

乐林芝,马涛,代禹美,等.铁死亡在感染性疾病中的作用研究进展[J].中国比较医学杂志,2024,34(7):175-180.
Yue LZ, Ma T, Dai YM, et al. Research progress on the role of ferroptosis in infectious diseases [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 175-180.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.020

铁死亡在感染性疾病中的作用研究进展

乐林芝,马涛,代禹美,杜文雅,王国富,吴利先*

(大理大学基础医学院微生物与免疫教研室,云南大理 671000)

【摘要】 铁死亡是一种新发现的程序性细胞死亡方式,主要以细胞内铁依赖的脂质过氧化累积为主要特征。目前对铁死亡的研究主要集中在癌症领域,但越来越多的证据表明铁死亡与感染性疾病的发生有关,在新型冠状病毒肺炎、结核病及隐球菌性脑膜炎等疾病中均发现铁死亡参与。本文就铁死亡在感染性疾病中的作用作一综述,以期对铁死亡相关感染性疾病的防治提供新思路。

【关键词】 铁死亡;病毒;细菌;真菌

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2024)07-0175-06

Research progress on the role of ferroptosis in infectious diseases

YUE Linzhi, MA Tao, DAI Yumei, DU Wenya, WANG Guofu, WU Lixian*

(Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, China)

【Abstract】 Ferroptosis is a newly discovered mode of programmed cell death characterized by the accumulation of intracellular iron-dependent lipid peroxidation. Current research has mainly focused on the role of ferroptosis in the field of cancer, but increasing evidence shows that ferroptosis is also related to the occurrence of infectious diseases. Ferroptosis has accordingly been detected in cases of COVID-19, tuberculosis, and cryptococcal meningitis, as well as other diseases. This article reviews the role of ferroptosis in infectious diseases, to provide new ideas for the prevention and treatment of ferroptosis-related infectious diseases.

【Keywords】 ferroptosis; virus; bacteria; fungi

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

感染性疾病是指由病原体侵害或寄生人体所引发的疾病。铁死亡是一种相对较新的调节性细胞死亡,虽然它是癌症、神经系统疾病的热门话题,但它在感染性疾病中的作用被低估^[1]。铁死亡是病原性感染的一种可能结局,被各种病原体以不同的方式操控,促进发病或传播^[2]。铁死亡的发现为感染性疾病的研究和治疗提供了新的思路。本文综述了病原体感染与宿主铁死亡过程相互作用的

研究进展,旨在为铁死亡相关感染性疾病的防治提供依据。

1 铁死亡的概述

2003年,Dolma等^[3]研究发现了一种新的化合物 erastin,它对表达 RAS 的癌细胞具有选择性致死作用,诱导的细胞死亡是非凋亡性的。随后,Yagoda等^[4]发现铁螯合剂可以抑制这种细胞死亡模式,并

[基金项目] 云南省地方本科高校基础研究重点项目(202101BA070001-038,202101A0070196)。

[作者简介] 乐林芝(2000—),女,硕士研究生,研究方向:感染与免疫。E-mail:2963472503@qq.com

[通信作者] 吴利先(1972—),女,博士,教授,研究方向:感染与免疫。E-mail:w_lixian@163.com

发现了另一种可能导致这种细胞死亡模式的化合物 RSL3。2012 年, Dixon 等^[5]等正式提出了“铁死亡”这个专业术语, 定义为一种铁依赖的非凋亡性细胞死亡形式。铁死亡依赖于细胞内铁, 不依赖于其他物质, 在形态、生化和遗传上区别于细胞凋亡、坏死和自噬。

铁死亡是一种活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 依赖性细胞死亡形式, 其主要特征是铁积累和脂质过氧化^[6]。其潜在机制与氨基酸、铁和脂质代谢有关。形态学特征为细胞肿胀, 线粒体变小, 膜密度增高, 嵴减少或消失^[7]。3 个基本特征定义了铁死亡: 脂质过氧化物清除功能障碍、氧化还原活性铁的存在和含有多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 的磷脂的氧化^[6,8-9]。铁死亡的分子基础包括谷氨酸/胱氨酸反转运体、抗氧化系统—谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、铁代谢、不饱和脂肪酸代谢和铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1)—泛醌系统等。当细胞内脂质 ROS 的产生速度超过细胞的解毒能力时, 就会发生铁死亡。当脂质 ROS 通过各种机制产生时, 宿主通过各种抗氧化系统维持体内稳态。GPX4 依赖性系统是第一个发现的抗铁死亡的抗氧化系统, 被认为是经典的、占主导地位的^[10]。GPX4 失活或表达下调会导致脂质 ROS 积累, 引发铁死亡^[11]。因此 GPX4 被认为是铁死亡的核心调控因子。

