

杨霞, 宁宗. 铁死亡在呼吸系统疾病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(12): 125-129.
Yang X, Ning Z. Advances in ferroptosis in respiratory diseases [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(12): 125-129.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.12.020

铁死亡在呼吸系统疾病中的研究进展

杨霞, 宁宗*

(广西医科大学第一附属医院急诊科, 南宁 530021)

【摘要】 作为一种新的程序性细胞死亡方式,越来越多的证据表明铁死亡(ferroptosis)借助于铁代谢紊乱、脂质代谢异常等多种作用机制在呼吸系统疾病发生发展过程中发挥重要作用,其作用不容忽视。本文总结了目前铁死亡的作用机制及在呼吸系统疾病发生发展过程中的作用研究概况,以期为进一步研究提供理论基础。

【关键词】 铁死亡;铁;脂质;呼吸系统疾病;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 12-0125-05

Advances in ferroptosis in respiratory diseases

YANG Xia, NING Zong*

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Ferroptosis is a recently discovered type of programmed cell death and accumulating evidence suggests that it plays an important role in respiratory diseases through a variety of mechanisms, such as iron-dependent lipid peroxidation and reactive oxygen species (ROS) production; its role in the occurrence and development of respiratory diseases cannot be ignored. This review summarizes current knowledge of the role and mechanism of ferroptosis in the development and progression of respiratory diseases, and provides a theoretical basis for further research.

【Keywords】 ferroptosis; iron; lipid; respiratory diseases; research progress

作为细胞的一种基本生物学现象,细胞死亡在机体的生存、发展中发挥重要作用。随着研究的进展,坏死和凋亡并不能完全解释细胞死亡所发生的全部现象。铁死亡(ferroptosis)是近年来被定义的一种新型的以铁依赖性脂质过氧化和脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)堆积为特点的非细胞凋亡性的细胞死亡方式^[1]。与常见的细胞死亡形式,如自噬性细胞死亡和坏死性细胞凋亡等相比,铁死亡在形态学特征、生物化学指标及基因水平等方面均存在显著差异。细胞焦亡(pyroptosis)作为一种保守性的机体天然免疫机制,是一种依赖于caspase-1介导,并以伴有早期质膜的破裂及大量促炎症因子的释放为特点的

细胞程序性死亡方式^[2]。自噬性细胞死亡,简称自噬(autophag)是一种由溶酶体介导的细胞程序性死亡方式,其主要的形态学改变为蛋白质的降解和细胞器的隔离与分解^[3]。而铁死亡的则主要表现为线粒体体积变小、密度增加、线粒体嵴消失、细胞质和胞质中脂质活性氧增多等^[4]。作为一种新的程序性细胞死亡方式,铁死亡被证实与肿瘤、神经系统疾病、动脉粥样硬化等多种疾病密切相关,最新研究亦显示铁死亡在呼吸系统疾病中亦发挥至关重要的作用。本文就铁死亡的作用机制及在呼吸系统疾病发生发展过程中的作用研究概况,以期对呼吸系统相关疾病的进一步研究提供新思路。

【基金项目】 2019 年度广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2019KY0146);2019 年广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2019098)。

【作者简介】 杨霞(1983—),女,主治医师,博士,主要从事中毒的基础研究。E-mail:358080924@qq.com

【通信作者】 宁宗,男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事中毒、肺损伤的基础与临床研究。E-mail:gxningzong68@163.com

1 概述

1.1 铁死亡的定义

作为细胞生命的终结,细胞死亡在哺乳动物的生长发育及疾病的发生发展过程中、在维持内环境稳态的过程中均发挥重要的作用。细胞意外死亡和调节性细胞死亡是细胞死亡命名委员会认定的细胞死亡的两种方式,其中,凋亡和坏死是经典的两种细胞死亡形式^[5]。随着研究的进展,上述形式并不能囊括所有的细胞死亡模式。由此,按照细胞死亡的特点细胞焦亡、自噬性细胞死亡、铁死亡等新的死亡模式被接踵提出。其中,作为一种新型的细胞死亡方式,铁死亡被逐步认识。2003 年 Dolma 等^[6]采用高通量筛选技术发现了铁死亡的诱导剂,即 erastin(爱拉斯汀),此化合物有别于凋亡的死亡方式而成为一种新的细胞死亡形式。随着研究的进一步进展,2008 年 Yang 等^[7]发现了与 erastin 所致细胞死亡方式及其相似的两种化合物,即 ras 选择性致死化合物(ras-selective-lethal compound, RSL3)和 RSL5。研究发现细胞焦亡、自噬性细胞死亡等抑制剂并不能抑制上述化合物所诱导的细胞死亡,但铁螯合剂及抗氧化剂却能抑制这种死亡方式,提示上述这种细胞死亡模式与铁及 ROS 密切相关。2012 年 Dixon 等^[8]研究发现 erastin 可以抑制胱氨酸向胞内转入,引起细胞内合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)的原料减少以及磷脂过氧化物酶谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活,从而导致一种新的细胞死亡模式,并最终根据细胞死亡的特点将这种死亡模式命名为铁死亡,即一种以铁依赖性脂质过氧化和脂质活性氧堆积为特点的非细胞凋亡性的细胞死亡方式。2018 年,细胞死亡委员会建议将铁死亡定义为调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)模式中的一种^[9]。

