

铁超载与肺部疾病的研究进展

王星愿¹, 贺 朴¹, 杨沅久¹, 温红侠^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院呼吸与危重症二科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年12月21日; 录用日期: 2025年1月14日; 发布日期: 2025年1月23日

摘 要

铁作为人体重要的金属元素之一, 参与了体内多种代谢过程, 例如线粒体氧化呼吸, 蛋白质合成等。近年来, 铁超载成为研究热门, 也有研究发现了一种依赖铁的新型细胞死亡方式, 被称为铁死亡。本文将探讨铁超载与肺部相关疾病的最新研究进展, 并回顾有关于铁超载的相关发现。

关键词

铁超载, 铁死亡, 慢性阻塞性肺疾病, 急性肺损伤

Research Progress on Iron Overload and Lung Diseases

Xingyuan Wang¹, Pu He¹, Yuanjiu Yang¹, Hongxia Wen^{2*}

¹Postgraduate Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 21st, 2024; accepted: Jan. 14th, 2025; published: Jan. 23rd, 2025

Abstract

Iron, as one of the important metal elements in the human body, participates in various metabolic processes such as mitochondrial oxidative respiration and protein synthesis. In recent years, iron overload has become a hot research topic, and some studies have discovered a new type of cell death that relies on iron, known as ferroptosis. This article will explore the latest research progress on iron overload and lung related diseases, and review relevant findings on iron overload.

*通讯作者。

文章引用: 王星愿, 贺朴, 杨沅久, 温红侠. 铁超载与肺部疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1331-1336.
DOI: 10.12677/acm.2025.151178

Keywords

Iron Overload, Ferroptosis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute Lung Injury

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 铁超载

目前铁超载尚未有明确的定义,其主要表现即为细胞内铁增加。铁超载可以分为原发性铁超载及继发性铁超载。原发性铁超载常见于遗传性血色素沉着病(hemochromatosis),遗传性血色素病最早发现于1889年的德国病理学家 Von Recklinghausen,最初认为是血源性色素的暗组织染色相关的巨大器官损伤,但直至1935年Sheldon发现该病与遗传相关。在1996年,有研究发现遗传性血色素沉着病患者中伴随HFE基因中的p.C282Y突变[1]。HFE基因属于HLA I类样基因,其分子功能可能是参与调节转铁蛋白与转铁蛋白受体之间的相互作用,有研究认为其引起铁超载的机制是通过影响铁调素(hepcidin)使对铁吸收产生负调控。患者特征性的生化异常主要为血清转铁蛋白铁饱和度和血清铁蛋白升高,典型的临床表现主要包括肝硬化、肝纤维化、肝细胞癌、血清转氨酶水平升高、糖尿病、限制性心肌病以及第二和第三掌指关节病[2]。机体储存铁的主要位于肝脏,肝脏会分泌一种多肽类激素即铁调素来调节铁的代谢,维持机体铁的动态平衡,当机体出现铁超载时,也会伴随有肝脏疾病的发生发展。对于血色素沉着病患者最有效的治疗方法是通过静脉放血,通过早期发现治疗可以预防肝硬化和肝癌的发展,改善肝硬化晚期的肝功能,改善早期心脏病患者的心脏功能。继发性铁超载常见于红细胞生成增多的疾病,例如骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS),依赖于长期输血的血液系统疾病如再生障碍性贫血以及各种原因引起的慢性肝病等[3]。对于临床诊断,主要依据血清铁蛋白(serum ferritin, SF),转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)以及影像学检查等[4]。SF通常与巨噬细胞中储存的铁成比例,作为一种急性期蛋白,SF在炎症中也会升高,在原发性或继发性嗜血细胞增多症的巨噬细胞活化综合征中发现水平极高,因此在评估SF水平时应同时监测炎症标志物例如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),有研究发现在长期需要输血的MDS患者中,给予中位数为21单位的浓缩红细胞后,SF中位数能够达到1000 μg/L[5]。在血色素沉着病患者的筛查中,TSAT的特异性比SF更高,TSAT水平升高表明存在与非转铁蛋白结合铁(non-transferrin bound iron, NTBI)或相关药物介导的铁毒性相关的铁超载。治疗方面,铁螯合剂常用于与贫血(MDS或输血依赖性地中海贫血)相关的铁超载,地拉罗司(deferasirox)作为有高三价铁离子选择性的口服活性螯合剂,通常被用作一线治疗,但其存在血液毒性(中性粒细胞减少症),在我国国内仍处于临床研究阶段,对于治疗而言,去铁酮(deferiprone)可能是个更好的选择,去铁胺(deferoxamine)是治疗严重铁超载或紧急情况下的首选药物[6]。

