

铁死亡的发生机制及在脓毒症多器官功能障碍中的作用

刘思齐 杨正飞 江山平

中山大学孙逸仙纪念医院急诊科, 广州 510120

通信作者: 江山平, Email: jiangshp@mail.sysn.edu.cn

基金项目: 广东省自然科学基金 (2021A1515011433)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.11.028

脓毒症是机体对感染诱发的免疫反应失调引起的多器官功能障碍综合征, 住院病死率可达 20%, 严重危害人类健康, 目前尚无有效的治疗手段^[1]。对于脓毒症的发病机制研究主要集中在器官微循环障碍、异常免疫反应导致细胞线粒体功能障碍及诱导细胞死亡等方面^[2-3], 但脓毒症发病的确切机制尚无定论。近年来越来越多研究关注到微量元素代谢失调在脓毒症发病中的作用^[4]。铁死亡是在 2012 年由 Dixon 等^[5]首次提出, 本质是一种细胞内铁过载触发脂质过氧化所引起的一种程序性细胞死亡, 在形态学、生化和遗传学方面都有不同于凋亡、自噬、坏死、焦亡等细胞死亡形式的独特表现。细胞发生铁死亡后具有免疫原性, 可以放大炎症反应造成更多细胞死亡, 最终诱发多器官功能衰竭^[6]。新近研究在肿瘤抑制、改善抗癌药物的心脏毒性及中枢神经系统退行性病变等多方面证明了铁死亡参与其发病^[7-9], 但铁死亡在脓毒症多器官功能障碍方面的研究尚有限。本文拟对近年来国内外铁死亡的分子机制及其在脓毒症多器官功能障碍中可能的作用机制的研究进展做一综述, 以期对脓毒症的诊断、评估、监测与治疗提供新的思路与策略。

1 铁死亡

1.1 铁死亡的发生及调控过程

铁死亡是细胞内铁依赖的致死性磷脂过氧化, 涉及铁超载、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成、磷脂多不饱和脂肪酸增多等机制, 可造成细胞膜完整性缺失、脂质交联干扰细胞膜正常功能及氧化损伤大分子物质及细胞结构, 最终引起细胞死亡^[10]。铁死亡最终是通过磷脂氢过氧化物 (phospholipid hydroperoxides, PLOOH) 堆积导致^[11-12]。调控铁死亡的通路包括依赖谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的传统途径和不依赖 GPX4 的途径。前者为系统 Xc- 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) -GPX4 途径。此途径通过胱氨酸 - 谷氨酸反向转运蛋白摄取胞外的胱氨酸, 在硫氧化蛋白还原酶 1 催化下生成半胱氨酸, 进而合成 GSH, 参与 GPX4 介导的细胞中

PLOOH 的还原, 减轻脂质过氧化。不依赖 GPX4 的途径为铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) - 泛醌系统、角鲨烯系统和二 / 四氢生物喋呤介导的脂质过氧化抑制系统, 主要通过相应的还原反应、捕获内源性自由基等发挥抗氧化作用及抑制脂质过氧化^[10]。