1.2 铁死亡的结构与功能

研究发现与目前已知的其他的细胞死亡模式相比,铁死亡在形态学特征、生物化学指标及遗传学等方面均存在显著不同。首先,形态学特征方面,与凋亡、坏死、自噬等不同,铁死亡时细胞膜是完整的,细胞核的形态不发生任何改变,但胞内线粒体功能明显受损,主要表现为线粒体皱缩,体积变小、膜密度增加、线粒体嵴消失、线粒体外膜破裂等^[1,10];其次,生物化学方面,细胞内合成 GSH 原料

减少、GPX4 失活、细胞质及胞质中脂质 ROS 增多等^[11];再者,遗传学方面,铁死亡的具体作用机制尚不明确,涉及铁代谢、氧化应激、脂质代谢异常等方面,与多基因的异常表达密切相关。其中抑制铁死亡的基因常见的有 SLC7A11,即溶质转运蛋白第 7 家族 11 成员基因(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11,简称 xCT)、GPX4 基因、CISD1 基因,即 CDGSH 铁硫域 1(CDGSH, iron sulfur domain 1)、NFS1 基因,即半胱氨酸脱硫酶(cysteine desulfurase)、NRF2 基因,即核转录因子(nuclear factor erythroid 2-related factor)、HSPB1 基因,即热休克蛋白(heat shock protein 1)等;促进铁死亡的基因有 p53 基因、VDACs 基因,即电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel)、ACSL4 基因,即长链脂酰辅酶 A 合成酶 4(Acyl-CoA synthetase 4)、NCOA4 基因,即核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4)等,在铁死亡过程中发挥重要的作用。

2 铁死亡的作用机制

铁死亡的作用机制目前尚未明确,仍在不断探索中,最新的研究证据提示铁代谢紊乱、脂质代谢异常等因素与铁死亡的发生发展过程密切相关。

2.1 铁代谢紊乱

相关研究显示,铁代谢紊乱是铁死亡的中心环节^[12]。作为机体必需的微量元素之一,铁主要以二价和三价铁离子的形式存在于机体内参与细胞的运输、机体的代谢等活动。正常情况下借助于铜蓝蛋白,体内二价铁离子(Fe^{2+})被氧化为三价铁离子(Fe^{3+}), Fe^{3+} 与细胞外转铁蛋白形成复合物被转运至胞内,继而在铁还原酶前列腺六次跨膜蛋白 3 作用下还原为 Fe^{2+} ,而后存储于胞质内铁蛋白中或借助于膜上铁转运蛋白泵出,参与机体内铁再循环,维持铁稳态。当机体内铁稳态被打破时,细胞内铁储存减少,过量 Fe^{2+} 则通过芬顿化学反应及 Haber-Weiss 反应催化 ROS 生成,引起胞质内 ROS 聚集,从而诱导铁死亡的发生^[13]。苏欣等^[14]通过制备铁缺乏的大鼠动物模型来研究铁缺乏所致氧化应激与铁死亡的关系,结果发现在生命早期有效控制铁的摄入量造成铁缺乏,从而引起大鼠成年期铁负荷,导致铁死亡的发生。

