

• 综述 •

铁死亡在脓毒症中有关通路的研究进展

马涛 黄玮玮 王毅 丁琼莉 于湘友

新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 脓毒症是由细菌等病原微生物引起的宿主反应失调所致器官功能障碍并伴有高病死率的一种疾病, 前期以炎症反应为主, 后期则主要表现为免疫抑制, 仅用重症感染和免疫抑制来解释脓毒症导致的不良预后已略显苍白; 从全球脓毒症绝对病死率的角度看, 关于脓毒症的战役并未取得全面胜利; “铁死亡”自 2012 年由 Dixon 等正式提出至今已有 10 年, 研究范畴从最初的肿瘤相关疾病, 到神经系统疾病及心血管系统疾病, 热度始终不减, 并取得了一定的进展。目前, 在脓毒症背景下, 发现铁死亡在各器官功能障碍中扮演着越来越重要的角色, 对疾病的治疗及预后亦有着重要影响。现对主要的几种铁死亡相关通路及干预措施进行概述, 以便更全面地了解脓毒症的发病机制, 寻求新的治疗靶点, 优化诊治策略, 提高患者生存率和生存质量以及改善临床预后。

【关键词】 脓毒症; 铁死亡; 发生机制; 通路; 抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金 (82160360)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220727-00694

Research progress of ferroptosis related pathways in sepsis

Ma Tao, Huang Weiwei, Wang Yi, Ding Qiongli, Yu Xiangyou

Department of Critical Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urmqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Sepsis is a disease caused by pathogenic microorganisms such as bacteria, which is characterized by host response disorder, organ dysfunction and high mortality. In early stage, it is mainly inflammatory reaction, however in late stage, it is mainly immunosuppression. It is a little pale to explain the poor prognosis caused by sepsis only by severe infection and immunosuppression. From the perspective of the absolute mortality of sepsis over the world, the battle against sepsis has not won a comprehensive victory. It has been 10 years since "ferroptosis" was formally proposed by Dixon et al. in 2012. The research area has never decreased from the initial tumor related diseases to nervous system diseases and cardiovascular system diseases, and has made some progress. At present, in the context of sepsis, it is found that ferroptosis plays an increasingly important role in organ dysfunction, and also has an important impact on the treatment and prognosis of the disease. This article summarizes the related pathways and interventions of several major ferroptosis at present, in order to have a more comprehensive understanding of the pathogenesis of sepsis, seek new treatment targets, optimize diagnosis and treatment strategies, and improve survival rate, quality of life and clinical prognosis.

【Key words】 Sepsis; Ferroptosis; Mechanism; Pathway; Inhibitor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82160360)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220727-00694

2020 年, Rudd 等^[1]在《柳叶刀》上发表的报告显示, 脓毒症的年龄标准化发病率从 1990 年的 1074.7/10 万下降至 2017 年 677.5/10 万, 2017 年减少了 37.0%。这种发病率下降的情况几乎出现在世界各地, 但不可否认脓毒症仍然是威胁世界人口健康的主要原因^[1], 可见较高发病率及病死率的背后可能存在着未被我们重视的问题。铁死亡概念兴起于肿瘤发病机制的相关研究, 主要通过肿瘤细胞的铁过载触发铁死亡, 继而促进癌细胞死亡, 从而控制肿瘤生长, 后期的研究陆续围绕神经系统疾病及心血管系统疾病展开。过去在脓毒症的诊疗中, 主要方法是消灭致病菌、清除炎症介质、恢复细胞功能等, 未曾重视微量元素干预脓毒症患者的预后。近 10 年, 研究者们不但发现了铁死亡对脓毒症患者的预后存在影响, 而且 Tsvetkov 等^[2]发现铜死亡一样可以影

响细胞代谢及死亡。对于铁死亡是如何影响脓毒症的进程, 关键在于如何有效地切断或阻止其发生, 从而避免细胞死亡、组织受损, 这与肿瘤相关性铁死亡的研究方向刚好相反。现有的研究提示, 高水平的血清铁与脓症患者病死率有关^[3], 因为细菌对铁的需求量远远大于机体本身, 在脓毒症时, 细胞内的游离铁富集后, 正好优化了细菌的生存条件, 而多余的游离铁失去电子发生芬顿反应后会产生过多的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 继而加重细胞的损伤, 直至出现细胞死亡、器官功能不全等。由于几乎所有细菌、真菌和原生动物都需要持续供应宿主铁才能成功地维持感染, 因此人类已经进化出相应的对抗策略, 例如自身的免疫系统和各种铁的结合蛋白, 阻止病原微生物对铁的利用。现对铁死亡的发生机制、通路及抑制剂等问题进行综述。