2 铁死亡在病毒感染性疾病中的作用

铁死亡的过程受一系列细胞代谢途径的调控, 包括抗氧化调节系统、铁稳态、脂质过载及其他相关信号通路。所有的途径都被证明在病毒感染中起着至关重要的作用。许多研究已经证明了病毒如何调节铁死亡来影响复制、传播和致病。关注病毒感染中铁死亡的发生方式, 可能会发现新的治疗靶点。此外, 揭示病毒感染利用铁死亡的发展机制将促进新的抗病毒药物的开发。

2.1 铁死亡在 SARS-CoV-2 感染中的作用

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起, 其爆发和全球传播已对全球公共卫生构成威胁。一些研究报道了 COVID-19 患者的铁死亡特征, 这说明 SARS-CoV-2 感染涉及铁死亡^[12]。Liu 等^[13]认为, COVID-19 的关键致病分子步骤是攻击血红蛋白, 导致卟啉从铁中解离, 并将铁释放到循环中。释放到循环中

的游离铁可能导致铁过载, 导致肺和其他器官的氧化损伤。因此, 我们可以考虑将铁螯合作为治疗 COVID-19 的有益辅助疗法。铁螯合剂可能发挥作用, 不仅可以隔离铁和减轻炎症, 还可以阻止冠状病毒与受体结合, 从而进入宿主细胞^[14]。

在另一项研究中, 感染 SARS-CoV-2 的仓鼠肺组织表现出细胞凋亡和铁死亡增加, 表明 SARS-CoV-2 可能对铁死亡有直接影响^[15]。最近, Han 等^[12]发现 SARS-CoV-2 感染了人类胚胎干细胞衍生的 SAN 样起搏细胞, 并强调了铁死亡是 COVID-19 患者心律失常的潜在机制, 去铁胺 (一种铁螯合剂) 可能是阻断 SARS-CoV-2 感染的候选药物。

Liu 等^[16]研究发现 SARS-CoV-2 编码的辅助蛋白 ORF3a 参与了铁死亡的诱导。SARS-CoV-2 ORF3a 是铁死亡的正调节因子, 它通过 Keap1-NRF2 轴使细胞对铁死亡敏感。SARS-CoV-2 ORF3a 通过募集 Keap1 促进 NRF2 的降解, 从而减弱细胞对氧化应激的抵抗力, 并促进细胞铁死亡。该研究为特异性靶向 ORF3a 抗氧化途径受损的抗病毒药物的开发提供了新的证据, 从而提高 SARS-CoV-2 感染的治疗效果, 减轻不良反应。总之, 靶向铁死亡可以成为治疗 SARS-CoV-2 感染的重要疗法, 为临床管理 COVID-19 提供了新的可能性。

2.2 铁死亡在其他病毒感染性疾病中的作用

除了 SARS-CoV-2 外, 铁死亡在其他病毒感染性疾病中的作用引发了研究者的关注。据报道, 越来越多的病毒引起铁死亡。甲型肝炎病毒 3C 根据其蛋白酶活性诱导人细胞中的铁死亡^[17]。此外, 许多人肠道病毒和冠状病毒通过酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 诱导铁死亡^[18], 小鼠冠状病毒可通过 ACSL1 引发铁死亡^[19]。

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 每年导致 20 万例癌症。最近, Burton 等^[20]研究发现硒代半胱氨酸生物合成激酶 PSTK 是包括伯基特细胞在内的诱导铁死亡的细胞靶点, 可能是因为在 GPX4 生物合成中发挥作用。这些结果突出了铁死亡能够作为预防或治疗特定 EBV 驱动的 B 细胞恶性肿瘤的治疗靶点。新城疫病毒 (Newcastle disease virus, NDV) 可在肿瘤细胞中选择性复制。Kan 等^[21]发现 NDV 诱导的铁死亡通过 p53-SLC7A11-GPX4 途径起作用, 通过释放亚铁和增强芬顿反应促进铁死亡。总的来说, 这些观察结果表明, NDV 可以通过

