

铁死亡与慢性肺部疾病的研究进展

张 琪^{1,2}, 李国琳^{1,2}, 高 昕^{1,2}, 乔可宏^{2*}

¹长治医学院第一临床学院, 山西 长治

²太原市中心医院呼吸与危重症医学科, 山西 太原

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月11日

摘 要

慢性肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺纤维化和肺动脉高压等, 具有病程迁延、炎症持续、氧化应激增强和组织结构重塑等共同特征。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡方式, 其发生涉及铁稳态紊乱、胱氨酸/谷氨酸反向转运体/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶4轴受损、多不饱和脂肪酸磷脂氧化、线粒体功能异常及抗氧化防御失衡。肺组织长期处于高氧环境, 并反复暴露于香烟烟雾、颗粒物、病原体 and 炎症介质, 使气道上皮细胞、肺泡上皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和肺血管细胞对铁死亡具有较高敏感性。现有研究表明, 铁死亡可参与慢性阻塞性肺疾病中的上皮损伤和肺气肿形成、肺纤维化中的异常修复和胶原沉积、哮喘中的上皮屏障破坏及肺动脉高压中的血管重构。铁死亡相关指标有望用于疾病分层和疗效预测, 靶向铁代谢、脂质过氧化和抗氧化通路也可能成为新的干预策略。然而, 目前研究仍存在判定标准不统一、细胞特异性机制不足和临床转化证据有限等问题。未来应结合标准化检测、单细胞组学、空间组学和纵向临床队列, 明确铁死亡在慢性肺部疾病中的时空特异性作用及治疗价值。

关键词

铁死亡, 慢性肺部疾病, 慢性阻塞性肺疾病, 肺纤维化, 支气管哮喘, 铁代谢紊乱, 氧化应激

Advances in the Study of Ferroptosis and Chronic Pulmonary Diseases

Qi Zhang^{1,2}, Guolin Li^{1,2}, Xin Gao^{1,2}, Kehong Qiao^{2*}

¹First Clinical College, Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Taiyuan Central Hospital, Taiyuan Shanxi

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 11, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张琪, 李国琳, 高昕, 乔可宏. 铁死亡与慢性肺部疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1329-1336. DOI: 10.12677/acm.2026.1693169

Abstract

Chronic pulmonary diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension, are characterized by persistent inflammation, oxidative stress, epithelial barrier injury, and progressive tissue remodeling. Ferroptosis is a regulated cell death program driven by iron-dependent lipid peroxidation and governed by iron dyshomeostasis, disruption of the System Xc⁻/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis, oxidation of polyunsaturated fatty acid-containing phospholipids, mitochondrial dysfunction, and impaired antioxidant defense. The lung is particularly vulnerable to ferroptosis because it is continuously exposed to high oxygen tension, cigarette smoke, particulate matter, pathogens, and inflammatory mediators. These insults may sensitize airway epithelial cells, alveolar epithelial cells, macrophages, fibroblasts, and pulmonary vascular cells to ferroptotic damage. Emerging evidence links ferroptosis to epithelial injury and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease, aberrant epithelial repair and collagen deposition in pulmonary fibrosis, epithelial barrier dysfunction in asthma, and vascular remodeling in pulmonary hypertension. Ferroptosis-related biomarkers may improve disease stratification and prediction of therapeutic response, while interventions targeting iron handling, lipid peroxidation, or antioxidant pathways may offer new treatment strategies. Nevertheless, the field is constrained by inconsistent diagnostic criteria, limited cell type-specific mechanistic data, and insufficient clinical validation. Future studies should combine standardized ferroptosis assays with single-cell and spatial omics and longitudinal patient cohorts to define the spatiotemporal functions and translational potential of ferroptosis in chronic pulmonary diseases.