1 正常铁的代谢

1.1 铁的生物作用:铁是生物体内必需的微量元素,影响着生物体的代谢和组织器官功能。铁充当重要的含铁酶的辅因子,这些酶参与 DNA 合成、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)产生、血红素合成及许多其他生理活动。通俗讲,机体内铁的含量虽低,但对细胞存活、生长及增殖至关重要。因此,缺铁无疑是有害的,可导致多系统疾病,包括贫血;相反,铁过量亦是有害的^[4],如各种器官功能障碍、心脑血管疾病、神经系统疾病、糖尿病、动脉粥样硬化以及脓毒症都与铁死亡有着千丝万缕的联系。

1.2 铁的来源、转运及储存:从食物中获取铁,对机体铁稳态至关重要。其中动物类食物以二价铁离子(Fe^{2+})为主,植物性食物以三价铁离子(Fe^{3+})为主,人体自身衰老红细胞中血红蛋白(hemoglobin, Hb)释放的铁以 Fe^{2+} 为主。铁的主要吸收部位在十二指肠及空肠上段,吸收入血的 Fe^{2+} 只有被氧化为 Fe^{3+} 后才能与血浆中的转铁蛋白结合进行转运。每个转铁蛋白分子可结合 2 个 Fe^{3+} ,通常只有 1/3 的转铁蛋白可以捕获铁离子,也就是说转铁蛋白饱和度为 33%。铁主要储存于骨髓、肝、脾等处,主要储存形式为铁蛋白和含铁血黄素。

2 脓毒症中铁死亡的发生机制及特点

2.1 铁死亡的发生机制

2.1.1 脂质过氧化密切参与铁死亡进程:细胞膜、细胞器膜的主要成分均为多不饱和脂肪酸,极易受到氧自由基的氧化,当机体还原能力不足时则会出现氧化损伤,这一过程被称为脂质过氧化^[5]。铁死亡的发生便是细胞还原能力不足时由 Fe^{2+} 介导的脂质过氧化触发的。当炎症、外伤等因素引起内环境酸碱度发生变化,同时细胞内聚集大量游离铁,游离铁与过氧化氢在细胞的脂质膜发生芬顿反应产生 ROS 导致铁死亡^[6]。一方面,细胞质中过量的游离铁可能发挥生物学作用,通常归因于酶活性的改变和强氧化物的产生,这种变化可加剧炎症,引起细胞死亡,最终出现多器官功能障碍甚至死亡。另一方面,由铁滞留引起的铁可用性降低是导致贫血的重要因素,而贫血与更糟糕的预后相关。在脓毒症患者中,低水平的血清铁是由肝脏产生的铁调素调控的,是通过抑制铁输出实现的。既往研究表明,脓毒症患者的病死率以及多器官功能障碍的发生率与入院时血清铁水平及铁蛋白浓度有关^[7]。由于肝和肠是参与铁消化及代谢的主要器官,因此其也是脓毒症期间因铁消化及代谢紊乱而受损的主要器官。铁在脓毒症中无论是作为氧化应激和炎症的关键引发剂,还是作为细胞死亡的有效调节剂^[8],都发挥着重要作用。

2.1.2 铁蓄积是铁死亡的关键因素之一:铁摄入增加、外流减少或储存减少均可导致铁“超载”从而促进铁死亡。细胞内铁增加的途径:①加强转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TFR1)对铁的摄取,导致铁“过载”,从而为铁死亡创造必要条件;②铁蛋白通过自噬降解以减少铁储存,从而释放出大量游离 Fe^{3+} ,增加细胞内铁的水平;③抑制二价