铁死亡杀死肿瘤细胞,为耐药性癌症的新疗法提供新的见解。此外, Xu 等^[22]发现单纯疱疹病毒 1 型 (Herpes simplex virus type 1, HSV-1) 诱导铁死亡会导致病毒性脑炎。通过铁死亡抑制剂或蛋白酶体抑制剂来抑制铁死亡,可以有效地减轻感染小鼠中 HSV-1 引起的神经损伤和炎症。HSV-1 诱导的铁死亡在病毒发病机制中起着重要作用,抑制铁死亡是一种有前途的免疫策略,以治疗 HSV-1 感染和脑炎。

3 铁死亡在细菌感染性疾病中的作用

细菌感染是对公共卫生的主要全球威胁,并且由于病原菌的快速进化而持续恶化,病原菌可以产生抗生素抗性,形成基质保护性生物膜,并在细胞内条件下存活。目前,抗生素疗法是最常规的临床治疗策略,但生物膜的形成大大削弱了细菌杀菌效果。因此迫切需要找到有效的抗菌靶标,铁死亡相关的细菌感染性疾病疗法显示出极大的潜力。

3.1 铁死亡在结核分枝杆菌感染中的作用

铁死亡是由脂质过氧化反应引起的调节性细胞死亡,是结核分枝杆菌感染后传播的机制之一。结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 是导致结核病的主要病原体之一。结核病 (tuberculosis, TB) 是一种影响肺和全身多处组织的传染病,是一种长期严重危害人类健康的慢性传染病。

谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是一种在预防铁死亡中起关键作用的酶。结核分枝杆菌感染的 GPX4 缺陷型巨噬细胞的死亡增加伴随着脂质过氧化的升高,并受到铁死亡抑制剂 Fer-1 的抑制^[23]。这些发现表明了 GPX4 在结核分枝杆菌诱导的细胞死亡调节中的主要作用,因此 GPX4/GSH 轴可能是结核病患者导向治疗的靶点。Amaral 等^[24]研究也发现,结核分枝杆菌诱导的宿主细胞铁死亡的特征是 GSH 耗竭和 GPX4 抑制。结核分枝杆菌会引发巨噬细胞中的铁死亡,伴随 GPX4 表达降低、铁含量增加和膜脂质过氧化水平升高。该研究中另外的体内实验表明,在急性结核分枝杆菌感染的小鼠中也得到了类似的结果。鉴于这些发现,靶向铁死亡可能是结核病治疗的一个很好选择。

此外, Qiang 等^[25]发现一种由结核分枝杆菌所分泌的效应物蛋白酪氨酸磷酸酶 A (protein tyrosine phosphatase A, PtpA), 通过触发铁死亡,从而促进结

核分枝杆菌的致病性和传播。该研究揭示了 PtpA 进入宿主细胞核诱导宿主铁死亡的详细分子机制。具体而言, PtpA 通过一个保守的 Cys 位点进入宿主细胞核,该位点负责与 RanGDP 相互作用。然后,核 PtpA 直接与 PRMT6 相互作用,增加 H3R2 的不对称二甲基化,从而抑制 GPX4 的表达,最终引起铁死亡诱导的 Mtb 致病性和传播性。总的来说,此研究为病原体诱导的铁死亡的分子机制提供了新见解,表明通过阻断 Mtb PtpA-宿主 PRMT6 界面来靶向 GPX4 依赖性铁死亡的潜在结核病治疗方法。另一项研究表明,血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 是结核分枝杆菌诱导铁死亡的重要调节因子,其调节 ROS 产生并改变结核分枝杆菌感染的巨噬细胞死亡^[26], 这表明 HO-1 是 TB 治疗中的潜在靶点。

3.2 铁死亡在铜绿假单胞菌感染中的作用

需氧革兰氏阴性杆菌铜绿假单胞菌既能感染免疫功能正常宿主,又能感染免疫功能低下的宿主。铁死亡是通过 15-脂氧合酶选择性氧化花生四烯酸-磷脂酰乙醇胺 (arachidonic acid-phosphatidylethanolamines, AA-PE) 而执行的死亡程序。铜绿假单胞菌表达脂氧合酶 (lipoxygenase, pLoxA), 在宿主细胞中将 AA-PE 氧化为 15-氢过氧化物-AA-PE (15-HOO-AA-PE); 并在人的支气管上皮细胞以及持续下呼吸道感染患者的临床分离细胞中驱动铁死亡^[27]。由于铜绿假单胞菌不单独产生 AA-PE, 这种铁死亡被称为偷窃性铁死亡。另一项研究表明,铜绿假单胞菌还利用 pLoxA 产生 15-HOO-AA-PE, 并通过铁死亡增强辐射损伤的肠上皮细胞的死亡^[28]。pLoxA 驱动的铁死亡机制,对铜绿假单胞菌相关的疾病如囊性纤维化和持续性下呼吸道感染,可能是一个潜在的治疗靶点。因此,控制铁死亡可能是控制铜绿假单胞菌感染的可行策略。