2. 铁超载与铁死亡

铁死亡(ferroptosis)作为一种新型的依赖铁的细胞死亡方式,近几年被广泛研究。铁死亡发生的主要机制为铁的蓄积并氧化脂质双分子层上的不饱和脂肪酸,发生脂质过氧化,从而产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),诱导细胞死亡。铁超载与铁死亡的关键在于是否发生脂质过氧化,产生大量活性氧并诱导细胞死亡。铁超载会影响细胞内稳态的平衡,介导炎症等,因此铁超载对于肺部疾病的发生发展可能有着至关重要的影响,因此对铁超载与肺部疾病之间的联系值得深入研究。

3. 铁超载与肺部疾病

3.1. 铁超载与急性肺损伤

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是各种直接和间接因素导致肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,造成弥漫性肺间质及肺泡水肿导致的急性低氧性呼吸功能不全。有研究发现通过油酸诱导的 ALI 小鼠模型中会出现铁超载的特征性表现[7],这一过程可能是铁超载诱发铁死亡引起,同时也有研究发现 p53 细胞凋亡刺激蛋白抑制剂(iASPP)可以有效抑制脂肪变性和减轻肠缺血/再灌注损伤引起的急性肺损伤[8]。同样也有体内实验证实,铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, fer-1)能够通过降低支气管肺泡灌洗液中促炎因子 IL-6 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,有效缓解由脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的急性肺损伤[9]。这提示铁超载与铁死亡密切参与了急性肺损伤的发生发展。铁超载参与的急性疾病大多是由于短时间细胞内大量铁蓄积,从而发生脂质过氧化,诱导铁死亡的发生,而对于慢性疾病来说,胞内铁长时间的蓄积会通过炎症逐渐加重病情。

3.2. 铁超载与慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)作为一种慢性呼吸道炎症性疾病,多种实验都可以通过香烟烟雾提取物来诱导小鼠 COPD 的发生。有研究发现,在香烟烟雾持续作用下,肺上皮细胞内发生了铁超载以及脂质过氧化过程,产生大量活性氧,造成细胞内亚器官受损,并且伴有非凋亡的特异性细胞死亡。同时利用铁螯合剂以及 GPX4 抑制剂可以减轻这一过程,这提示铁超载引起的铁死亡参与了吸烟导致的 COPD 发生过程[10]。同时有研究发现 COPD 患者肺组织中高表达 circSAV1,可以通过形成 circSAV1/YTHDF1/IREB2 的 RNA-蛋白质复合体促进 IREB2mRNA 的翻译,从而破坏铁的稳态,导致不稳定铁池(labile iron pool, LIP)和脂质过氧化的积累,从而导致铁死亡[11]。另一项临床研究表明,长期吸烟患者肺组织中铁和铁蛋白的灌洗浓度、血清铁蛋白水平以及非血红素铁浓度与正常人相比都有所升高,表明吸烟患者机体铁处于偏高状态,呼吸道上皮细胞在经过香烟冷凝物处理时,同样会引起铁超载和氧化应激反应,与此同时也观察到了升高的 IL-8。研究还发现,吸烟者的血清中铁和铁蛋白浓度均有所升高[12]。因此,铁超载会参与长期吸烟引起的 COPD,并诱发炎症从而进一步加重这一过程,炎症又会导致铁的蓄积,进而推动 COPD 发展,而对于 COPD 的其他可能诱因目前尚不明确。因此,在临床上应用铁螯合剂来治疗或改善长期吸烟患者引起的 COPD 可能有良好的效果。