金属离子转运蛋白 1(divalent metal transporter 1, DMT1)可限制 Fe^{2+} 外流,使细胞内的铁水平升高,促使铁死亡^[9]。就目前的一些研究和证据来看,铁死亡的病理生理触发因素包括谷氨酸、p53、铁、辐射和多不饱和脂肪酸等分子。仅高水平的铁就可以在不同的模型系统中引发铁死亡,这表明在某些情况下,释放铁蛋白储存的铁或增加铁的输出可能是通过铁死亡消除细胞的一种手段。低至中等剂量的电离辐射已被证明可诱发铁死亡。因此,在经受大剂量电离辐射或者因电离辐射导致细胞结构损害时会自然诱发铁死亡^[10]。

2.2 铁死亡的特点:首先从线粒体等微观细胞器的形态学上看,铁死亡与凋亡、坏死、自噬、焦亡还是有明显区别的,用铁死亡激活剂 Erastin 处理的细胞表现出线粒体膜电位的增加、膜密度和相应的体积减少,并且没有出现与细胞坏死(细胞质肿胀、质膜破裂)、细胞凋亡(染色质浓缩和边缘化)或细胞自噬(形成双胞胎)相关的特征性形态学特征^[11],但这会使线粒体皱缩以及脂质过氧化的概率增加^[5]。细胞死亡形式中的凋亡、焦亡、坏死和自噬的相关特异性抑制剂无法逆转铁死亡过程,而铁螯合剂或抗氧化剂却能抑制这一过程^[12]。相比于其他炎症介质或器官功能障碍出现的时机,铁死亡出现的较早,此时细胞膜与细胞核依旧停留在比较完整的状态,细胞还没有进入到不可逆的死亡阶段。因此,在脓毒症状态下针对铁死亡进行干预来挽救组织器官具有更大的价值和意义^[13]。铁死亡是一种以 Fe^{2+} 依赖形式的细胞程序性死亡,伴随着 ROS 的聚集,以广泛的脂质过氧化导致的线粒体、细胞膜功能障碍为特征的一种细胞死亡形式^[14]。然而,铁在体内其实具有双重作用,普通炎症中,白细胞利用铁经过芬顿反应产生 ROS 来杀死细菌,此时机体的血清铁实际上是减少的,血清铁蛋白含量和总铁结合力是升高的;但在脓毒症中,病理状态下铁催化的 ROS 产生增加可导致宿主细胞损伤、多器官功能衰竭甚至死亡。因此,适时、适度地降低生物可利用铁是治疗脓毒症的潜在靶点^[15]。

3 铁死亡在脓毒症中的通路及相关抑制剂

3.1 铁死亡通路

3.1.1 腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6k)信号通路:铁死亡的发生是由于铁稳态被打破,铁稳态主要通过转铁蛋白受体和铁蛋白实现,铁调节蛋白 1 和铁调节蛋白 2 通过可靶向调控促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)生成的 IRE-IRP 系统(与铁代谢有关)转录后控制。双氢青蒿素可以有效地诱导急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞的铁死亡,从机制上讲,双氢青蒿素诱导细胞自噬是通过调节 AMPK/mTOR/p70S6K 通路的活性实现的,该通路活性增加会加速铁蛋白的降解,从而增加铁库中不稳定的铁, Fe^{2+} 的氧化还原反应会促进细胞 ROS 的积累,最终出现铁死亡^[16]。

3.1.2 铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)/辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)/还原型烟酰胺腺嘌呤

二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)信号通路: FSP1 的药理学靶向与谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抑制剂强烈协同作用,在许多癌症实体中触发铁死亡。FSP1-CoQ10-NADPH 途径也可以影响转铁蛋白及体内还原酶谷胱甘肽(glutathione, GSH),但与前者相比,其呈独立且并行的状态,可以同 GPX4、GSH 一起抑制磷脂过氧化以及铁死亡^[17]。

3.1.3 共济蛋白(frataxin, FXN)/核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)/铁硫蛋白(iron sulfur protein, Fe-S)信号通路: FXN 是一种存在于线粒体中的高度保守的蛋白质,主要与 Fe-S 簇的生物合成有关。敲除 FXN 基因的细胞中,游离铁的消耗增强了细胞对铁死亡的抵抗性^[4]。Nrf2 与脂质过氧化的过程呈负相关,其主要是通过抑制作用逆转了铁死亡进程。同时也发现 FXN 可使细胞中 Nrf2 上调,这可能是导致细胞对铁死亡敏感的另一个因素。抑制 FXN,体内多余的铁转出受限,从而提高铁死亡诱导剂 Erastin 诱导铁死亡的能力。