Keywords

Ferroptosis, Chronic Pulmonary Diseases, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, Asthma, Iron Dyshomeostasis, Oxidative Stress

Copyright © 2026 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. 引言

慢性肺部疾病主要包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管哮喘、间质性肺疾病和肺动脉高压(PH)等,是全球死亡和伤残负担的重要来源。此类疾病虽病因不同,但常共享慢性炎症、氧化应激、上皮屏障破坏、细胞外基质沉积、肺泡结构破坏和肺血管重构等病理过程。全球疾病负担研究显示,慢性呼吸系统疾病造成的死亡和伤残损失长期处于高位,并与吸烟、空气污染、人口老龄化和环境暴露密切相关[1]。现有治疗主要集中于抗炎、支气管舒张、抗纤维化或改善血流动力学,但对细胞损伤和组织重塑关键机制的干预仍有限。

铁死亡是一种不同于凋亡、坏死和焦亡的调节性细胞死亡方式,由 Dixon 等于 2012 年提出,其核心特征为铁依赖性脂质过氧化物积累,并伴随谷胱甘肽(GSH)耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)功能下降和细胞膜氧化损伤[2]。研究表明,铁代谢紊乱、胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc⁻)/GSH/GPX4 轴受损、多不饱和脂肪酸(PUFAs)氧化、铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1)-辅酶 Q10 (CoQ10)通路、核因子 E2 相关因子 2 (NRF2)抗氧化反应及线粒体功能异常共同调控铁死亡[3]。肺组织长期处于高氧环境,并持续暴露于香烟烟雾、颗粒物、病原体 and 炎症介质,易发生氧化损伤和膜脂过氧化,为铁死亡参与慢性肺部病变

提供了生物学基础。

现有证据提示,铁死亡可能贯穿慢性肺部疾病的发生、进展和组织重塑。COPD 中,香烟烟雾可诱导气道和肺泡上皮细胞铁死亡,促进肺泡破坏和炎症持续化[4];肺纤维化中,肺泡上皮细胞铁死亡可放大氧化应激和促纤维化信号,推动异常修复[5]。然而,铁死亡与免疫炎症、线粒体代谢、上皮-间质相互作用及肺血管重构之间的因果关系仍未完全明确。本文围绕铁死亡分子机制、慢性肺部疾病中的作用、检测方法、干预策略和转化前景进行综述。

2. 铁死亡机制

铁死亡以铁依赖性脂质过氧化失控为核心,其发生依赖铁代谢紊乱、膜脂组成改变和抗氧化防御失衡。不同于半胱天冬酶(caspase)介导的凋亡、Gasdermin 蛋白介导的焦亡,以及受体相互作用蛋白激酶(RIPK)/混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)介导的坏死性凋亡,铁死亡主要由 PUFAs 磷脂持续过氧化驱动,最终导致细胞膜完整性破坏[6]。其形态学表现为线粒体缩小、嵴减少或消失、膜密度增高且细胞核相对完整;生化特征包括亚铁离子(Fe^{2+})升高、脂质活性氧(ROS)积累、GSH 耗竭、GPX4 活性下降,以及丙二醛(MDA)和 4-羟基壬烯醛(4-HNE)增加[3] [7]。因此,铁死亡判定需联合铁依赖性、脂质过氧化、抗氧化系统受损及药理学拯救实验,不能仅依赖单一分子变化。

铁死亡的上游基础是可反应铁池扩大。转铁蛋白受体 1 (TFR1)介导的铁摄取增加、铁蛋白储存能力下降和铁输出蛋白(FPN)功能受限,均可促进游离 Fe^{2+} 积累。核受体共激活因子 4(NCOA4)介导的铁蛋白自噬可将铁蛋白递送至溶酶体降解,释放储存铁并增强 Fenton 反应,推动膜脂过氧化链式扩增[8]。脂质底物方面,长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4)可活化含花生四烯酸或肾上腺酸的 PUFAs,溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3)进一步将其整合入膜磷脂,使细胞膜更易发生氧化损伤[9]。当脂氧合酶、细胞色素 P450 氧化还原酶及铁催化自由基反应生成的氧化磷脂超过清除能力时,膜流动性、通透性和结构稳定性被破坏,铁死亡随之发生。