3.3. 铁超载与哮喘

哮喘同样作为一种常见的慢性炎症性气道疾病,其主要特征为气道出现反复发作的喘息、气急等症,铁在哮喘中的作用机制复杂多变。哮喘的发病机制最终都归结于气道炎症,多种炎性细胞浸润以及炎性介质的释放导致气道上皮受损,使黏膜充血水肿,导致气道阻塞。哮喘患者的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)上清液中的游离铁减少,但在 BALF 细胞中铁蓄积。这表明铁代谢异常和哮喘患者的肺功能下降存在直接联系[13]。目前铁在炎症方面的作用机制多倾向于铁死亡,铁死亡的主要调节因子之一磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1/15 脂氧合酶(phosphatidylethanolamin-binding protein 1, PEBP1/15 lipoxygenase, 15-LO)复合物,可通过刺激 IL-13/IL-4 诱导辅助性 T 细胞炎症。在哮喘患者的气道上皮细胞(human airway epithelial cells, HAECs)中,磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (PEBP1)和 15 脂氧合酶(15-LOX)的水平高于正常个体。PEBP1/15-LOX 复合物对细胞膜的调控能够促进铁死亡信号的传递,这表明哮喘患者的 HAECs 可能存在铁死亡过程[14]。同样对于气道炎症,另一项研究表明,铁死亡诱导剂(ferroptosis-inducing agents, FINs)能够引起嗜酸性粒细胞铁死亡来缓解小鼠的嗜酸性气道炎症,也有研究发现 FINs 能够与地塞米松发挥协同作用,共同缓解过敏性气道炎症[15]。通过脂多糖(lipopolysaccharide,

LPS)和 IL-13 同时诱导刺激小鼠支气管上皮细胞,发现 GPX4 和 SLC7A11 表达下降,线粒体肿胀,说明在细胞内发生了铁死亡。同样地,在卵清白蛋白(ovalbumin, OVA)/LPS 诱导的嗜中性粒细胞哮喘小鼠的肺组织中,SLC7A11 和 GPX4 的表达降低,在应用了铁死亡抑制剂 Liproxstatin-1 之后缓解了这一变化[16]。以上均能证明铁死亡能够促进气道炎症的进展,而通过铁死亡抑制剂,能够有效改善气道炎症,为临床治疗哮喘改善患者症状提供了新的可能性方案。

3.4. 铁超载与肺癌

肺癌是最常见的肺部恶性肿瘤,其病因尚未完全明确,但其致病因素多种多样,包括吸烟、空气污染、遗传等。肺癌按组织学分类可以分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。作为一种慢性疾病,铁在其发展过程中起到了至关重要的作用。在最新研究中发现,有关铁死亡的谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4), ROS 等都有参与 NSCLC 的发生发展[17]。在肺腺癌中,半胱氨酸脱硫酶 1 (cysteine desulfurase, NFS1)的沉默可以导致铁硫簇不足,从而抑制了谷胱甘肽(glutathione, GSH)的生物合成,最终引起肺腺癌的铁死亡过程[18]。通过癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)分析发现 SLC7A11 是肺腺癌患者预后的潜在生物标志物[19]。SLC7A11 属于胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白,主要参与胱氨酸的胞外摄取和谷氨酸释放,并促进 GSH 的合成[20]。谷胱甘肽具有抗氧化作用,对于抵抗铁死亡过程中的脂质过氧化至关重要。对于 NSCLC 的治疗而言,一线化疗药物顺铂的作用机制也与铁死亡相关。有相关研究发现顺铂降低了 GSH 水平,导致 NSCLC 细胞铁死亡[21],而对于顺铂耐药的 NSCLC 细胞,erastin 和索拉菲尼可以通过积累 ROS 以及抑制铁死亡相关通路 NRF2/xCT 来诱导 NSCLC 细胞发生铁死亡,从而减轻耐药性[22]。不过,有关铁代谢在 NSCLC 发生发展中的机制目前仍不明确,未来可能会有通过与铁相关的治疗方案来处理 NSCLC。TCGA 数据库分析发现,与脂质过氧化密切相关的长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-coA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)在肺腺癌中表达下调,其过表达会导致脂质过氧化产物积累,从而使癌细胞对铁死亡敏感[23] [24]。综上,通过靶向 GPX4 或 ACSL4 等,间接或直接增强正常细胞抗氧化能力,减弱癌细胞抗氧化能力能够对肺癌起到可能的治疗作用。