1.2 铁在铁死亡中的作用

铁是驱动细胞内脂质过氧化和铁死亡的重要部分。细胞内过量的铁累积可激活炎症反应及促进脂质过氧化反应, 破坏细胞膜结构、蛋白质及 DNA^[13]。细胞内铁的来源主要有: 细胞外铁通过转铁蛋白与转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TFR) 结合通过内吞作用被转运入胞内或铁蛋白通过铁自噬的方式释放大量铁。而膜铁转运蛋白 (ferroportin, Fpn) 是唯一的铁转出蛋白, 它可以通过减少细胞内铁的含量减轻铁死亡。大量研究证实, 通过调控上述与铁转运相关的蛋白可调控细胞内铁死亡的发生: 敲除 Fpn, 过表达 TFR 可诱导细胞铁死亡^[14-16]; 而 ferrostatin-1 (Fer-1) 可上调 Fpn, 降低细胞内铁含量, 改善脂质过氧化和早期脑损伤^[17]。铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 是转铁蛋白的重要组成成分, 它可通过发挥储铁功能而减少细胞内游离铁, 也可与核受体辅助活化因子 4 (nuclear receptor coactivator4, NCOA4) 结合通过铁自噬的方式降解铁蛋白释放大量铁, 使胞质内 Fe^{2+} 升高进一步激活线粒体膜跨膜蛋白的表达, 将 Fe^{2+} 转运至线粒体, 引起线粒体脂质过氧化和死亡^[18]。研究发现敲除 NCOA4 可减少铁自噬, 使细胞对脂质过氧化及铁死亡更具抵抗力^[19-20]。Tian 等^[21]在帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 大鼠 6-羟多巴胺 (6-Hydroxydopamine, 6-OHDA) 模型中发现敲除大鼠嗜铬细胞瘤来源的 PC-12 细胞中的 FTH1 基因可显著抑制细胞活力, 引起线粒体功能障碍。反之, 过表达 FTH1 基因可以使铁自噬受损, NCOA4 表达下降, 抑制铁死亡。Li 等^[22]进一步研究发现在大鼠 6-OHDA 诱导的 PD 模型中过表达 miR-335 可使 FTH1 表达降低, FTH1 是 miR-335 的直接靶点, miR-335 通过靶向 PD 中的 FTH1 促进铁死亡。

1.3 系统 Xc⁻-GSH-GPX4 途径与脂质过氧化

胱氨酸 / 谷氨酸反向转运体位于细胞膜上, 是由轻链 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和重链 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 组成的二硫键连接的异源二聚体, SLC7A11 是调控其活性的关键成分。在正常情况下, 谷氨酸被移出细胞, 同时胱氨酸转入参与 GSH 的形成, 预防铁死亡^[23]。Erastin、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SAS)、细胞外高浓度谷氨酸、肿瘤抑制因子 p53、BRCA1 相关蛋白 1 (BAP1) 和 RAS 选择性致死性小分子等可通过抑制系统 xc⁻ 的 SLC7A11 亚基减少胱氨酸摄取或抑制系统 xc⁻ 下游的 GPX4 引发细胞铁依赖性氧化损伤及铁死亡^[24-28]。这种氧化损伤可被去铁胺和铁抑素 -1 抑制^[5]。

多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 是细胞膜的组成部分, 由于 PUFA 中较多的双键增加了其对氧化的敏感性, 使其成为 ROS 攻击的主要目标。外源性给予单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA) 可通过与 PUFA 竞争进入磷脂而有效地抑制 Erastin 诱导的铁死亡^[29]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 通过影响细胞膜脂质成分来改变细胞对铁死亡的敏感性。ACSL4 使细胞膜中长链多不饱和 ω 6 脂肪酸增加, 使细胞对铁死亡敏感。进一步实验发现噻唑烷二酮类抗糖尿病药物可抑制 ACSL4 的表达改善铁死亡小鼠模型中的组织死亡^[30]。Yuan 等^[31]发现 ACSL4 介导的 5-羟二十碳四烯酸 (5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE) 的产生导致了铁死亡, 齐留通可抑制 5-HETE 表达继而限制了 ACSL4 过表达诱导的铁死亡。

GSH 对于减轻脂质过氧化非常关键。它作为电子供体向 GPX4 催化的反应提供电子, 将有毒的 PLOOH 还原成无毒的磷脂醇^[32]。GPX4 是一种硒蛋白, 含有硒代半胱氨酸。硒代半胱氨酸的结构类似于半胱氨酸, 不同在于硒取代了硫。硒是哺乳动物生命所必需的。GPX4 对硒代半胱氨酸的利用对不可逆的过度氧化具有出色的抵抗力, 而表达半胱氨酸变异型的细胞对过氧化物诱导的铁死亡高度敏感。硒代半胱氨酸作为催化部分, 保证 GPX4 快速发挥还原作用, 预防铁死亡^[33]。体内硒的含量影响 GPX4 的功能。在缺硒条件下, 重组的 GPX4 催化活性降低 1 000 倍^[34]。Carlson 等^[35]发现 GPX4 对于维持肝细胞存活和正常功能至关重要, 维生素 E 的补充可以保护细胞减少 GPX4 缺乏引起的脂质过氧化损害。