2.2 脂质代谢异常

氧化应激是指各种有害因素所致机体处于过

氧化状态,出现氧化与抗氧化系统的失衡。研究发现诱发铁死亡的直接原因之一是脂质 ROS 形成与堆积^[15]。首先,脂质膜上的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids,PUFAs)在酶促或非酶促的氧化反应作用下形成脂质 ROS。当机体出现铁负荷过多,此时过剩的游离 Fe2⁺可以作为机体有效的催化剂引发氧化应激反应,导致线粒体、DNA 等损伤^[16]。其次,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 依赖的脂质过氧化及谷胱甘肽 (GSH) 耗竭所致 ROS 在铁死亡发生发展过程中同样起着至关重要的作用^[17]。研究发现作为发现最早的铁死亡抑制剂, Ferrostatin-1 借助于特异性抑制脂质 ROS 的聚集而特异性阻断铁死亡的发生^[8]。陈芳等^[18]采用线粒体细胞色素 bcl 抑制剂阿霉素 A 来干预肾小管上皮细胞的氧化磷酸化过程,发现铁死亡参与急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的过程,予以铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 等干预后,细胞内 ROS 水平显著下降,线粒体损伤明显减轻,结果提示抑制

铁死亡可以有效缓解 AKI 的进程,为 AKI 的治疗提供新的靶点与方向。再者,细胞膜谷氨酸/胱氨酸转运体 (glutamate/cystine antiporter), 即 system Xc- 系统与铁死亡过程中脂质代谢作用密切相关。作为 Xc- 系统抑制剂, 柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine, SAS) 不仅可以抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体, 而且还会影响胱氨酸依赖的 GSH 的合成, 从而导致铁死亡的发生, 这与高玮男等^[19] 研究报道相一致。细胞模型中, 宣文婷等采用凋亡诱导因子 p53 干预小鼠海马神经元细胞来探讨铁死亡过程中谷氨酸兴奋性毒性作用, 结果发现通过调节 Xc- 系统的表达, p53 可以显著抑制铁死亡的过程^[20]。

3 铁死亡的调控

铁死亡主要是细胞内脂质活性氧生成与降解的平衡失调所致, 研究发现铁死亡可以被多种化合物所诱导和抑制, 具体见表 1。

表 1 铁死亡诱导剂及抑制剂分类
Table 1 Classification of inducer and inhibitor of ferroptosis

分类 Classification	作用机制 Mechanisms	代表分子及药物 Representative molecules and drugs
铁死亡诱导剂 Ferroptosis inducer	1. 抑制 XC ⁻ 系统 Inhibition of sytem XC ⁻	爱拉斯汀及其类似物 ^[8] 、抗炎药物柳氮磺胺吡啶 ^[21] 、 肿瘤靶向治疗药物索拉非尼 ^[22] 、p53 ^[23] 、谷氨酸盐 ^[24] 等 Erastin and its analogues ^[8] , Sulfasslazine ^[21] , Sorafenib ^[22] , p53 ^[23] and Glutamate ^[24] , et al
	2. 抑制 GPX4 Inhibition of GPX4	Erastin, RSL3 和功能相关的化合物 ^[25] 、 ML162, altretamine ^[26] 等 Erastin, RSL3 and functional related compounds ^[25] , ML162 and altretamine ^[26] , et al
	3. 甲羟戊酸途径 Mevalonate pathway	FIN56 ^[27] 、他汀类 ^[28] 等 FIN56 ^[27] , Statins ^[28] , et al
	4. GSH 耗竭剂 Glutathione's inhibitor	γ-GCS ^[11] 等, γ-GCS ^[11] et al
	5. 提高 ROS 水平致脂质过氧化剂 Lipid peroxidants induced by increasing ROS level	青蒿素及其衍生物、茛菪酰胺 ^[29] 等 Artemisinin and its derivatives, Piperlongumine ^[29] , et al
铁死亡抑制剂 Ferroptosis inhibitor	1. 抑制铁离子捐赠电子到 O ₂ 形成 ROS Inhibition of iron ion donating electrons to O ₂ to form ROS	铁螯合剂, 如细菌代谢产物去铁胺 (DFO) 等 ^[30] Iron chelating agent such as DFO ^[30] , et al
	2. 脂质 ROS 抑制剂 Lipid ROS inhibitors	抗氧化剂如维生素 E 家族、黄芩素 ^[31] 、 胰岛素增敏剂罗格列酮和吡格列酮 ^[10, 27] 等 Antioxidants such as Vitamin E, Baicaleim ^[31] , Insulin sensitizers such as Rosiglitazone and pioglitazone ^[10, 27] , et al
	3. 抑制 GSH 或 GPX4 降解阻断铁死亡 Inhibition of GSH or GPx4 degradation to block iron death	环己酰亚胺 ^[32] 、糙米提取物 ^[33] 等 Cycloheximide ^[32] , Extraction from brown rice ^[33] , et al
	4. 减少细胞内铁离子及抑制脂质 ROS 来阻断铁死亡 Iron death was blocked by reducing intracellular iron and inhibiting lipid ROS	热休克蛋白 β-1 ^[34] Heat shock protein β-1 ^[34]

4 铁死亡在呼吸系统疾病中的作用

最新研究显示铁代谢紊乱、脂质代谢异常等因素与铁死亡的发生发展过程密切相关,而脂质 ROS 形成与堆积在肺部疾病发病机制中占据重要地位,提示铁死亡可能参与呼吸系统疾病的发生发展过程。因此,调控铁死亡过程将有可能为呼吸系统疾病的临床防治提供新的作用靶点。

4.1 铁死亡与支气管哮喘 (Asthma)

ROS 是氧化应激的主要参与者,而氧化应激是形成哮喘的大多数分子途径和机制的最终结果。Frossi 等^[35]研究发现氧化应激上调 Th2 介导炎症反应,增加哮喘严重程度;此外,哮喘患者外周血嗜酸性粒细胞中 ROS 产生显著高于健康人,且激发后 ROS 生成进一步明显增多。因此,氧化应激与哮喘的发病密切相关。另一方面,诱发铁死亡的直接原因之一是脂质 ROS 形成与堆积,这可能与经典损伤相关分子模式 (DAMP) 有关。Shah 等^[36]研究发现在铁死亡组织中,借助于 F4/80 免疫荧光染色提示可以显著激活巨噬细胞,从而释放促炎物质,引发一系列炎症反应。此外,铁死亡组织中存在过氧化物及花生四烯酸代谢所产生的炎性介质。作为花生四烯酸代谢中关键的脂质过氧化物酶,脂氧合酶 (LOX) 不仅参与机体的炎症和免疫反应,而且还是铁死亡的必备条件,主要是因为 LOX 不仅可以催化 PUFA 氧化成脂质氢过氧化物,脂质氢过氧化物再形成有毒的脂质自由基,继而引起细胞损伤,而且脂质自由基还可以转移 PUFA 附近的质子,引发新一轮的脂质氧化反应并导致更严重的氧化性损害^[37]。而 LOX 亦与哮喘气道炎症和气道重塑密切相关。鉴于此,提示铁死亡可能在哮喘的发病机制中占据重要地位。

4.2 铁死亡与急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)

作为一种临床常见的呼吸系统危重症,ALI 的主要临床特点为呼吸窘迫和进行性低氧血症,其严重阶段表现为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)。主要作用机制为肺泡上皮细胞和肺微血管内皮细胞的凋亡以及肺泡巨噬细胞极化,从而产生大量的活性氧,引发氧化与抗氧化系统的失衡,释放大量炎症因子,致使肺局部的炎症微环境失衡,诱导“炎症因子风暴”,产生一系列炎症反应^[38]。最新研究发现^[39]采用小鼠尾静脉注射油酸的方法制备 ALI 动物模型,结果发现 ALI 组小鼠肺细胞出现线粒体皱缩、变小,

线粒体外膜破裂等病理变化,肺组织可见明显的铁过载、GSH 含量减少、铁蛋白表达水平显著降低等改变,上述结果提示铁死亡参与肺损伤的致病过程,这将为 ALI 的临床治疗提供新的理论依据。

4.3 铁死亡与肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,严重影响人类的健康与生命。研究发现与正常细胞相比,肺癌细胞内 ROS 水平和脂质氧化标志物水平普遍较高,且与机体的免疫功能有关。如前所述,诱发铁死亡的直接原因之一是脂质 ROS 形成与堆积, NADPH 依赖的脂质过氧化及 GSH 耗竭所致 ROS 与铁死亡发生发展过程密切相关。此外, T 淋巴细胞作为一种获得性免疫细胞在肿瘤相关免疫中起着至关重要的作用,谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 可以通过防止过氧化及细胞铁死亡在活化 T 淋巴细胞生存和扩张中扮演重要角色。因此, ROS 代谢通路中相关基因的检测在铁死亡作用机制研究中尤为重要。相关文献报道指出隐丹参酮可以不同程度抑制肿瘤细胞的增殖,影响肿瘤细胞 ROS 代谢通路,但具体作用机制不详。谭国耀等^[40]以体外培养人肺癌 A549 细胞和顺铂耐药株 A549/DDP 细胞为研究对象,给予不同浓度隐丹参酮进行干预,结果发现隐丹参酮可以抑制上述两种细胞的增值,其作用机制与影响细胞铁死亡相关基因的表达密切相关。

5 结语

综上所述,作为一把“双刃剑”,铁死亡在不同的疾病状态下发挥不同的作用。铁死亡在肺部疾病中的作用机制目前仍未阐明,深入研究其发生机制及相关信号通路,努力寻找有效的阻断剂,为肺部疾病的治疗提供新的靶点和方向。