3.3 铁死亡在其他细菌感染性疾病中的作用

除了 Mtb 和铜绿假单胞菌外,铁死亡在其他细菌感染性疾病方面的研究越来越多。Dai 等^[29]研究发现 IFP35 通过促进 Nrf2 的泛素化和降解来促进铁死亡,从而加重金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 感染。靶向 IFP35 可能是治疗 SA 引起的感染性疾病的一种有前景的方法。幽门螺杆菌是胃癌 (stomach adenocarcinoma, STAD) 的主要危险因素。Yan 等^[30]确定了一个幽门螺杆菌感染中

与铁死亡相关的基因 SOCS1。细胞因子信号抑制物 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 有可能成为揭示胃癌发病机制的潜在生物标志物。靶向 SOCS1 可能是一种很有希望的抗 STAD 策略。此外,鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是一种高度机会性和医院获得性的病原体,具有高度的抗生素耐药性,对人类健康构成重大威胁,需要及时发现和治疗。在 AB 感染模型中,使用一种新的高通量宿主-微生物双重单细胞 RNA 测序技术 scRandom-seq 观察到 THP-1 源性巨噬细胞的极化和宿主细胞内 AB 诱导的铁死亡,提示铁死亡可能成为抗 AB 感染的新的临床靶点。铁抑素-1 (ferrostatin-1, Fer-1) 对铁死亡的抑制作用可提高细胞活力和抗 AB 感染的能力,表明其具有抗相关感染的潜力^[31]。

细菌性角膜炎 (bacterial keratitis, BK) 是一种流行的感染性角膜疾病,是导致角膜失明的主要原因。引起细菌性角膜炎的细菌种类很多,主要是表皮葡萄球菌、肺炎链球菌等^[32]。Chen 等^[33]以 BK 小鼠为研究对象,证实了 BK 小鼠发生了铁死亡,铁死亡抑制剂 Fer-1 联合左氧氟沙星对 BK 小鼠有积极的治疗作用,包括改善临床表现,减少角膜瘢痕形成、炎症因子和铁死亡。BK 中的铁死亡是由 GPX4/SLC7A11 轴的下调引发的,并且 Fer-1 作用于该轴以减轻 BK 中的炎症和减少角膜瘢痕形成。铁死亡在 BK 的发病机制中起着至关重要的作用。铁死亡为有效治疗 BK 患者的炎症和角膜瘢痕形成提供了一种新的治疗靶点。细胞内细菌存活是引起慢性或复发性感染的主要因素,导致宿主防御和抗生素治疗失败。然而,由于受到抗生素和宿主免疫攻击的保护,细胞内细菌的清除是具有挑战性的。Ma 等^[34]研究发现铁死亡压力有利于巨噬细胞对抗细胞内细菌,因为压力可以通过铁转运蛋白运输从细胞质转移到细胞内含有细菌的液泡。这种机制确保有效抑制细胞内细菌的生长,但对巨噬细胞无害。调节巨噬细胞中的铁死亡活性可能是在感染早期对抗细胞内细菌的有效策略。因此,靶向铁死亡可能是细胞内病原体感染的治疗靶点。

4 铁死亡在真菌感染性疾病中的作用

很少有已发表的研究揭示铁死亡和真菌感染之间的联系,对这一未知领域的进一步探索还需要做更多的工作。Hou 等^[35]研究发现棒曲霉素

(patulin, PAT) 通过自噬-铁死亡途径诱导小鼠急性肾损伤。PAT 是由至少 60 种不同真菌分泌的一种次级代谢产物,例如青霉菌和曲霉菌。PAT 以自噬依赖的方式诱导人肾小管上皮细胞 (human renal tubular epithelial cell, HKC) 的铁死亡,经铁螯合剂去铁胺 (desferrioxamine, DFO) 和 Fer-1 两种特异性铁死亡抑制剂预处理后, HKC 细胞的铁死亡水平明显降低。因此本研究为探索 PAT 导致的急性肾损伤的机制提供了新的视角。此外, Li 等^[36]研究发现布拉氏酵母菌通过抑制铁死亡减轻体外循环术 (cardiopulmonary bypass, CPB) 后诱导的急性肺损伤。急性肺损伤是 CPB 后最常见、最致命的并发症之一。布拉氏酵母菌 CNCM I-745 通过抑制 CPB 后肺组织的铁死亡和上调肠道经典树突状细胞的比例和成熟度,减轻 CPB 所致的肺损伤。该研究表明,布拉氏酵母菌 CNCM I-745 治疗可能是一种有前途的干预策略,可以改善 CPB 后的急性肺损伤。