System Xc⁻/GSH/GPX4 轴是抑制铁死亡的核心防线。System Xc⁻由溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)和溶质载体家族 3 成员 2 (SLC3A2)组成,负责摄取胱氨酸并维持 GSH 合成;GPX4 以 GSH 为还原底物,将磷脂氢过氧化物还原为相应醇类,从而终止脂质过氧化链式反应[7]。当 SLC7A11 受抑、半胱氨酸供应不足、GSH 耗竭或 GPX4 失活时,脂质过氧化物清除失败,细胞进入铁死亡进程。除 GPX4 外,FSP1 可利用还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)将 CoQ10 还原为泛醇,在质膜捕获脂质自由基[10];二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)通过线粒体内膜 CoQ 还原限制线粒体脂质过氧化[11];三磷酸鸟苷环化水解酶 1 (GCH1)-四氢生物蝶呤(BH4)通路则通过脂质抗氧化和膜脂重塑抑制铁死亡[12]。NRF2 可调控 SLC7A11、GPX4、铁蛋白重链 1 (FTH1)、醌氧化还原酶 1 (NQO1)和血红素加氧酶 1 (HO-1)等基因,但 HO-1 过度激活可能增加游离铁释放,使 NRF2 通路具有情境依赖性[13]。

3. 铁死亡与慢性肺部疾病

肺组织对铁死亡具有特殊易感性。气道和肺泡上皮长期处于高氧张力环境,并直接暴露于香烟烟雾、空气颗粒物、臭氧、职业粉尘和病原体,易诱导 ROS 生成、线粒体损伤和膜脂过氧化。肺内铁稳态依赖肺泡巨噬细胞、上皮细胞和血管内皮细胞协同维持,慢性炎症可增加含铁颗粒处理、红细胞吞噬和铁蛋白调节负荷,促进局部铁沉积。肺泡表面活性物质富含磷脂,持续氧化应激可使膜脂和表面活性物质脂质成为过氧化底物。香烟烟雾研究显示,线粒体铁蓄积和铁稳态紊乱可促进气道炎症和肺气肿样改变,靶向线粒体铁可减轻实验性肺损伤[14]。因此,铁死亡可能通过损伤上皮屏障、放大炎症、诱导异常修复、影响成纤维细胞活化和改变肺血管细胞命运,连接外源暴露与慢性肺结构重塑。

3.1. 铁死亡与 COPD

COPD 以小气道慢性炎症、肺泡壁破坏、肺气肿和不可逆气流受限为主要特征。香烟烟雾中的氧化物、醌类和颗粒成分可诱导气道上皮氧化应激并扰乱铁稳态。Yoshida 等发现, COPD 患者肺组织及香烟烟雾暴露模型中铁沉积、脂质过氧化和 GPX4 下降并存, 抑制铁死亡可减轻上皮损伤和肺气肿样改变[4]。Cloonan 等进一步证明, 线粒体铁蓄积参与香烟烟雾诱导的支气管炎和肺气肿, 线粒体靶向铁螯合可改善实验性肺损伤[14]。机制上, 香烟烟雾可促进 Fe^{2+} 积累、线粒体损伤和 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 放大膜脂过氧化。上皮铁死亡可破坏气道和肺泡屏障, 促进损伤相关分子释放、巨噬细胞和中性粒细胞募集, 并加剧黏液高分泌、蛋白酶损伤和急性加重易感性。