3.5. 铁超载与其他肺部感染性疾病

除以上肺部疾病之外,肺部的感染性疾病也会有铁的参与。例如支气管扩张最常见的铜绿假单胞菌能够通过分泌脂氧合酶氧化宿主细胞膜中的花生四烯酸磷脂酰乙醇胺,引发支气管上皮细胞的铁死亡过程[25]。结核分枝杆菌(myco**ba**cterium tuberculosis, Mtb)能够引起线粒体内铁超载,产生大量活性氧导致脂质过氧化而引起巨噬细胞铁死亡。应用 fer-1 能够显著减轻 Mtb 诱导的巨噬细胞损伤以及肺组织坏死[26]。在博来霉素诱导的大鼠肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)模型及转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)诱导的人胎肺成纤维细胞中,长链非编码 RNA 锌指反义 1 (zinc finger antisense 1, ZFAS1)表达上调,其表达趋势与溶质载体家族 38 成员 1 (SLC38A1)一致,而 SLC38A1 被认为是脂质过氧化的重要调节因子,因此推测 ZFAS1 也参与了调控脂质过氧化这一过程。敲低 lncRNA ZFAS1 可以显著减轻 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞脂质过氧化等,从而减轻肺纤维化[27]。有研究发现铁死亡可能与百草枯引起的肺纤维化有关,应用铁死亡抑制剂可能是减少百草枯中毒的有效疗法[28] [29]。

4. 讨论

综上,铁超载对于各类肺相关疾病的发生发展过程有着或多或少的影**响**,这篇综述总结了铁超载的概念以及可能与铁超载相关的肺相关疾病。目前研究表明铁超载会参与各个器官疾病的发生发展过程,由于肺组织处于高氧即高能量状态,线粒体在肺上皮细胞中含量丰富,而铁又对于线粒体的氧化呼吸不

可或缺, 因此, 阐明铁在肺相关疾病发生发展中的作用至关重要。应用铁螯合剂能够缓解疾病发生发展从而改善患者预后, 但其副作用目前尚不明确, 因此应用铁相关肺部疾病的治疗过程仍需要大量临床数据支持。