3.1.4 GSH-GPX4 信号通路: GPX4 通过 GSH 清除过氧化磷脂保护细胞膜从而避免铁死亡。同时铁死亡敏感性调节因子的遗传筛选结果揭示了一个令人惊讶的发现,多重耐药泵 P-糖蛋白(permeability glycoprotein, P-gp)通常将 GSH 泵出细胞,导致多重耐药基因 1(multiple drug resistance 1, MDR1)/P-gp 表达的多重耐药细胞对铁死亡高度敏感,即铁死亡敏感性和传统的化学耐药性经常同时发生^[18]。GPX4 是一种硒蛋白,表明硒的可利用性影响对缺铁性贫血的敏感性,向细胞或动物递送硒可抑制铁死亡。还原型 GSH 是机体重要的抗氧化系统,通过向 GPX4 提供电子来抑制铁依赖性的 ROS 形成。GSH 亦可将脂质氢过氧化物转化为脂质醇,从而对脂质过氧化起保护作用^[19]。

3.1.5 鸟苷三磷酸环水解酶 1(GTP cyclohydrolase 1, GCH1)/四氢生物蝶呤(tetrahydropterin, BH4)/二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)信号通路: 从细胞能量代谢分析, GCH1/BH4/DHFR 信号通路是平行于 GPX4 的另一个抗氧化系统,是抵抗铁死亡的关键通路。阻断该通路可以减少 CoQ 的合成,从而削弱细胞抗氧化能力,这与抑制 GPX4 通路效果一致,均可诱发铁死亡^[9]。

3.1.6 p62/Kelch 样 ECH 相关蛋白-1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2 信号通路: 抗氧化信号通路 p62/Keap1/Nrf2 是铁死亡发生的关键性负调控通路,抑制 Nrf2 表达,能够促进 GSH 的消耗,从而诱导细胞发生铁死亡^[20]。

3.1.7 转录激活因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)-增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/EBP homologous protein, CHOP)-谷胱甘肽特异性 γ -谷氨酰转移酶 1(glutathione-specific γ -glutamylcyclotransferase 1, CHAC1)信号通路: SESN2 对铁死亡的保护作用被发现与 ATF4-CHOP-CHAC1 通路有关,最终通过降解 GSH 加剧铁死亡。表明 SESN2 可通过下调 ATF4-CHOP-CHAC1 信号通路抑制脓毒症树突状细胞(dendritic cell, DC)的铁死亡,并可能发挥抗氧化作用。

SESN2 通过抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的铁死亡来维持 DC 细胞的免疫功能^[21]。

3.2 铁死亡的抑制剂

3.2.1 在心肌损伤的应用: RNA 测序分析显示,阿霉素对血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的上调是铁死亡性心脏病的主要机制。HO-1 降解血红素并在心肌细胞中释放游离铁,进而导致线粒体膜中氧化脂质的产生。最重要的是,铁螯合疗法和药物阻断铁死亡都可以显著减轻小鼠的心肌病。铁抑素-1 和铁螯合剂通过维持线粒体功能来预防抗癌药物阿霉素诱导的心肌病。研究显示,抑制铁死亡对心脏缺血/再灌注损伤的严重程度有减轻作用^[22]。而且在体外实验中,用铁死亡诱导剂 Erastin 或异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)处理的 H9c2 肌细胞是可以出现铁死亡样的细胞死亡,而这个过程可以被葛根素明显阻断,表明葛根素在心衰期间抑制心肌细胞丢失过程中发挥作用,部分作用是通过减轻铁死亡来实现的。葛根素抑制心衰大鼠的铁死亡,在 Erastin 刺激下有效地提高了细胞活力,这表明抗铁死亡可能是葛根素对心肌细胞保护作用的潜在机制。葛根素是极丰富的植物雌激素之一,具有抗氧化和其他特性,已被国家食品药品监督管理局批准作为临床治疗心血管和其他疾病的治疗剂,这些结果提供了令人信服的证据^[23]。