Teng 等^[37]应用生物信息学方法鉴定镰刀菌性角膜炎中铁死亡的中心基因和途径,发现 *HMOX1*、*CYBB*、*ALOX5* 和 *GPX2* 可能是镰刀菌性角膜炎发病机制中与铁死亡相关的关键基因。该研究解释了铁死亡在镰刀菌角膜炎中的潜在作用,并为该病治疗提供了新的方向。一项回顾性研究提示铁超负荷是肝移植后真菌感染的独立危险因素,移植前控制铁含量可降低真菌感染的风险^[38]。隐球菌性脑膜炎 (cryptococcal meningitis, CM) 是临床上最常见的真菌感染之一,尤其见于免疫缺陷的艾滋病患者。在 CM 患者的脑中发生铁积累和脂质过氧化,并且脑脊液中的铁蛋白水平显著升高^[39]。迄今为止,没有研究直接指出隐球菌感染中铁积累和脂质过氧化的作用。然而,考虑到过量的铁可以诱导脂质过氧化,可以假设铁积累、ROS 积累、铁死亡和隐球菌感染之间可能存在潜在的联系,这需要进一步探索。Ji 等^[40]研究发现,辐射诱导的铁死亡可能有助于肠道损伤。肠道真菌是导致铁死亡的重要因素,其机制可能与 *ACSL4* 表达增加有关。提示 *ACSL4* 可能是治疗放射性肠炎的一个潜在靶点,进一步研究发现特异性 *ACSL4* 抑制剂可能有助于放射性肠炎的治疗。

5 总结与展望

感染性疾病是人类健康面临的重大挑战。虽然目前的治疗方法有很多,但它们往往无法达到预

期的治疗效果。与其他致病性感染中的调节性细胞死亡相比,对铁死亡-病原体相互作用的研究仍然不够深入。此外,病原体调节的铁死亡中涉及机制的一些领域仍然未被充分探索;特定病原体感染需要深入研究,以提供更多的细节,用于在抗病原体药物或疫苗中创建新的治疗策略。我们需要思考如何调节铁死亡的程度,既帮助宿主消灭病原体,又可以最大限度地减少铁死亡引起的对宿主的生理损害。目前,对铁死亡与感染性疾病的研究还处于起步阶段。探讨铁死亡与感染性疾病的相互作用,提出有效的治疗方法,具有重要的价值,这也是今后感染性疾病治疗研究的方向。

参考文献:

- [1] LEI G, ZHUANG L, GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396.
- [2] XIAO L, HUANG H, FAN S, et al. Ferroptosis: a mixed blessing for infectious diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 992734.
- [3] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, 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.
- [4] YAGODA N, VON RECHENBERG M, ZAGANJOR E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864-868.
- [5] 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.
- [6] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [7] VANDEN BERGHE T, LINKERMANN A, JOUAN-LANHOUE T S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 135-147.
- [8] MARTIN-SANCHEZ D, RUIZ-ANDRES O, POVEDA J, et al. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 218-229.
- [9] MAYR L, GRABHERR F, SCHWÄRZLER J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1775.
- [10] 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.
- [11] FRIEDMANN ANGELI J P, 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] HAN Y, ZHU J, YANG L, et al. SARS-CoV-2 infection induces ferroptosis of sinoatrial node pacemaker cells [J]. *Circ Res*, 2022, 130(7): 963-977.
- [13] LIU W, LI H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism [J]. *ChemRxiv*, 2020, 12: 105.
- [14] CHANG R, NG T B, SUN W Z. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(3): 106118.
- [15] BEDNASH J S, KAGAN V E, ENGLERT J A, et al. Syrian hamsters as a model of lung injury with SARS-CoV-2 infection: Pathologic, physiologic, and detailed molecular profiling [J]. *Transl Res*, 2022, 240: 1-16.
- [16] LIU L, DU J, YANG S, et al. SARS-CoV-2 ORF3a sensitizes cells to ferroptosis via Keap1-NRF2 axis [J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102752.
- [17] KOMISSAROV A A, KARASEVA M A, ROSCHINA M P, et al. Individual expression of hepatitis A virus 3C protease induces ferroptosis in human cells *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7906.
- [18] KUNG Y A, CHIANG H J, LI M L, et al. Acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4 is involved in viral replication organelle formation and facilitates virus replication via ferroptosis [J]. *mBio*, 2022, 13(1): e0271721.
- [19] XIA H, ZHANG Z, YOU F. Inhibiting ACSL1-related ferroptosis restrains murine coronavirus infection [J]. *Viruses*, 2021, 13(12): 2383.
- [20] BURTON E M, VOYER J, GEWURZ B E. Epstein-Barr virus latency programs dynamically sensitize B cells to ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(11): e2118300119.
- [21] KAN X, YIN Y, SONG C, et al. Newcastle-disease-virus-induced ferroptosis through nutrient deprivation and ferritinophagy in tumor cells [J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102837.
- [22] XU X Q, XU T, JI W, et al. Herpes simplex virus 1-induced ferroptosis contributes to viral encephalitis [J]. *mBio*, 2023, 14(1): e0237022.
- [23] AMARAL E P, FOREMAN T W, NAMASIVAYAM S, et al. GPX4 regulates cellular necrosis and host resistance in *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(11): e20220504.
- [24] AMARAL E P, COSTA D L, NAMASIVAYAM S, et al. A major role for ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-induced cell death and tissue necrosis [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(3): 556-570.
- [25] QIANG L, ZHANG Y, LEI Z, et al. A mycobacterial effector promotes ferroptosis-dependent pathogenicity and dissemination [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1430.
- [26] MA C, WU X, ZHANG X, et al. Heme oxygenase-1 modulates ferroptosis by fine-tuning levels of intracellular iron and reactive

- oxygen species of macrophages in response to *Bacillus Calmette-Guerin* infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1004148.
- [27] DAR H H, TYURINA Y Y, MIKULSKA-RUMINSKA K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4639–4653.
- [28] DAR H H, EPPERLY M W, TYURIN V A, et al. *P. aeruginosa* augments irradiation injury via 15-lipoxygenase-catalyzed generation of 15-HpETE-PE and induction of theft-ferroptosis [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(4): e156013.
- [29] DAI M, OUYANG W, YU Y, et al. IFP35 aggravates *Staphylococcus aureus* infection by promoting Nrf2-regulated ferroptosis [J]. *J Adv Res*, 2023, 23: S2090–S1232.
- [30] YAN P, CHENG M, WANG L, et al. A ferroptosis-related gene in *Helicobacter pylori* infection, SOCS1, serves as a potential prognostic biomarker and corresponds with tumor immune infiltration in stomach adenocarcinoma; in silico approach [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110263.
- [31] MENG H, ZHANG T, WANG Z, et al. High-throughput host-microbe single-cell RNA sequencing reveals ferroptosis-associated heterogeneity during *Acinetobacter baumannii* infection [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63(18): e202400538.
- [32] OMATSU Y, SHIMIZU Y, HARUKI T, et al. Effect of atopic conditions on development and recurrences of infectious keratitis [J]. *Allergol Int*, 2024, 24: S1323–S8930.
- [33] CHEN Q, WANG L, WEI Y, et al. Ferroptosis as a potential therapeutic target for reducing inflammation and corneal scarring in bacterial keratitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(2): 29.
- [34] MA R, FANG L, CHEN L, et al. Ferroptotic stress promotes macrophages against intracellular bacteria [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2266–2289.
- [35] HOU Y, WANG S, JIANG L, et al. Patulin induces acute kidney injury in mice through autophagy-ferroptosis pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(20): 6213–6223.
- [36] LI J, GAO P F, XU Y X, et al. Probiotic *Saccharomyces boulardii* attenuates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(7): 5003–5013.
- [37] TENG X, XIONG X, SHA X, et al. Identification of hub genes and pathways of ferroptosis in *Fusarium* keratitis by bioinformatics methods [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1103471.
- [38] ALEXANDER J, LIMAYE A P, KO C W, et al. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(12): 1799–1804.
- [39] XU X, LIN D, TU S, et al. Is ferroptosis a future direction in exploring cryptococcal meningitis? [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 598601.
- [40] JI Q, FU S, ZUO H, et al. ACSL4 is essential for radiation-induced intestinal injury by initiating ferroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 332.

[收稿日期]2024-01-19