参考文献:

- [1] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285.
- [2] Yuan J, Najafov A, Py BF. Roles of caspases in necrotic cell death [J]. 2016, 167(7): 1693-1704.
- [3] Yu L. Recent progress in autophagy [J]. Cell Res, 2014, 24(1): 1-2.
- [4] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(3): 369-379.
- [5] Conrad M, Angeli JP, Vandenabeele P, et al. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(5): 348-366.
- [6] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of

- genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285–296.
- [7] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-ras-harboring cancer cells [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234–245.
- [8] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [9] Galluzzi L, Vitale L, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486–541.
- [10] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91–98.
- [11] Friedmann AJP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180–1191.
- [12] Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1): 9–17.
- [13] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298–308.
- [14] 苏欣, 梁健, 邱智枫, 等. 生命早期铁缺乏诱发大鼠成年期氧化应激致铁死亡的相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(22): 2693–2697.
- [15] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): E4966–E4975.
- [16] Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(35): 27986–28006.
- [17] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409–422.
- [18] 陈芳, 胡韬韬, 陈丹, 等. 抗霉素诱导肾小管上皮细胞铁死亡的实验研究 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(4): 320–323.
- [19] 高玮男, 张雪双, 孙连坤, 等. SAS 诱导氧化应激时人卵巢癌顺铂敏感细胞与耐药细胞死亡方式的差异 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(4): 690–694.
- [20] 宣文婷, 杨泽勇, 季雅茹, 等. p53 抑制铁死亡抵抗 HT22 细胞谷氨酸神经毒性 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5): 654–660.
- [21] Sleire L, Skeie BS, Netland IA, et al. Drug repurposing: sulfasalazine sensitizes gliomas to gamma knife radiosurgery by blocking cystine uptake through system Xc⁻, leading to glutathione depletion [J]. 2015, 34(49): 5951–5959.
- [22] Louandre C, Marq I, Bouhlal H, et al. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 971–977.
- [23] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 520(7545): 57–62.
- [24] Jiang YN, Yang SW, Zhang X, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in neurological diseases [J]. *Chinese Pharmacol Bulletin*, 2018, 34(2): 166–169.
- [25] Yang WS, Sriramaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1–2): 317–331.
- [26] Weiwer M, Bittker JA, Lewis TA, et al. Development of small-molecule probes that selectively kill cells induced to express mutant RAS [J]. 2012, 22(4): 1822–1826.
- [27] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [J]. *Nat Chem Bio*, 2016, 12(7): 497–503.
- [28] Warner GJ, Berry MJ, Moustafa ME, et al. Inhibition of Selenoprotein synthesis by selenocysteine tRNA super[Ser] Sec lacking isopentenyladenosine [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 28110–28119.
- [29] 张学松, 宋毓飞, 康锦钰, 等. 草茛酰胺导致胃癌细胞铁死亡的作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1280–1283.
- [30] Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, et al. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 274–286.
- [31] Xie Y, Song X, Sun X, et al. Identification of baicalein as a ferroptosis inhibitor by natural product library screening [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 775–780.
- [32] Eling N, Reuter L, Hazin J, et al. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Oncoscience*, 2015, 2(5): 517–532.
- [33] 徐文慧, 李沧海, 姜廷良, 等. 铁死亡通路中药干预机制研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(20): 4019–4026.
- [34] Sun X, Ou Z, Xie M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617–5625.
- [35] Frossi B, De Carli M, Piemonte M, et al. Oxidative microenvironment exerts an opposite regulatory effect on cytokine production by Th1 and Th2 cells [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(1): 58–64.
- [36] Shah R, Shchepinov MS, Pratt DA. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis [J]. *Pratt ACS Cent Sci*, 2018, 28, 4(3): 387–396.
- [37] Singh NK, Rao GN. Emerging role of 12/15-lipoxygenase (ALOX15) in human pathologies [J]. *Prog Lipid Res*, 2019, 73: 28–45.
- [38] 种朋贵, 丁瑜, 高鸿. 七氟醚对单肺通气致肺损伤保护作用研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(4): 82–87.
- [39] Zhou H, Li F, Niu JY, et al. Ferroptosis was involved in the oleic acid-induced acute lung injury in mice [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2019, 71(5): 689–697.
- [40] 谭国耀, 蔡佩衡, 曹霖, 等. 隐丹参酮对肺癌细胞铁死亡相关基因表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(12): 1654–1659.