3.2. 铁死亡与肺纤维化

肺纤维化尤其是特发性肺纤维化(IPF), 以肺泡上皮反复损伤、异常修复、成纤维细胞活化和细胞外基质沉积为核心病理。肺泡 II 型上皮细胞维持肺泡稳态和表面活性物质代谢, 其持续损伤是纤维化启动的重要环节。研究显示, 铁沉积、脂质过氧化和 GPX4 功能下降可诱导肺泡上皮细胞铁死亡, 破坏肺泡结构并促进转化生长因子 β (TGF- β)、结缔组织生长因子(CTGF)和白细胞介素 6 (IL-6)等促纤维化信号释放[5]。TGF- β 又可增强氧化应激、影响 GSH 代谢并促进上皮-间质转化, 形成促纤维化正反馈。动物研究显示, 铁沉积诱导的肺泡 II 型上皮细胞铁死亡可促进肺纤维化, 抑制铁死亡可减轻胶原沉积和组织破坏[15]。但铁死亡的效应具有细胞特异性: 抑制上皮铁死亡有助于减轻纤维化启动, 而调控异常活化成纤维细胞死亡敏感性可能影响纤维化消退。

3.3. 铁死亡与支气管哮喘

支气管哮喘以气道慢性炎症、气道高反应性和可变性气流受限为特征。虽然其经典机制包括 2 型炎症、免疫球蛋白 E (IgE) 反应和嗜酸性粒细胞浸润, 但氧化应激在重症哮喘、中性粒细胞型哮喘和激素抵抗中同样关键[16]。过敏原、病毒感染、污染物和炎症因子可增加气道上皮 ROS 生成, 消耗 GSH 并削弱 NRF2 抗氧化防御, 从而提高铁死亡敏感性。上皮铁死亡可破坏屏障并促进白细胞介素 33 (IL-33)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)和白细胞介素 25 (IL-25)释放, 放大树突状细胞激活和 Th2 炎症。动物和生物信息学研究提示, 哮喘气道组织存在铁死亡相关基因异常, GPX4、SLC7A11、ACSL4 和 FTH1 可能与气道炎症及重塑相关[17]。但哮喘铁死亡证据仍以模型和组学分析为主, 需更多临床样本和因果验证。

3.4. 铁死亡与 PH

PH 的病理基础包括肺血管内皮功能障碍、平滑肌细胞异常增殖、血管腔狭窄和右心负荷增加。铁代谢异常在 PH 中具有双重意义: 全身铁缺乏可影响运动耐量、红细胞生成和低氧适应, 局部肺血管铁稳态紊乱则可能通过铁死亡参与血管损伤和重构。临床研究显示, 特发性肺动脉高压患者铁缺乏和铁调素升高较常见, 并与运动能力下降和预后不良相关[18]。慢性低氧可激活低氧诱导因子(HIF)信号, 改变铁摄取、铁储存和线粒体代谢, 并促进 ROS 生成。内皮细胞铁死亡可破坏血管屏障, 增强通透性、炎症和促凝状态, 为平滑肌迁移及血管重构提供条件。2022 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会指南强调, PH 进展涉及血管重构、代谢异常和炎症等多因素[19]。因此, 铁死亡可能是 PH 血管病变的候选机制, 但其在内皮细胞和平滑肌细胞中的作用方向仍需细胞特异性研究明确。

3.5. 铁死亡与其他慢性肺部疾病

除 COPD、肺纤维化、哮喘和 PH 外, 铁死亡还可能参与囊性纤维化、支气管扩张症、尘肺及慢性感

染后肺损伤。囊性纤维化和支气管扩张症均以长期感染、中性粒细胞炎症和黏液潴留为特征，气道游离铁增加既可促进铜绿假单胞菌等病原体生长，也可能加重上皮脂质过氧化和屏障损伤[20]。职业粉尘、金属颗粒和矽尘可诱导巨噬细胞活化、溶酶体损伤和 ROS 生成，可能通过铁稳态紊乱和脂质氧化促进上皮损伤及纤维化。慢性感染后肺损伤还涉及病原体-宿主铁竞争、免疫代谢重塑和持续氧化损伤。由于相关疾病病因复杂且直接证据有限，铁死亡目前更适合作为连接感染、环境暴露、氧化应激和组织重塑的候选机制。总体而言，铁死亡在慢性肺部疾病中的效应取决于疾病类型、病程阶段、细胞类型和局部微环境，不能简单归类为单一有害或保护过程。

4. 铁死亡相关检测与临床转化

铁死亡判定应建立在铁依赖性、脂质过氧化积累和抗氧化防御失衡三类证据基础上。形态学方面，透射电镜可观察线粒体缩小、嵴减少和膜密度增高，但特异性有限。铁代谢检测包括普鲁士蓝染色、 Fe^{2+} 荧光探针、总铁测定，以及 TFR1、FTH1、FPN 和 NCOA4 等铁摄取、储存、输出及铁蛋白自噬分子检测[21]。脂质过氧化检测常用 C11-BODIPY 581/591、MDA、4-HNE 和氧化磷脂组学[22]。抗氧化系统评估包括 GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)比值、GPX4 蛋白及酶活性、SLC7A11 表达和 NRF2 下游基因。严格设计还应加入 Ferrostatin-1、Liproxstatin-1 或去铁胺拯救实验，或通过 GPX4、SLC7A11、ACSL4 和 NCOA4 敲降/过表达验证因果关系[23]。肺病研究还需结合肺组织、痰液、支气管肺泡灌洗液、呼出气冷凝液及单细胞测序，以识别不同细胞群中的铁死亡差异。

靶向铁死亡的治疗策略包括减少可反应铁池、抑制脂质过氧化和恢复抗氧化防御。去铁胺等铁螯合剂可减少 Fe^{2+} 参与 Fenton 反应，但长期全身应用可能影响造血、免疫和感染防御，未来更适合肺部局部或细胞靶向递送。Ferrostatin-1 和 Liproxstatin-1 可阻断膜脂自由基链式反应，其中 Liproxstatin-1 在多种器官损伤模型中显示抗铁死亡效应[24]，但临床转化仍处早期。N-乙酰半胱氨酸(NAC)可补充半胱氨酸来源并促进 GSH 合成，在 COPD 急性加重预防中显示一定获益[25]。此外，NRF2 激活、NCOA4 调控、FSP1-CoQ10 和 DHODH 通路增强均可能成为候选方向。然而，铁死亡干预从实验模型走向临床仍面临多重挑战。首先，铁死亡并非单一疾病特异性事件，而是与宿主抗感染、红细胞生成、免疫代谢和损伤修复密切交织，长期或全身性抑制铁死亡可能干扰病原体清除和异常细胞清除，甚至造成铁稳态失衡[26]。其次，许多铁死亡抑制剂目前主要停留在实验研究阶段，其药代动力学、组织分布、长期毒性、剂量窗和与现有抗炎、抗纤维化或血管扩张药物的相互作用尚不清楚。因此，未来治疗策略应优先发展吸入制剂、纳米载体或配体介导的细胞靶向递送，以提高肺部病灶局部药物浓度并降低全身不良反应。肺部给药虽具有局部浓度高、全身暴露低等优势[27]，但仍受气溶胶粒径、沉积部位、黏液屏障、吞噬清除和患者吸入技术影响[28]。因此，铁死亡靶向治疗的临床评价不仅应关注肺功能、影像学 and 急性加重，还需同步监测铁代谢、感染风险、氧化应激指标和长期安全性。

铁死亡相关标志物有望用于慢性肺部疾病风险分层、活动度评估和疗效预测。血清铁、铁蛋白、转铁蛋白饱和度 and 可溶性转铁蛋白受体可反映全身铁稳态；肺组织或支气管肺泡灌洗液中的铁沉积可反映局部铁负荷；MDA、4-HNE、8-异前列腺素和氧化磷脂可反映脂质氧化损伤。呼出气冷凝液 8-异前列腺素已被用于评估 COPD 等气道疾病氧化应激水平[29]。GPX4、SLC7A11、ACSL4、TFR1、FTH1、NCOA4 和前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 可作为通路活性指标，但受细胞组成、炎症状态和病程阶段影响较大。未来应整合血液、痰液、呼出气冷凝液、支气管肺泡灌洗液、肺组织及多组学数据，建立铁死亡综合评分，并验证其与肺功能下降、影像学进展、急性加重和治疗反应的关系。

5. 研究局限与未来发展方向

当前研究仍存在方法学标准不统一、机制解释复杂和临床转化不足等问题。首先，部分研究仅依据

GPX4 下降、ACSL4 升高或 MDA 增加推断铁死亡, 缺乏铁依赖性、脂质 ROS 及 Ferrostatin-1、Liproxstatin-1 或去铁胺拯救证据, 易与凋亡、坏死性凋亡、焦亡和一般氧化损伤混淆[30]。在证据解释上, 应明确区分“相关性证据”和“因果性证据”。临床样本中铁沉积增加、GPX4 降低、ACSL4 升高或脂质过氧化产物增加, 更多提示铁死亡通路被激活或与疾病严重程度相关, 属于相关性证据; 而在细胞或动物模型中, 通过遗传学手段敲降或过表达 GPX4、SLC7A11、ACSL4、NCOA4 等关键分子, 或使用 Ferrostatin-1、Liproxstatin-1、去铁胺等进行可重复的药理学拯救, 并观察到肺损伤、炎症、纤维化或血管重构表型随之改变, 才能更接近因果性证据[23]。因此, 未来研究应避免仅凭单一标志物变化直接推断“铁死亡导致疾病”, 而应采用“临床相关性发现-体外机制验证-动物因果干预-人群队列验证”的递进式证据链。

未来应建立肺部疾病铁死亡综合判定体系, 将电镜形态、 Fe^{2+} 、脂质 ROS、氧化磷脂、GSH/GPX4 功能及药理学或遗传学验证联合应用, 并同步排除其他细胞死亡方式。

其次, 肺组织细胞异质性强, 整体组织检测难以区分肺泡上皮细胞、气道上皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞中的铁死亡差异, 而不同细胞发生铁死亡可能产生相反病理效应。铁死亡还与炎症、线粒体损伤、自噬和细胞衰老交叉, NCOA4 介导的铁蛋白自噬、NRF2/HO-1 通路和 TGF- β 信号在不同疾病阶段可能具有双重作用[31]。因此, 研究应从相关性描述转向细胞特异性因果验证, 结合单细胞 RNA 测序、空间转录组、脂质组学和条件性基因敲除模型, 解析铁死亡在不同细胞群、病程阶段和空间微环境中的动态作用。人类肺单细胞图谱及纤维化肺组织单细胞研究已揭示肺内显著细胞异质性[32], 为识别铁死亡敏感细胞群提供了技术基础[33]。

基于现有证据, 本文提出“细胞类型依赖的铁死亡效应”假说: 铁死亡在慢性肺部疾病中的最终病理后果并不取决于铁死亡本身是否发生, 而主要取决于发生铁死亡的细胞类型、病程阶段及其所处微环境。具体而言, 气道上皮细胞和肺泡 II 型上皮细胞铁死亡可能主要导致屏障破坏、表面活性物质稳态受损和损伤相关分子释放, 从而促进 COPD 肺泡破坏和肺纤维化启动; 肺血管内皮细胞铁死亡可能破坏血管屏障并诱导炎症、促凝和血管重构, 参与 PH 进展; 巨噬细胞铁死亡可能改变吞噬清除、铁循环和炎症因子释放, 进而影响慢性感染、支气管扩张症和尘肺相关损伤; 而成纤维细胞或肌成纤维细胞对铁死亡的敏感性改变, 则可能影响纤维化维持或消退。

此外, 香烟烟雾、博来霉素、卵清蛋白(OVA)和低氧模型只能模拟部分病理环节, 难以完全反映人类慢性肺病的长期进展、合并症和治疗暴露。未来应加强 COPD、IPF、重症哮喘和 PH 纵向队列研究, 评估铁死亡指标与肺功能下降、影像学进展、急性加重、治疗反应和预后的关系。在临床研究设计中, 应根据证据强度对研究目标进行分层: 横断面临床样本适合用于发现铁死亡相关标志物与疾病表型之间的关联; 纵向队列适合判断铁死亡指标是否具有预测价值; 干预性动物实验和细胞特异性基因模型则更适合验证因果关系; 最终仍需早期临床试验评价靶向铁死亡治疗的安全性、耐受性、最佳剂量和潜在获益人群。治疗转化应重视吸入制剂、纳米递送和细胞靶向策略, 以提高病灶局部药物浓度并降低全身铁代谢紊乱、感染风险和异常细胞清除障碍[27]。同时, 铁死亡干预的适应证选择也应更加精准, 例如优先纳入存在局部铁沉积、脂质过氧化增强或 GPX4/SLC7A11 轴受损证据的患者, 而非对所有慢性肺部疾病患者进行非选择性治疗。只有将标准化检测、细胞特异性机制、组学技术、临床表型、药物递送和干预验证结合, 才能准确评估铁死亡在慢性肺部疾病中的病理意义, 并推动其向精准诊疗靶点转化。

6. 结论

铁死亡通过铁代谢紊乱、脂质过氧化扩增和抗氧化防御失衡, 参与慢性肺部疾病中的上皮损伤、炎症放大、异常修复和血管重构。COPD 中, 铁死亡主要连接香烟烟雾暴露与肺泡上皮损伤、炎症持续化

和肺泡破坏；肺纤维化中，其突出表现为肺泡 II 型上皮细胞损伤、异常修复和促纤维化微环境形成；哮喘中，其可能参与气道上皮屏障破坏、氧化应激增强和重症炎症表型；PH 中，其可能影响肺血管内皮功能障碍、炎症促凝状态和血管重构。综合现有研究，铁死亡在慢性肺部疾病中可被理解为一种“共同分子过程-细胞类型特异性后果”的病理模式。其共同基础是外源暴露或内源应激诱导铁稳态紊乱、膜脂过氧化和抗氧化系统衰竭；其特异性后果则取决于铁死亡发生于何种细胞及何种微环境：发生于上皮细胞时，主要表现为屏障破坏和异常修复；发生于内皮细胞时，可能促进血管通透性增加和重构；发生于巨噬细胞时，可能影响铁循环、病原体清除和炎症放大；发生于成纤维细胞或肌成纤维细胞时，则可能影响纤维化进展或消退。因此，铁死亡并非简单的“有害细胞死亡”，而是具有细胞类型、疾病阶段和微环境依赖性的调控过程。需要强调的是，目前许多临床研究仍主要停留在相关性层面，尚不能直接证明铁死亡是慢性肺部疾病发生发展的充分或必要原因。未来应通过标准化检测体系、细胞特异性因果验证、纵向临床队列和靶向递送干预研究，进一步明确哪些患者、哪些病程阶段以及哪些细胞群最可能从铁死亡调控中获益。随着这些问题逐步解决，铁死亡有望成为慢性肺部疾病生物标志物开发、疾病分层和精准干预的重要方向。

基金项目

2024 年度“六个一批”专项行动科研项目(项目编号: Y2024002)。

参考文献

- [1] Soriano, J.B., Kendrick, P.J., Paulson, K.R., Gupta, V., Abrams, E.M., Adedoyin, R.A., *et al.* (2020) Prevalence and Attributable Health Burden of Chronic Respiratory Diseases, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 585-596. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30105-3)
- [2] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [3] Jiang, X., Stockwell, B.R. and Conrad, M. (2021) Ferroptosis: Mechanisms, Biology and Role in Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 266-282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
- [4] 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>
- [5] Cheng, H., Feng, D., Li, X., Gao, L., Tang, S., Liu, W., *et al.* (2021) Iron Deposition-Induced Ferroptosis in Alveolar Type II Cells Promotes the Development of Pulmonary Fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1867**, Article 166204. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166204>
- [6] Stockwell, B.R. (2022) Ferroptosis Turns 10: Emerging Mechanisms, Physiological Functions, and Therapeutic Applications. *Cell*, **185**, 2401-2421. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003>
- [7] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., *et al.* (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [8] Mancias, J.D., Wang, X., Gygi, S.P., Harper, J.W. and Kimmelman, A.C. (2014) Quantitative Proteomics Identifies NCOA4 as the Cargo Receptor Mediating Ferritinophagy. *Nature*, **509**, 105-109. <https://doi.org/10.1038/nature13148>
- [9] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., *et al.* (2017) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
- [10] Bersuker, K., Hendricks, J.M., Li, Z., Magtanong, L., Ford, B., Tang, P.H., *et al.* (2019) The CoQ Oxidoreductase FSP1 Acts Parallel to GPX4 to Inhibit Ferroptosis. *Nature*, **575**, 688-692. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2>
- [11] Mao, C., Liu, X., Zhang, Y., Lei, G., Yan, Y., Lee, H., *et al.* (2021) DHODH-Mediated Ferroptosis Defence Is a Targetable Vulnerability in Cancer. *Nature*, **593**, 586-590. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03539-7>
- [12] Kraft, V.A.N., Bezjian, C.T., Pfeiffer, S., Ringelstetter, L., Müller, C., Zandkarimi, F., *et al.* (2020) GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling. *ACS Central Science*, **6**, 41-53. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b01063>
- [13] Dodson, M., Castro-Portuguez, R. and Zhang, D.D. (2019) NRF2 Plays a Critical Role in Mitigating Lipid Peroxidation

- and Ferroptosis. *Redox Biology*, **23**, Article 101107. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101107>
- [14] Cloonan, S.M., Glass, K., Laucho-Contreras, M.E., Bhashyam, A.R., Cervo, M., Pabón, M.A., *et al.* (2016) Mitochondrial Iron Chelation Ameliorates Cigarette Smoke-Induced Bronchitis and Emphysema in Mice. *Nature Medicine*, **22**, 163-174. <https://doi.org/10.1038/nm.4021>
- [15] Pei, Z., Qin, Y., Fu, X., Yang, F., Huo, F., Liang, X., *et al.* (2022) Inhibition of Ferroptosis and Iron Accumulation Alleviates Pulmonary Fibrosis in a Bleomycin Model. *Redox Biology*, **57**, Article 102509. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102509>
- [16] Michaeloudes, C., Abubakar-Waziri, H., Lakhdar, R., Raby, K., Dixey, P., Adcock, I.M., *et al.* (2022) Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Asthma. *Molecular Aspects of Medicine*, **85**, Article 101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>
- [17] Song, J., Zhang, H., Tong, Y., Wang, Y., Xiang, Q., Dai, H., *et al.* (2023) Molecular Mechanism of Interleukin-17A Regulating Airway Epithelial Cell Ferroptosis Based on Allergic Asthma Airway Inflammation. *Redox Biology*, **68**, Article 102970. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102970>
- [18] Rhodes, C.J., Howard, L.S., Busbridge, M., Ashby, D., Kondili, E., Gibbs, J.S.R., *et al.* (2011) Iron Deficiency and Raised Hepcidin in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Clinical Prevalence, Outcomes, and Mechanistic Insights. *Journal of the American College of Cardiology*, **58**, 300-309. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.057>
- [19] Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M., *et al.* (2022) 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European Heart Journal*, **43**, 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [20] Reid, D.W., Withers, N.J., Francis, L., Wilson, J.W. and Kotsimbos, T.C. (2002) Iron Deficiency in Cystic Fibrosis: Relationship to Lung Disease Severity and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Chest*, **121**, 48-54. <https://doi.org/10.1378/chest.121.1.48>
- [21] Chen, X., Comish, P.B., Tang, D. and Kang, R. (2021) Characteristics and Biomarkers of Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 637162. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.637162>
- [22] Yang, W.S. and Stockwell, B.R. (2016) Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends in Cell Biology*, **26**, 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>
- [23] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [24] