8982 (2022) 13-0063-06

综述

## 铁死亡在急性呼吸窘迫综合征 作用机制中的研究进展\*

冯帮海<sup>1</sup>, 梅鸿<sup>2</sup>, 覃松<sup>2</sup>, 陈淼<sup>2</sup>

(1. 遵义市中医院 重症医学科, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医学院附属医院  
重症医学科二病区, 贵州 遵义 563000)

**摘要:** 铁死亡是一种由铁介导的磷脂过氧化与氧化应激驱动, 与细胞凋亡、自噬和坏死有明显区别的新型程序性细胞死亡方式。其主要特征是二价铁离子介导的芬顿反应导致胞膜脂质过氧化, 以及胱氨酸/谷氨酸反向转运体障碍引起的谷胱甘肽过氧化物酶 4 失活。目前研究发现, 铁死亡与急性呼吸窘迫综合征的病理生理密切相关。该文综述铁死亡及其在急性呼吸窘迫综合征作用机制中的研究进展, 以引起研究者对铁死亡在急性呼吸窘迫综合征中作用的关注。

**关键词:** 铁死亡; 急性呼吸窘迫综合征; 脂质过氧化; 急性肺损伤; 氧化应激

**中图分类号:** R563

**文献标识码:** A

## Research progress on the mechanism of ferroptosis in acute respiratory distress syndrome\*

Bang-hai Feng<sup>1</sup>, Hong Mei<sup>2</sup>, Song Qin<sup>2</sup>, Miao Chen<sup>2</sup>

[1. Department of Critical Care Medicine, Zunyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zunyi, Guizhou, 563000, China; 2. Department of Critical Care Medicine (The Second Ward), Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou, 563000, China]

**Abstract:** Ferroptosis is a new type of programmed cell death that is driven by iron-mediated phospholipid peroxidation and oxidative stress, which is distinct from apoptosis, autophagy, and necrosis. Its main feature is ferric iron-mediated Fenton reaction leading to membrane lipid peroxidation and cystine / glutamate antiporter (System Xc-) disorder-induced glutathione peroxidase 4 (GPX4) inactivated. The current studies have found that ferroptosis is closely related to the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome (ARDS). This article reviews the research progress of ferroptosis and its role in ARDS to draw researchers' attention to the role of ferroptosis in ARDS.

**Keywords:** ferroptosis; acute respiratory distress syndrome; lipid peroxidation; acute lung injury; oxidative stress

铁死亡由 DIXON<sup>[1]</sup>于 2012 年首次命名, 是一种程序性细胞死亡方式, 其特征是铁依赖的脂质过氧化物蓄积。形态学上表现为线粒体缩小、线粒体嵴减少或消失, 以及线粒体膜密度增加; 生化

方面表现为胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (cystine / glutamate antiporter system, system Xc<sup>-</sup>) 功能障碍致谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失活<sup>[1-2]</sup>。现有研

收稿日期: 2022-03-09

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81960362)

[通信作者] 陈淼, E-mail: chenmiao64@163.com

究表明,铁死亡受多种基因调控,影响铁稳态、脂质过氧化及氨基酸代谢,与急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化等肺部疾病密切相关<sup>[3]</sup>。ARDS是由肺泡毛细血管通透性改变引起肺水肿和肺不张,以顽固性低氧血症和肺炎细胞浸润为特征<sup>[4]</sup>。重症监护病房中ARDS的患病率为10.4%,病死率高达35%~46%<sup>[5]</sup>。目前,ARDS的治疗以保护性机械通气和液体管理为基础,仍缺乏有效的药物治疗<sup>[4, 6]</sup>。近年来,铁死亡在ARDS中的作用逐渐显现,本文就铁死亡及其在ARDS中的研究进展进行综述,以引起研究者对铁死亡在ARDS中作用的关注。

## 1 铁死亡的调控机制

铁死亡调控机制错综复杂,其发生发展主要涉及铁稳态、脂质过氧化代谢以及氨基酸抗氧化系统失衡等机制。当细胞内铁代谢失衡时,铁( $\text{Fe}^{2+}$ )可通过芬顿反应产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),直接与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)结合导致脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)大量蓄积,诱发铁死亡<sup>[7]</sup>。而位于细胞膜上的system  $\text{Xc}^-$ 参与GSH的合成,GPX4以GSH为底物可将LPO醇化,这一代谢过程可防止LPO蓄积,阻止铁死亡的发生<sup>[8]</sup>。因此,铁死亡可以被看作是GPX4清除LPO能力不足和/或脂质过氧化反应过强导致LPO致死性蓄积,诱发的细胞死亡。

### 1.1 铁稳态与铁死亡

铁作为重要微量元素之一,其吸收和释放被一系列铁调节蛋白(iron regulatory protein, IRP)调控。胞外的 $\text{Fe}^{3+}$ 与转铁蛋白(Transferrin, TF)结合并通过转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)进入胞质,以铁蛋白(Ferritin, FT)的形式储存,少数 $\text{Fe}^{2+}$ 储存在不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中。 $\text{Fe}^{2+}$ 通过芬顿反应生羟自由基,与胞膜上PUFA结合生成LPO,诱发细胞死亡。核受体共激活因子4可将TF转运至溶酶体通过自噬性降解释放 $\text{Fe}^{2+}$ ,该过程为铁自噬,在铁回收和释放的过程中尤为重要<sup>[9]</sup>。铁自噬可促进 $\text{Fe}^{2+}$ 的释放,加重LPO的堆积,诱导细胞死亡。此外,IRP-1/2可感知LIP中 $\text{Fe}^{2+}$ ,并通

过调控TF、FT等蛋白的稳定性来调节细胞内铁的摄入、存储和释放,以维持细胞内铁代谢的稳定状态<sup>[10]</sup>。研究显示,核因子E2相关因子2(nuclear erythroid 2-related factor 2, NRF2)、过氧化物还原酶-6、热休克蛋白 $\beta$ -1等蛋白也参与了铁稳态的调节过程<sup>[3]</sup>。以上研究表明,铁稳态的调控过程可能是干预铁死亡的潜在切入点。

### 1.2 脂质过氧化和铁死亡

铁死亡最显著的特征之一是脂质过氧化物蓄积介导的质膜损伤。脂质代谢组学显示,长链脂酰辅酶A合成酶4(long chain acyl-coenzyme A synthetase 4, ACSL4)和溶血磷脂胆碱酰基转移3(lysophosphatidylcholine acetyl transferase 3, LPCAT3)在调控脂质过氧化中发挥关键作用<sup>[11-12]</sup>。ACSL4可催化乙酰辅酶A和PUFAs如花生四烯酸(Arachidonyl, AA)、肾上腺酸(Adrenoyl, AdA)结合生成AA-辅酶A和AdA-辅酶A,在LPCAT3作用下,被酯化为磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine, PE)形成AA-PE和AdA-PE,在脂肪氧合酶的作用下生成LPO<sup>[12]</sup>。LPO最终被代谢成毒性醛类物质4-羟基壬烯醛和丙二醛(Malondialdehyde, MDA),造成细胞膜、质膜不可逆损伤,导致细胞死亡<sup>[12]</sup>。因此,ACSL4和LPCAT3的高表达被认为是铁死亡的重要标志之一。值得注意的是,DOLL<sup>[13]</sup>和BERSUKER<sup>[14]</sup>等命名了一种铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1),FSP1利用NAD(P)H催化辅酶Q10来促进亲脂性自由基的表达,在GPX4含量不足的情况下抑制胞膜脂质过氧化级联反应,阻止铁死亡的发生。此外,新型铁死亡诱导剂FIN56可通过甲羟戊酸途径失活GPX4并抑制亲脂性抗氧化剂的合成,促进铁死亡<sup>[15]</sup>。有趣的是,脂滴的自噬性降解可促进铁死亡激活剂RSL3诱导的肝细胞铁死亡,而通过促进脂质的存储或抑制脂滴的降解可防止RSL3诱导的LPO与铁死亡,这表明,脂滴可能在铁死亡过程中发挥抗氧化作用<sup>[16]</sup>。以上研究表明,铁死亡可以通过调节与PUFA膜磷脂生物合成有关的酶来调控。

### 1.3 氨基酸代谢与铁死亡

铁死亡的另一个显著特征是GPX4生成不足或失活导致LPO不能有效降解。System  $\text{Xc}^-$ 被溶质载体家族7A11/3A2(solute carrier 7A11/3A2, SLC7A11/

SLC3A2)调控。细胞利用 system Xc<sup>-</sup>以 1 : 1 的比例将胱氨酸与谷氨酸转运至胞内, 生成由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸氨基酸残基组成的 GSH, 并以还原型和氧化型的形式存在。GSH 作为体内重要的抗氧化剂, 不仅可以清除 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等自由基, 维持胞内自由基的平衡, 还作为 GPX4 的辅因子以维持 GPX4 的活性, 协同 GPX4 以拮抗 LPO 的蓄积。当 system Xc<sup>-</sup> 活性被抑制时, GSH 合成不足抑制 GPX4 活性, 显著降低细胞的抗脂质过氧化能力, 诱发铁死亡<sup>[17]</sup>。因此, GSH 耗竭或 GPX4 失活认为是铁死亡的标志。现有研究表明, 铁死亡激活剂 Erastin 可直接抑制 system Xc<sup>-</sup> 活性导致 GSH 合成不足, GPX4 失活<sup>[18]</sup>, 而另一种铁死亡激活剂 RSL3 则直接促使 GPX4 失活<sup>[17]</sup>。以上结果表明, 直接或间接抑制 GPX4, 均会导致 LPO 蓄积, 且不能被有效清除, 促进铁死亡的发生。值得注意的是, 在细胞内谷氨酰胺可转化为谷氨酸, 高剂量的谷氨酰胺不能诱发铁死亡, 但是谷氨酰胺与胱氨酸剥夺相结合时可显著诱导细胞铁死亡; 而当谷氨酰胺不足或代谢障碍时, 胱氨酸剥夺并不能有效触发铁死亡, 推测其机制可能是谷氨酰胺代谢产物  $\alpha$ -酮戊二酸参与了铁死亡的调节<sup>[19]</sup>。这表明谷氨酰胺在铁死亡中发挥作用。以上研究表明, system Xc<sup>-</sup> 和 GPX4 可以作为铁死亡重要的干预靶点。

## 2 铁死亡与 ARDS

ARDS 的临床表现为肺水肿和/肺不张、顽固性低氧血症和呼吸窘迫, 病理改变为肺泡毛细血管通透性改变、肺泡内皮及上皮细胞损伤和炎症细胞弥漫性浸润, 常由肺内因素 (肺炎、误吸、肺挫伤等) 和肺外因素 (脓毒症、胰腺炎、手术等) 引起。目前, ARDS 发病机制尚未阐明, 认为与炎症、凝血、氧化应激等有关, 尚无有效的靶向干预措施。自铁死亡概念提出以来, 其在肿瘤、神经退行性疾病、急性肾损伤等疾病中已被广泛研究。而越来越多的证据表明, 铁死亡与 ARDS 的发生、发展密切相关, 已在 ARDS 的动物模型或细胞模型中得到验证<sup>[20-21]</sup>。

### 2.1 铁死亡与脂多糖介导的 ARDS

脓毒症所致 ARDS 本质上是由于炎症反应失控引起的肺组织急性病理损伤, 进展快, 预后差。

ARDS 通常发生在脓毒症的早期阶段, 目前尚无有效的预防及治疗措施。脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 ARDS 动物或细胞模型以模拟脓毒症已被广泛采纳。研究发现, LPS 干预人支气管上皮细胞系 BEAS-2B 后, 铁死亡标志物 SLC7A11、GPX4 表达下调, MDA 和总铁水平呈剂量依赖性升高, 而 FSP1 可显著抑制上述改变, 提示铁死亡在 LPS 诱导的 ARDS 发病机制中起着关键作用<sup>[20]</sup>。多项研究<sup>[21-24]</sup> 通过静脉注射或气管内滴入 LPS 复制的 ARDS 模型也得出了相似结论, 表明铁死亡可能通过 NRF2/ARE 信号通路调控 LPS 诱导的 ARDS。此外, NRF2 沉默可显著抑制 GPX4 的表达, 加重 LPS 诱导的 ARDS 小鼠肺损伤<sup>[25]</sup>。另外, 抑制 MAPK/ERK 信号通路可通过调控铁代谢及 GPX4 活力来减少铁死亡, 防止 LPS 诱导的 ARDS 的进展减轻肺损伤<sup>[26]</sup>。以上结果表明, GPX4 是调控铁死亡的重要因素, NRF2 可能在 LPS 诱导的 ARDS 中发挥核心作用。