参考文献

- [1] Brissot, P., Pietrangelo, A., Adams, P.C., de Graaff, B., McLaren, C.E. and Loréal, O. (2018) Haemochromatosis. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 18016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.16>
- [2] Kowdley, K.V., Brown, K.E., Ahn, J. and Sundaram, V. (2019) ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *American Journal of Gastroenterology*, **114**, 1202-1218. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000315>
- [3] Hsu, C.C., Senussi, N.H., Fertrin, K.Y. and Kowdley, K.V. (2022) Iron Overload Disorders. *Hepatology Communications*, **6**, 1842-1854. <https://doi.org/10.1002/hep4.2012>
- [4] Gattermann, N., Muckenthaler, M.U., Kulozik, A.E., Metzgeroth, G. and Hastka, J. (2021) The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Deutsches Ärzteblatt international*, **118**, 847-856. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0290>
- [5] Malcovati, L., Porta, M.G.D., Pascutto, C., Invernizzi, R., Boni, M., Travaglini, E., et al. (2005) Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 7594-7603. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.01.7038>
- [6] Ruivard, M. and Lobbes, H. (2023) Diagnostic et traitement d'une surcharge en fer. *La Revue de Médecine Interne*, **44**, 656-661. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.07.002>
- [7] Li, J., Lu, K., Sun, F., Tan, S., Zhang, X., Sheng, W., et al. (2021) Panaxydol Attenuates Ferroptosis against LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice by Keap1-Nrf2/HO-1 Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02745-1>
- [8] Li, Y., Cao, Y., Xiao, J., Shang, J., Tan, Q., Ping, F., et al. (2020) Inhibitor of Apoptosis-Stimulating Protein of P53 Inhibits Ferroptosis and Alleviates Intestinal Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lung Injury. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 2635-2650. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0528-x>
- [9] Liu, P., Feng, Y., Li, H., Chen, X., Wang, G., Xu, S., et al. (2020) Ferrostatin-1 Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting Ferroptosis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **25**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s11658-020-00205-0>
- [10] Yoshida, M., Minagawa, S., Araya, J., Sakamoto, T., Hara, H., Tsubouchi, K., et al. (2019) Involvement of Cigarette Smoke-Induced Epithelial Cell Ferroptosis in COPD Pathogenesis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3145. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10991-7>
- [11] Xia, H., Wu, Y., Zhao, J., Cheng, C., Lin, J., Yang, Y., et al. (2023) N6-Methyladenosine-Modified circSAV1 Triggers Ferroptosis in COPD through Recruiting YTHDF1 to Facilitate the Translation of IREB2. *Cell Death & Differentiation*, **30**, 1293-1304. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01138-9>
- [12] Ghio, A.J., Hilborn, E.D., Stonehuerner, J.G., Dailey, L.A., Carter, J.D., Richards, J.H., et al. (2008) Particulate Matter in Cigarette Smoke Alters Iron Homeostasis to Produce a Biological Effect. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**, 1130-1138. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-334oc>
- [13] Ali, M.K., Kim, R.Y., Brown, A.C., Mayall, J.R., Karim, R., Pinkerton, J.W., et al. (2020) Crucial Role for Lung Iron Level and Regulation in the Pathogenesis and Severity of Asthma. *European Respiratory Journal*, **55**, Article 1901340. <https://doi.org/10.1183/13993003.01340-2019>
- [14] Wenzel, S.E., Tyurina, Y.Y., Zhao, J., St. Croix, C.M., Dar, H.H., Mao, G., et al. (2017) PEBP1 Wardens Ferroptosis by Enabling Lipoygenase Generation of Lipid Death Signals. *Cell*, **171**, 628-641.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.044>
- [15] Wu, Y., Chen, H., Xuan, N., Zhou, L., Wu, Y., Zhu, C., et al. (2020) Induction of Ferroptosis-Like Cell Death of Eosinophils Exerts Synergistic Effects with Glucocorticoids in Allergic Airway Inflammation. *Thorax*, **75**, 918-927. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214764>
- [16] Bao, C., Liu, C., Liu, Q., Hua, L., Hu, J., Li, Z., et al. (2022) Liprostatin-1 Alleviates LPS/IL-13-Induced Bronchial Epithelial Cell Injury and Neutrophilic Asthma in Mice by Inhibiting Ferroptosis. *International Immunopharmacology*, **109**, Article 108770. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108770>
- [17] Zou, J., Wang, L., Tang, H., Liu, X., Peng, F. and Peng, C. (2021) Ferroptosis in Non-Small Cell Lung Cancer: Progression and Therapeutic Potential on It. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13335. <https://doi.org/10.3390/ijms222413335>

-
- [18] Alvarez, S.W., Sviderskiy, V.O., Terzi, E.M., Papagiannakopoulos, T., Moreira, A.L., Adams, S., *et al.* (2017) NFS1 Undergoes Positive Selection in Lung Tumours and Protects Cells from Ferroptosis. *Nature*, **551**, 639-643. <https://doi.org/10.1038/nature24637>
- [19] Wu, X., Sui, Z., Zhang, H., Wang, Y. and Yu, Z. (2020) Integrated Analysis of LncRNA-Mediated Cerna Network in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 554759. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.554759>
- [20] He, J., Wang, X., Chen, K., Zhang, M. and Wang, J. (2022) The Amino Acid Transporter SLC7A11-Mediated Crosstalk Implicated in Cancer Therapy and the Tumor Microenvironment. *Biochemical Pharmacology*, **205**, Article 115241. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115241>
- [21] Guo, J., Xu, B., Han, Q., Zhou, H., Xia, Y., Gong, C., *et al.* (2018) Ferroptosis: A Novel Anti-Tumor Action for Cisplatin. *Cancer Research and Treatment*, **50**, 445-460. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.572>
- [22] Li, Y., Yan, H., Xu, X., Liu, H., Wu, C. and Zhao, L. (2019) Erastin/Sorafenib Induces Cisplatin-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer Cell Ferroptosis through Inhibition of the Nrf2/xCT Pathway. *Oncology Letters*, **19**, 323-333. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11066>
- [23] Hou, J., Jiang, C., Wen, X., Li, C., Xiong, S., Yue, T., *et al.* (2022) ACSL4 as a Potential Target and Biomarker for Anticancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Therapeutics. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 949863. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.949863>
- [24] Yang, X., Hu, X. and Guo, N. (2022) Clinical and Biological Significances of a Ferroptosis-Related Gene Signature in Lung Cancer Based on Deep Learning. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2022**, Article ID: 6495301. <https://doi.org/10.1155/2022/6495301>
- [25] Dar, H.H., Tyurina, Y.Y., Mikulska-Ruminska, K., Shrivastava, I., Ting, H., Tyurin, V.A., *et al.* (2018) Pseudomonas Aeruginosa Utilizes Host Polyunsaturated Phosphatidylethanolamines to Trigger Theft-Ferroptosis in Bronchial Epithelium. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 4639-4653. <https://doi.org/10.1172/jci99490>
- [26] Amaral, E.P., Costa, D.L., Namasivayam, S., Riteau, N., Kamenyeva, O., Mittereder, L., *et al.* (2019) A Major Role for Ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Cell Death and Tissue Necrosis. *Journal of Experimental Medicine*, **216**, 556-570. <https://doi.org/10.1084/jem.20181776>
- [27] Yang, Y., Tai, W., Lu, N., Li, T., Liu, Y., Wu, W., *et al.* (2020) LncRNA ZFAS1 Promotes Lung Fibroblast-to-Myofibroblast Transition and Ferroptosis via Functioning as a ceRNA through miR-150-5p/SLC38A1 Axis. *Aging*, **12**, 9085-9102. <https://doi.org/10.18632/aging.103176>
- [28] Sun, L., Dong, H., Zhang, W., Wang, N., Ni, N., Bai, X., *et al.* (2021) Lipid Peroxidation, GSH Depletion, and SLC7A11 Inhibition Are Common Causes of EMT and Ferroptosis in A549 Cells, but Different in Specific Mechanisms. *DNA and Cell Biology*, **40**, 172-183. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5730>
- [29] Rashidipour, N., Karami-Mohajeri, S., Mandegary, A., Mohammadinejad, R., Wong, A., Mohit, M., *et al.* (2020) Where Ferroptosis Inhibitors and Paraquat Detoxification Mechanisms Intersect, Exploring Possible Treatment Strategies. *Toxicology*, **433**, Article 152407. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152407>