1.4 不依赖 GPX4 的调节途径

目前对于铁死亡的研究主要集中在肿瘤学方面, 发现不同的癌细胞株对 GPX4 抑制剂的敏感性差异很大, 表明可能有其他因素控制着机体对铁死亡的易感性。Bersuke 等^[36]发现 FSP1 是一个强劲的铁死亡抵抗因子, 在细胞质中, 可以

作为一种氧化还原酶, 还原泛醌。泛醌还原生成的泛醇是一种亲脂性自由基捕获抗氧化剂, 阻止脂质过氧化的累积。Doll 等^[37]也证明 FSP1 对 GPX4 缺失引起的铁死亡有保护作用, 这个保护作用是 FSP1 通过泛醌介导的, 泛醇捕获脂质过氧化产生的自由基, FSP1 通过 NAD(P)H 催化泛醌的再生。FSP1-泛醌-NAD(P)H 作为一个独立系统, 与 GSH-GPX4 共同抑制磷脂的脂质过氧化和铁死亡。Brown 等^[38]发现 GTP 环水解酶 1 通过其代谢产物 BH4 和 BH2 来预防铁死亡, 机制可能是作为一种直接捕获自由基的抗氧化剂和参与泛醌的合成。

2 铁死亡在脓毒症多器官功能障碍中的研究进展

2.1 脓毒症的发病机制

脓毒症是机体对感染触发的免疫反应失调导致危及生命的器官功能障碍综合征, 发病机制涉及炎症反应失调、免疫功能障碍、线粒体损伤、凝血障碍、神经内分泌网络异常、内质网应激、自噬等^[39]。脓毒症中致病微生物的重要生物代谢过程有铁的参与, 如某些细菌, 如大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌等的致病性依赖于铁, 铁可以增加细菌的毒力、加速其生长, 从控制感染、限制机体获取铁的角度出发, 机体需要降低血清铁、增加细胞内不稳定铁, 通过胞膜将铁与细菌隔离, 这是机体的一种保护机制。但是细胞内过多的游离铁又会因为强氧化反应加剧炎症反应, 触发细胞死亡^[40-41]。

不同病原体引起的脓毒症的共同发生过程是侵袭性病原体进入机体触发体内的固有免疫应答。巨噬细胞上的模式识别受体识别病原体相关分子模式激活免疫细胞, 释放促炎细胞因子, 引发细胞炎症因子风暴, 过度的炎症反应最终导致机体的免疫抑制^[42-44]。调节性细胞死亡, 如铁死亡, 由炎症反应引起, 而发生铁死亡的细胞释放损伤相关分子模式如高迁移率组蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1) 等而具有免疫原性, 会放大炎症反应和加重脓毒症^[45]。中和抗 HMGB1 抗体可以减轻铁死亡性细胞诱导的巨噬细胞炎症反应, 提示 HMGB1 可以作为限制铁死亡相关炎症反应的治疗靶点^[46]。但是也有一些研究提示, 铁死亡有可能抑制炎症反应, Oh 等^[47]发现 Erastin 可以改善 CLP 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导脓毒性休克小鼠模型的预后, 机制与 Erastin 抑制脂多糖刺激骨髓源性巨噬细胞中的 NF- κ B 信号通路, 从而抑制炎症介质的释放有关。Arbiser 等^[48]用一种神经酰胺类似物 Solenopsin 促进皮肤细胞铁摄入及铁死亡治疗银屑病, 获得了显著疗效, 提示铁死亡可能起到减轻炎症的作用。这些差异提示在不同情况下, 铁死亡机制可能存在抗炎与促炎两种不同结局。如何阐明这些差异的发生条件及利用它对机体产生有益的