### 2.2 铁死亡与缺血再灌注介导的 ARDS

肠缺血再灌注 (schemia-reperfusion, I/R) 损伤常由严重创伤、重度烧伤、脓毒症休克、肠梗阻、心脏手术等引起。当发生肠 I/R 损伤时, 肠黏膜屏障破坏, 肠道细菌和毒素移位, 致大量细胞因子和炎症介质释放入血, 诱发炎症级联反应和远隔器官损伤, 在多器官功能障碍综合征的发生发展中起着关键作用<sup>[27]</sup>。肺是最早受到影响和最脆弱的器官, 被称为肠 I/R 诱导的 ARDS。到目前为止, 肠 I/R 所致 ARDS 的发病机制尚未完全阐明。在各种缺血性损伤模型中, 细胞凋亡被认为是主要的调控细胞死亡方式。然而, 有研究<sup>[28]</sup> 发现, 铁死亡是缺血性损伤的主要驱动因素。在肠 I/R 损伤诱导的 ARDS 的体内外模型中, 肺泡 II 型上皮细胞发生了铁死亡, FSP1 可显著改善肠 I/R 所致的肺损伤<sup>[27, 29]</sup>。部分研究发现, NRF2 可通过促进血红素氧合酶 1 (HO-1) 和 SLC7A11 的表达抑制铁死亡, 减轻肠 I/R 诱导的 ARDS<sup>[29-31]</sup>。进一步的研究表明, 抑癌蛋白 P53 可通过 NRF2/HIF-1 $\alpha$ /TF 信号通路调控铁死亡, 抑制肠 I/R 诱导的 ARDS<sup>[27]</sup>。此外, NRF2 可促进信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 的磷酸化调控 SLC7A11 的表达抑制铁死亡, 减轻肠 I/R 诱导的 ARDS<sup>[32]</sup>。以上研究显示, NRF2 可能是肠 I/R

诱导 ARDS 的关键调节因子, NRF2/HO-1/SLC7A11 信号通路可能在肠 I/R 诱导的 ARDS 中起核心作用。此外, 在肺 I/R 损伤诱导的 ARDS 模型中, 铁死亡抑制剂 LIP-1 和 ACSL4 抑制剂罗格列酮可通过调控 GPX4 的活力抑制铁死亡, 阻止肺 I/R 损伤的进一步加重。另外, H<sub>2</sub>S 可抑制 mTOR 信号通路表达调控铁自噬及 GPX4 活力减轻盲肠结肠诱导的 ARDS<sup>[33]</sup>。

### 2.3 铁死亡与高氧性急性肺损伤

氧疗作为抢救低氧血症和呼吸衰竭、维持组织氧合的重要手段, 在临床上不可或缺。但长时间吸入高氧 (> 95% 的氧气) 可导致高氧性急性肺损伤。高氧性急性肺损伤既是 ARDS 的原因之一, 又是高氧性机械通气治疗 ARDS 的结果<sup>[34]</sup>。目前研究认为, 高氧促进 ROS 产生并放大氧化应激级联反应, 是引起高氧性急性肺损伤或 ARDS 的核心因素<sup>[35]</sup>。在高氧性急性肺损伤的新生大鼠动物模型中<sup>[36]</sup>, 可发现明显的铁蓄积, 且 GPX4、GSH、SLC7A11 等活性被显著抑制, 说明铁死亡在高氧性急性肺损伤的发生发展中起重要作用, 预防铁死亡, 可能阻止高氧性急性肺损伤或 ARDS 的进展。

### 2.4 铁死亡与其他模型介导的 ARDS

静脉注射油酸可导致肺泡毛细血管水肿、通透性增加和肺间质水肿, 是复制 ARDS 动物模型的有效方法之一。在油酸介导的 ARDS 小鼠模型中, 线粒体缩小并线粒体膜破裂、铁超载、GSH 及 GPX4 活力下降<sup>[37]</sup>。这与 LPS、I/R 损伤及高氧介导 ARDS 结论相似, 然而, 具体机制仍不清楚。我国恶性肿瘤的发病率逐年上升, 这也导致了辐射诱发放射性肺损伤 (radiation-induced lung injury, RILI) 的发生。RILI 作为 ARDS 的诱因之一已经引起临床医生的关注。在 RILI 的小鼠模型中, 铁死亡抑制剂 LIP-1 可促进 GPX4 表达并抑制 ROS 的产生从而抑制铁死亡, 减轻炎症反应, 改善 RILI<sup>[38]</sup>。而抑制肺泡上皮细胞的铁死亡可明显减轻 RILI<sup>[39]</sup>。此外, 抑制肺泡上皮细胞铁死亡可有效缓解氧化镍纳米颗粒介导的 ARDS<sup>[40]</sup>。在溺水介导的 ARDS 小鼠模型中, NRF2 激活剂富马酸二甲酯 (dimethyl fumarate, DMF) 可显著抑制 LPO 聚集及 GSH 耗竭, 维持 GPX4 活力, 抑制铁死亡, 发挥肺保护作用<sup>[41]</sup>。ARDS 的发生率在胰腺炎所致多器官功能障碍综合征中高居首位, 是重症急性胰腺炎患者早期病死

的首要原因<sup>[42]</sup>。在急性胰腺炎相关性肺损伤的小鼠 ARDS 模型中, FSP1 在抑制炎症介质的同时通过调控氧化应激的水平及 LPO 的蓄积, 防止铁死亡的发生从而减轻肺组织损伤<sup>[43]</sup>。

## 3 结语

铁死亡主要涉及铁稳态、脂质过氧化及氨基酸代谢等过程, 其本质是上述三方面代谢紊乱及氧化还原稳态的破坏, 以铁超载、LPO 蓄积、GPX4 失活、GSH 耗竭为表现, 线粒体缩小、线粒体嵴减少或消失为特征。铁死亡已在各种 ARDS 动物模型或细胞模型中得到证实, 但其具体机制尚未完全阐明。GPX4、GSH、system Xc<sup>-</sup>、PUAs 可能是治疗 ARDS 的直接干预靶点。抑癌基因 P53、STAT3、SLC7A11、ACSL4 及 NRF2 等基因可能是干预 ARDS 的潜在靶标, NRF2/HO-1/SLC7A11 信号通路可能是治疗 ARDS 的核心环节。虽然当前的研究大多基于动物或细胞模型, 缺乏临床的强力证据, 但这些研究已初步展示了基于铁死亡的治疗方案在 ARDS 中的潜在价值, 并为后续继续深入发掘 ARDS 潜在有效治疗策略提供了新的视角。因此, 阐明铁死亡在 ARDS 进展过程中的作用机制尤为重要。临床研究中, 铁死亡的关键分子能否作为预测 ARDS 严重程度的生物标志物更待进一步研究。针对性更强的特异性铁死亡抑制剂可能成为未来治疗 ARDS 的重点研究方向。

### 参 考 文 献 :

- [1] 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.
- [2] XU T, DING W, JI X Y, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900-4912.
- [3] 成海鹏, 冯丹丹, 岳少杰, 等. 铁死亡中的代谢调控网络及其与肺相关疾病的联系[J]. *生理学报*, 2020, 72(5): 566-574.
- [4] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [5] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [6] FAN E, DEL SORBO L, GOLIGHER E C, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care

- Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9): 1253-1263.
- [7] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [8] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18): e1800311.
- [9] GOODALL M, THORBURN A. Identifying specific receptors for cargo-mediated autophagy[J]. *Cell Res*, 2014, 24(7): 783-784.
- [10] ANDERSON G J, FRAZER D M. Current understanding of iron homeostasis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(Suppl 6): 1559S-1566S.
- [11] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [12] KAGAN V E, MAO G W, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [13] DOLL 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 P, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [15] SHIMADA K, SKOUTA R, KAPLAN A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497-503.
- [16] BAI Y S, MENG L J, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003.
- [17] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [18] SATO M, KUSUMI R, HAMASHIMA S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system  $x_c^-$  and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 968.
- [19] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [20] LIU X, WANG L, XING Q Z, et al. Sevoflurane inhibits ferroptosis: a new mechanism to explain its protective role against lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Life Sci*, 2021, 275: 119391.
- [21] PENG J W, FAN B, BAO C M, et al. JMJD3 deficiency alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting alveolar epithelial ferroptosis in a Nrf2-dependent manner[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 807.
- [22] LIU P F, FENG Y T, LI H W, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 10.
- [23] YU J B, SHI J, GONG L R, et al. Role of Nrf2/ARE pathway in protective effect of electroacupuncture against endotoxin shock-induced acute lung injury in rabbits[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104924.
- [24] LI J C, LU K M, SUN F L, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 96.
- [25] HE R Y, LIU B H, 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.
- [26] WANG X D, ZHANG C H, ZOU N, et al. Lipocalin-2 silencing suppresses inflammation and oxidative stress of acute respiratory distress syndrome by ferroptosis via inhibition of MAPK/ERK pathway in neonatal mice[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 508-520.
- [27] LI Y C, CAO Y M, XIAO J, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2635-2650.
- [28] TONNUS W, LINKERMANN A. The *in vivo* evidence for regulated necrosis[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 128-149.
- [29] DONG H, QIANG Z Z, CHAI D D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 12943-12959.
- [30] MENG Q T, CAO C, WU Y, et al. Ischemic post-conditioning attenuates acute lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in mice: role of Nrf2[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(10): 1087-1104.
- [31] DONG H, XIA Y Y, JIN S L, et al. Nrf2 attenuates ferroptosis-mediated IIR-ALI by modulating TERT and SLC7A11[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1027.
- [32] QIANG Z Z, DONG H, XIA Y Y, et al. Nrf2 and STAT3 alleviates ferroptosis-mediated IIR-ALI by regulating SLC7A11[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5146982.
- [33] LI J H, LI M Y, 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.
- [34] 冯帮海, 刘国跃, 覃松, 等. 自噬在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征作用机制中的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26(2): 242-246.
- [35] DIAS-FREITAS F, METELO-COIMBRA C, RONCON-ALBUQUERQUE R Jr. Molecular mechanisms underlying hyperoxia acute lung injury[J]. *Respir Med*, 2016, 119: 23-28.
- [36] JIA D Y, ZHENG J Y, ZHOU Y Y, et al. Ferroptosis is involved in hyperoxic lung injury in neonatal rats[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5393-5401.

- [37] 周航, 李凤, 牛建一, 等. 铁死亡参与油酸诱导的小鼠急性肺损伤[J]. 生理学报, 2019, 71(5): 689-697.
- [38] LI X, ZHUANG X B, QIAO T K. Role of ferroptosis in the process of acute radiation-induced lung injury in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(2): 240-245.
- [39] LIU T, YANG Q F, ZHENG H P, et al. Multifaceted roles of a bioengineered nanoreactor in repressing radiation-induced lung injury[J]. Biomaterials, 2021, 277: 121103.
- [40] LIU F F, CHENG X, WU S, et al. Nickel oxide nanoparticles induce apoptosis and ferroptosis in airway epithelial cells via ATF3[J]. Environ Toxicol, 2022, 37(5): 1093-1103.
- [41] QIU Y B, WAN B B, LIU G, et al. Nrf2 protects against seawater drowning-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 232.
- [42] ZHOU M T, CHEN C S, CHEN B C, et al. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(17): 2094-2099.
- [43] FAN R, SUI J D, DONG X P, et al. Wedelolactone alleviates acute pancreatitis and associated lung injury via GPX4 mediated suppression of pyroptosis and ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 173: 29-40.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 冯帮海, 梅鸿, 覃松, 等. 铁死亡在急性呼吸窘迫综合征作用机制中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(13): 63-68.

Cite this article as: FENG B H, MEI H, QIN S, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis in acute respiratory distress syndrome[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(13): 63-68.