3.2.2 在炎症控制中的应用: Erastin 通过抑制核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路抑制脓毒性休克和炎症基因表达。Erastin 是一种铁死亡诱导剂,可特异性作用于胱氨酸/谷氨酸反向转运系统(Xc⁻系统),通过调控细胞膜外半胱氨酸和细胞内谷氨酸来调整体内的还原系统。由于半胱氨酸是合成抗氧化剂 GSH 所必需的,Erastin 会导致细胞内 GSH 耗竭和 GPX4 失活,体内大量 Fe²⁺ 发生芬顿反应使脂质过氧化,触发铁死亡^[24]。此外,有肝脏产生的铁调素开始调节铁代谢,通过摄取、回收和储存的铁,从细胞内转移至细胞外液来控制全身性铁运输。肝脏铁调素通过调节铁代谢在脓毒症中发挥重要作用,当脓毒症发生时,小鼠肝脏铁调素表达的中断导致小鼠器官损伤、死亡率显著增加;降低游离铁水平可将肝脏铁调素敲除小鼠从致命的脓毒症中拯救出来^[25]。同时在脓毒症患者中观察到肝脏铁调素水平显著升高,而在易于发展为脓毒症的肝病患者中,肝脏铁调素表达降低。这些发现不仅表明了铁在脓毒症中的重要作用,而且强调了脓毒症期间铁调素表达的增加具有保护作用,从而改善死亡率^[25]。

3.2.3 在血管渗漏中的应用: 右美托咪定通过减少铁死亡减轻血管的通透性,并增强血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VECs)的细胞间连接。细胞内过量的游离铁通过芬顿反应与过氧化氢相互作用,导致细胞膜多不饱和脂肪酸的脂质过氧化,这是铁死亡的起始机制。该机制主要与 Nrf2 上调和抑制线粒体裂变的代谢重编程有关。右美托咪定通过激活 Nrf2/葡萄糖 6-磷酸-脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)信号通路重编程磷酸戊糖通路合成 GSH,继而减轻铁死亡,同时抑制线粒体分裂来抑制氧化损

伤,从而抑制 VECs 的铁死亡。右美托咪定减少了脂质过氧化和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的产生,改善了线粒体形态,降低了血管通透性,并减轻了血管渗漏^[26]。

3.2.4 在多重耐药治疗中的应用:关于多重耐药的治疗中提到的几种铁抑制剂,如 2, 2- 联吡啶、吡哆醛异烟酰胺、去铁胺和去铁酮,均可在体外抑制鲍曼不动杆菌的增殖。新型铁螯合剂 DIBI 与抗菌药物亚胺培南联合使用,可降低腹膜炎引起的脓毒症小鼠模型中血液和腹腔灌洗液的细菌载量^[27]。

4 铁死亡的标志物

铁死亡的主要特征为体内出现大量铁和脂质过氧化物的堆积,多聚不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的积累是铁死亡的标志,胞内 PUFA 的含量决定了铁死亡的发展程度^[9]。内毒素诱导的脓毒症模型中出现了高水平的环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)、MDA 和脂质 ROS 等铁死亡标志物,这些物质可以使线粒体出现体积缩小、膜密度增加、脊消失等形态改变,而这一现象可被铁抑素-1 和心脏保护药 DXZ 所缓解^[27]。铁螯合剂被证明可以抑制铁死亡,由此证明铁死亡与 ROS 和铁密切相关。此外,如电压依赖性阴离子通道蛋白 2(voltage-dependent anion-selective channel protein 2, VDAC-2)、热休克蛋白 $\beta 1$ (heat shock protein $\beta 1$, HSP $\beta 1$)、Nr2、NADPH 氧化酶、p53 和 HO-1 的含量变化也可了解铁死亡的相关信息^[28]。

5 小结

在这篇综述中,我们总结了最近在脓毒症背景下铁死亡所涉及的铁的代谢、转运、利用和调节的相关见解,强调了铁稳态对脓毒症患者的影响,并罗列了目前已验证且真实有效的新型铁调节剂及相关通路,通过这些研究及发现可以为脓毒症提供新的治疗靶点。尽管近期已提出铜死亡对机体细胞代谢的影响,但可以看出其中的机制与铁死亡和脂质氧化物堆积都有关系,可见维持机体微量元素的稳定,尤其是铁、铜等关键离子,对疾病的治愈有着深远的影响。铁在脓毒症中无论是作为氧化应激和炎症的关键引发剂,还是作为细胞死亡的调节剂,均在脓毒症-多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)进展中发挥着重要作用。相信在以后更为深入的研究中,能探索出安全、快捷、精准、高效的铁死亡靶点,为脓毒症治疗和预防提供新的策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global burden of disease study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375 (6586): 1254–1261. DOI: 10.1126/science.abb0529.
- [3] Lan P, Pan KH, Wang SJ, et al. High serum iron level is associated with increased mortality in patients with sepsis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 11072. DOI: 10.1038/s41598-018-29353-2.
- [4] Du J, Zhou Y, Li YC, et al. Identification of frataxin as a regulator of ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101483. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101483.
- [5] 袁明明, 赖松青, 张泽宇, 等. 铁死亡在脓毒症心脏功能损伤中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2022, 43 (1): 26–29. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.007.
- [6] 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.
- [7] Brandtner A, Tymoszyk P, Nairz M, et al. Linkage of alterations in systemic iron homeostasis to patients' outcome in sepsis: a prospective study [J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 76. DOI: 10.1186/s40560-020-00495-8.
- [8] 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.
- [9] 张亮, 廖勇群, 夏秦川, 等. 铁死亡调控信号通路以及在相关疾病中的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27 (2): 227–234. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2022.02.015.
- [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] Wang H, Liu C, Zhao YX, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99 (1): 151058. DOI: 10.1016/j.ejcb.2019.151058.
- [12] Xiao J, Yang Q, Zhang YA, et al. Maresin conjugates in tissue regeneration-I suppresses ferroptosis in septic acute kidney injury [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11 (1): 221. DOI: 10.1186/s13578-021-00734-x.
- [13] 李嘉豪, 王洪亮. Keap1/Nrf2/ARE 信号通路可通过调节氧化应激缓解脓毒症过程中的细胞铁死亡 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (7): 881–884. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210130-00180.
- [14] Yao WF, Liao HF, Pang MY, et al. Inhibition of the NADPH oxidase pathway reduces ferroptosis during septic renal injury in diabetic mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1193734. DOI: 10.1155/2022/1193734.
- [15] Fokam D, Dickson K, Kamali K, et al. Iron chelation in murine models of systemic inflammation induced by gram-positive and gram-negative toxins [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9 (6): 283. DOI: 10.3390/antibiotics9060283.
- [16] Du J, Wang TT, Li YC, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 356–369. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011.
- [17] 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.
- [18] Stockwell BR, Jiang XJ, Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30 (6): 478–490. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.02.009.
- [19] 李京宴, 田英平, 姚咏明. 铁代谢及铁死亡在心脏病中的作用及调控机制研究进展 [J]. *生物医学转化*, 2021, 2 (4): 27–33. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20210404.
- [20] 程洁, 陆军, 王章桂. 铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27 (19): 1598–1604. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2020.19.11.
- [21] Li JY, Ren C, Wang LX, et al. Sestrin2 protects dendrite cells against ferroptosis induced by sepsis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (9): 834. DOI: 10.1038/s41419-021-04122-8.
- [22] Fang XX, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (7): 2672–2680. DOI: 10.1073/pnas.1821022116.
- [23] Liu B, Zhao CX, Li HK, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497 (1): 233–240. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.061.
- [24] 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): 2210. DOI: 10.3390/jcm8122210.
- [25] Zeng CL, Chen QX, Zhang K, et al. Hepatic hepcidin protects against polymicrobial sepsis in mice by regulating host iron status [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122 (2): 374–386. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000466.
- [26] She H, Hu Y, Zhou YQ, et al. Protective effects of dexmedetomidine on sepsis-induced vascular leakage by alleviating ferroptosis via regulating metabolic reprogramming [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 6765–6782. DOI: 10.2147/JIR.S340420.
- [27] Xia YF, Farah N, Maxam A, et al. Therapeutic iron restriction in sepsis [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 89: 37–39. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.01.018.
- [28] 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.

(收稿日期: 2022-07-27)