影响是未来脓毒症研究的一个新方向。

2.2 脓毒症相关多器官功能障碍综合征

脓毒症后组织损伤和多器官功能障碍综合征的严重程度与铁积累的程度成正比^[49]。细胞内铁超载导致脂质过氧化及铁死亡在相应器官有不同表现,对此近年有大量机制及诊断方法方面的研究与创新。脓毒症性心肌病是脓毒症的一个常见并发症,虽然一定程度上可逆,但却增加脓毒症的病死率。已有研究证明细胞凋亡、自噬、焦亡、坏死参与脓毒症相关的心肌损伤,但确切机制尚无定论^[50]。Li 等^[18]在 LPS 诱导的脓毒症心肌损伤小鼠和 H9c2 肌成纤维细胞中发现铁死亡标志物如前列腺素内过氧化物合酶 2、丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 和脂质 ROS 等,并导致线粒体明显损伤,线粒体的形态改变和发生铁死亡的细胞中线粒体一致。而 Fer-1 和右丙亚胺可减轻线粒体损伤,改善脓毒症小鼠心功能从而提高存活率,这提示铁死亡可能参与脓毒症性心肌病的发病机制。因此,探索与深究脓毒症心肌细胞铁死亡机制有望在未来提出预防和治疗脓毒症性心肌病的新策略。临床研究已经发现右美托咪啶 (Dexmedetomidine, Dex) 可以减轻脓毒症心肌损伤, Wang 等^[51]通过动物实验进一步探讨了作用机制,在 CLP 构建的脓毒症小鼠模型的血清和心肌组织中发现,心肌损伤生物标志物、炎症因子、铁死亡靶向蛋白、炎症因子较对照组显著升高;血红素加氧酶-1 (HO-1)、TFRC、裂解半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3、诱导型一氧化氮合酶和 Gasdermin D 的表达水平,以及铁浓度升高,而 GPX4、超氧化物歧化酶和 GSH 的蛋白表达水平降低。Dex 可以逆转上述变化,并进一步证实 Dex 通过增强 GPX4 降低脓毒症诱导的 HO-1 过度表达和铁浓度。因此,减少铁死亡,可能是减轻脓毒症心肌损伤的重要机制^[51]。

脓症患者中,约有 70% 的患者存在脓毒症相关性脑病,发病机制涉及神经炎症、神经细胞功能和信号改变、微循环受损导致的脑灌注不足、氧化应激和血脑屏障的改变^[52]。Wen 等^[53]在脓毒症大鼠中证实了右侧海马区细胞凋亡率与磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectrum, MRS) 测定的 N-乙酰天冬氨酸/胆碱比值的相关性比与神经元特异性烯醇化酶和 S100- β 的相关性更为密切,表明 MRS 是研究大鼠脓毒症相关性脑损伤的一种无创的、敏感的早期诊断手段。定量磁化率成像已可以精确测量脑组织中的铁分布,临床上用于评估神经系统退行性疾病和炎症性疾病^[54]。此方法有望作为铁死亡的磁性生物标志物反映脓毒症相关性脑病中的铁沉积情况以及易感核团,协助探索其病理生理机制及评估病情严重程度。

脓毒症导致的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 铁水平的升高也是损伤机制之一。铁超载可促进肺泡上皮细胞脂质过氧化、中性粒细胞

的迁移及促进成纤维细胞增殖,加重炎症反应和启动肺纤维化^[55-56]。在 ARDS 动物模型中检测到与铁死亡相关的指标升高 (Fe^{2+} 、ROS、MDA), GSH 降低;而铁死亡抑制剂可以减轻肺损伤,这个研究证明了铁死亡与 ARDS 发病机制可能相关^[57]。NOD 蛋白受体 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体和核因子红系相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 是铁死亡中的关键分子, NLRP3 炎症小体可以促进肺泡上皮细胞炎症和肿胀,导致 ARDS^[58-59]。NLRP3 已被证实是细胞焦亡的关键因子^[60], 铁死亡与细胞焦亡可能存在交互作用,共同参与 ARDS 发病机制。NRF2 可以通过调控 SLC7A11 和 HO-1 的表达来减轻 ARDS^[58]。上调 NRF2 的表达也可降低促炎细胞因子的水平,抑制铁死亡从而减轻 ARDS^[61]。Yang 等^[62]在人类支气管上皮细胞系 BEAS-2B 中用 LPS 和 Fer-1 处理后,检测细胞活力及 MDA、4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE)、铁水平以及 SLC7A11、GPX4 蛋白水平,并在体内实验中观察 LPS 诱导脓毒症相关肺损伤的小鼠模型中肺组织的铁死亡水平。该研究发现 LPS 处理可下调 BEAS-2B 细胞的活力及下调铁中毒标志物 SLC7A11 和 GPX4 水平,增加 MDA、4-HNE 和总铁水平,且呈剂量依赖性;而加用 Fer-1 处理后阻断 LPS 处理效应。综上所述,调控铁死亡有望成为脓毒症所致 ARDS 的治疗靶点。

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 在脓毒症早期即可出现,在脓毒性休克患者中发病率占大约 60%, 尤其增加脓毒症相关死亡风险及进展为慢性肾脏疾病的风险^[63-64]。ROS 诱导的急性肾损伤被认为是诱发或加重 AKI 中最关键的机制^[65]。铁死亡目前被认为在 AKI 中是一个很重要的治疗靶点^[66]。Friedmann 等^[67]通过对 GPX4 缺陷小鼠的研究发现这些小鼠两周内死于大量的肾小管坏死和急性肾功能不全,而清除脂质过氧化产物可使它们存活时间延长 35%。脂钙蛋白-2 (lipocalin-2, Lcn-2) 可以通过与血清中铁结合,造成病原体无法利用铁从而减轻脓毒症损害。Mertens 等^[68]发现肾小管上皮细胞无铁的 Lcn-2 与肾脏的损伤相关,肾巨噬细胞释放的含铁的 Lcn-2 增加与肾功能恢复有关。

铁死亡可能也参与了脓毒症继发的急性胃肠功能障碍。铁超载的地中海贫血小鼠脓毒症表现较重的主要原因是铁诱导的肠黏膜损伤导致血清中脂多糖和 (1,3)- β -D-葡聚糖的增加,铁离子对脂多糖和 (1,3)- β -D-葡聚糖激活的炎症反应有扩增作用^[68]。此外,脓毒症诱导的免疫抑制常被认为是脓毒症后期治疗困难的原因之一。最近研究认为髓系来源的抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 因为其免疫抑制特性在脓毒症中起推动作用^[69]。纳米氧化铁 (Ferumoxytol, FMT) 是 FDA 批准的补铁剂, Xue 等^[70]证明 FMT 通过降低精氨酸酶-1 和 ROS 的产生来降低 MDSC 的免疫抑制功能,提示 FMT 可以减轻脓毒

症中后期的免疫抑制。

3 针对铁死亡的靶向干预进展

在脓毒症及脓毒症多器官功能障碍的铁死亡干预方面,除了常见的铁螯合剂和抑制剂外,越来越多的研究致力于对铁死亡相关基因的研究,以寻找潜在的诊断和治疗靶点。Dai 等^[71]通过 Gene Expression Omnibus 数据库及加权基因共表达网络分析发现了 LPIN1 有望成为预测脓毒症患者生存率的可靠生物标志物。Chen 等^[72]发现铁死亡相关基因 Hmox1、Slc3a2、Jun 和 Zfp36 与脓毒症肝衰竭显著相关,有可能为该病的诊治提供靶点。

4 结论

本文从铁死亡的发生机制和主要调控途径及其在脓毒症相关器官损伤中的作用机制等方面综述了近年来相关研究成果。铁死亡研究在肿瘤学、神经系统疾病的发病机制方面已经有了丰硕成果;但其在脓毒症相关研究领域,有很多问题亟待解决。首先,脓毒症时铁的异常代谢在脓毒症早期可能是机体进化的一个保护机制——可减少病原体的毒性,但弊端则是触发与加重机体的脂质过氧化和级联炎症反应。其次,脓毒症目前缺乏可靠的指标用以诊断与评估预后,而铁与铁死亡相关的生物标志物是一个非常前景的方向。第三,铁相关的纳米诊断技术已在早期诊断脓毒症方面表现出了巨大潜力,与传统的血培养方法相比其诊断时间可缩短到 1.5 h 以内,且因为其强光动力效应,可实现体外血液消毒^[73],为治疗脓毒症提供了新方法新思路。最后,精准调控铁死亡的效应分子机制有望成为治疗脓毒症多器官功能障碍的新策略与新靶点。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhao Y, Pu MJ, Zhang JW, et al. Recent advancements of nanomaterial-based therapeutic strategies toward Sepsis: bacterial eradication, anti-inflammation, and immunomodulation[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(24): 10726-10747. DOI:10.1039/d1nr02706a.
- [2] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 23-31. DOI:10.1172/JCI82224.
- [3] Qiu P, Zhou J, Zhang J, et al. Exosome: the regulator of the immune system in sepsis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 671164. DOI:10.3389/fphar.2021.671164.
- [4] Weis S, Carlos AR, Moita MR, et al. Metabolic adaptation establishes disease tolerance to sepsis[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1263-1275.e14. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.031.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI:10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [6] 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. DOI:10.1681/ASN.2015121376.
- [7] Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9): 132747. DOI:10.1172/jci.insight.132747.
- [8] Gao MH, Yi JM, Zhu JJ, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363.e3. DOI:10.1016/j.molcel.2018.10.042.
- [9] Wei SS, Bi JB, Yang LF, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with Sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e173. DOI:10.1002/ctm2.173.
- [10] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. DOI:10.1038/s41580-020-00324-8.
- [11] Wenzel SE, Tyurina YY, Zhao JM, et al. PEBP1 warden ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals[J]. *Cell*, 2017, 171(3): 628-641.e26. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.044.
- [12] Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death Nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [13] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49. DOI:10.1038/s41392-020-00428-9.
- [14] Geng N, Shi BJ, Li SL, et al. Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3826-3836. DOI:10.26355/eurrev_201806_15267.
- [15] Lu YX, Yang Q, Su YB, et al. MYCN mediates TFRC-dependent ferroptosis and reveals vulnerabilities in neuroblastoma[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 511. DOI:10.1038/s41419-021-03790-w.
- [16] Xiong QH, Li X, Li WJ, et al. WDR45 mutation impairs the autophagic degradation of transferrin receptor and promotes ferroptosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 645831. DOI:10.3389/fmolb.2021.645831.
- [17] Li YC, Liu Y, Wu P, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates early brain injury after subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo via reduction of lipid peroxidation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(2): 263-278. DOI:10.1007/s10571-020-00850-1.
- [18] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in Sepsis-induced cardiac injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 303-318. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.009.
- [19] Tifoun N, de Las Heras JM, Guillaume A, et al. Insights into the roles of the sideroflexins/SLC56 family in iron homeostasis and iron-sulfur biogenesis[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 103. DOI:10.3390/

- biomedicines9020103.
- [20] Gryzik M, Asperti M, Denardo A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy promotes ferroptosis induced by erastin, but not by RSL3 in HeLa cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(2): 118913. DOI:10.1016/j.bbamcr.2020.118913.
- [21] Tian Y, Lu J, Hao XQ, et al. FTH1 inhibits ferroptosis through ferritinophagy in the 6-OHDA model of Parkinson's disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1796-1812. DOI:10.1007/s13311-020-00929-z.
- [22] Li XR, Si WW, Li Z, et al. miR 335 promotes ferroptosis by targeting ferritin heavy chain 1 in in vivo and in vitro models of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4): 61. DOI:10.3892/ijmm.2021.4894.
- [23] Liu MR, Zhu WT, Pei DS. System Xc-: a key regulatory target of ferroptosis in cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1123-1131. DOI:10.1007/s10637-021-01070-0.
- [24] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296. DOI:10.1038/s41571-020-00462-0.
- [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. DOI:10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [26] Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62. DOI:10.1038/nature14344.
- [27] Zhang YL, Koppula P, Gan BY. Regulation of H2A ubiquitination and SLC7A11 expression by BAP1 and PRC1[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(8): 773-783. DOI:10.1080/15384101.2019.1597506.
- [28] Zhang YL, Shi JJ, Liu XG, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-1192. DOI:10.1038/s41556-018-0178-0.
- [29] Magtanong L, Ko PJ, To M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432.e9. DOI:10.1016/j.chembiol.2018.11.016.
- [30] 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. DOI:10.1038/nchembio.2239.
- [31] Yuan H, Li XM, Zhang XY, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1338-1343. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.08.124.
- [32] Forcina GC, Dixon SJ. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18): e1800311. DOI:10.1002/pmic.201800311.
- [33] 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.e21. DOI:10.1016/j.cell.2017.11.048.
- [34] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5): 3289-3303. DOI:10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
- [35] Carlson BA, Tobe R, Yefremova E, et al. Glutathione peroxidase 4 and vitamin E cooperatively prevent hepatocellular degeneration[J]. *Redox Biol*, 2016, 9: 22-31. DOI:10.1016/j.redox.2016.05.003.
- [36] Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692. DOI:10.1038/s41586-019-1705-2.
- [37] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698. DOI:10.1038/s41586-019-1707-0.
- [38] Brown CW, Amante JJ, Chhoy P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export[J]. *Dev Cell*, 2019, 51(5): 575-586.e4. DOI:10.1016/j.devcel.2019.10.007.
- [39] Huang M, Cai SL, Su JQ. The pathogenesis of Sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376. DOI:10.3390/ijms20215376.
- [40] Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 500-510. DOI:10.1038/nri3863.
- [41] Aron AT, Heffern MC, Lonergan ZR, et al. In vivo bioluminescence imaging of labile iron accumulation in a murine model of *Acinetobacter baumannii* infection[J]. *PNAS*, 2017, 114(48): 12669-12674. DOI:10.1073/pnas.1708747114.
- [42] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.022.
- [43] D'Elia RV, Harrison K, Oyston PC, et al. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(3): 319-327. DOI:10.1128/CVI.00636-12.
- [44] Raymond SL, Holden DC, Mira JC, et al. Microbial recognition and danger signals in Sepsis and trauma[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 Pt B): 2564-2573. DOI:10.1016/j.bbadis.2017.01.013.
- [45] Son GH, Kim Y, Lee JJ, et al. microRNA-548 regulates high mobility group box 1 expression in patients with preterm birth and chorioamnionitis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19746. DOI:10.1038/s41598-019-56327-9.
- [46] Wen QR, Liu J, Kang R, et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 278-283. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.01.090.
- [47] Oh BM, Lee SJ, Park GL, et al. Erastin inhibits septic shock and inflammatory gene expression via suppression of the NF- κ B pathway[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): E2210. DOI:10.3390/jcm8122210.
- [48] Arbiser JL, Bonner MY, Ward N, et al. Selenium unmasks protective iron armor: a possible defense against cutaneous inflammation and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(11): 2518-2527. DOI:10.1016/j.bbagen.2018.05.018.
- [49] Liu QJ, Wu J, Zhang XF, et al. Iron homeostasis and disorders revisited in the Sepsis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 1-13. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.025.

- [50] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of Sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6): 424-434. DOI:10.1038/s41569-020-00492-2.
- [51] Wang CY, Yuan WL, Hu AM, et al. Dexmedetomidine alleviated Sepsis induced myocardial ferroptosis and septic heart injury[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 175-184. DOI:10.3892/mmr.2020.11114.
- [52] Catarina AV, Branchini G, Bettoni L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to progress in experimental studies[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2770-2779. DOI:10.1007/s12035-021-02303-2.
- [53] Wen MY, Lian ZS, Huang LQ, et al. Magnetic resonance spectroscopy for assessment of brain injury in the rat model of Sepsis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4118-4124. DOI:10.3892/etm.2017.5034.
- [54] Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker[J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73(1): 82-101. DOI:10.1002/mrm.25358.
- [55] Deschemin JC, Mathieu JRR, Zumerle S, et al. Pulmonary iron homeostasis in hepcidin knockout mice[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 804. DOI:10.3389/fphys.2017.00804.
- [56] Pretorius E, Vermeulen N, Bester J, et al. A novel method for assessing the role of iron and its functional chelation in fibrin fibril formation: the use of scanning electron microscopy[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2013, 23(5): 352-359. DOI:10.3109/15376516.2012.762082.
- [57] Qu MD, Zhang H, Chen ZY, et al. The role of ferroptosis in acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 651552. DOI:10.3389/fmed.2021.651552.
- [58] Qiang ZZ, Dong H, Xia YY, et al. nrf2 and STAT3 alleviates ferroptosis-mediated IIR-ALI by regulating SLC7A11[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5146982. DOI:10.1155/2020/5146982.
- [59] Dong H, Qiang ZZ, Chai DD, 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. DOI:10.18632/aging.103378.
- [60] Zhang K, Shi ZM, Zhang MX, et al. Silencing lncRNA Lfar1 alleviates the classical activation and pyoptosis of macrophage in hepatic fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 132. DOI:10.1038/s41419-020-2323-5.
- [61] Li YC, Cao YM, 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. DOI:10.1038/s41418-020-0528-x.
- [62] Yang Y, Ding Y, Fan B, et al. Inflammation-targeting polymeric nanoparticles deliver sparfloxacin and tacrolimus for combating acute lung Sepsis[J]. *J Control Release*, 2020, 321: 463-474. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.02.030.
- [63] Mertens C, Kuchler L, Sola A, et al. Macrophage-derived iron-bound lipocalin-2 correlates with renal recovery markers following Sepsis-induced kidney damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7527. DOI:10.3390/ijms21207527.[LinkOut]
- [64] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in Sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 417-427. DOI:10.1038/s41581-018-0005-7.
- [65] Xu DL, Chen MS, Ren XZ, et al. Leonurine ameliorates LPS-induced acute kidney injury via suppressing ROS-mediated NF- κ B signaling pathway[J]. *Fitoterapia*, 2014, 97: 148-155. DOI:10.1016/j.fitote.2014.06.005.
- [66] Linkermann A, Chen GC, Dong GE, et al. Regulated cell death in AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(12): 2689-2701. DOI:10.1681/ASN.2014030262.
- [67] Friedmann Angeli JP, 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. DOI:10.1038/ncb3064.
- [68] Sae-Khow K, Charoensappakit A, Visitchanakun P, et al. Pathogen-associated molecules from gut translocation enhance severity of cecal ligation and puncture Sepsis in iron-overload β -thalassemia mice[J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 719-735. DOI:10.2147/JIR.S273329.
- [69] Landoni VI, Martire-Greco D, Rodriguez-Rodriguez N, et al. Immature myeloid Gr-1+ CD11b+ cells from lipopolysaccharide-immunosuppressed mice acquire inhibitory activity in the bone marrow and migrate to lymph nodes to exert their suppressive function[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(4): 259-271. DOI:10.1042/CS20150653.
- [70] Xue YX, Xu YJ, Liu XH, et al. Ferumoxytol attenuates the function of MDSCs to ameliorate LPS-induced immunosuppression in Sepsis[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 379. DOI:10.1186/s11671-019-3209-2.
- [71] Dai W, Zheng P, Luo D, et al. LPIN1 Is a Regulatory Factor Associated With Immune Response and Inflammation in Sepsis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 820164. DOI: 10.3389/fimmu.2022.820164.
- [72] Chen Q, Liu L, Ni S. Screening of Ferroptosis-Related Genes in Sepsis-Induced Liver Failure and Analysis of Immune Correlation [J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13757. DOI: 10.7717/peerj.13757.
- [73] Wang JH, Wu H, Yang YM, et al. Bacterial species-identifiable magnetic nanosystems for early Sepsis diagnosis and extracorporeal photodynamic blood disinfection[J]. *Nanoscale*, 2017, 10(1): 132-141. DOI:10.1039/c7nr06373c.

(收稿日期: 2021-09-27)

(本文编辑: 张斯龙)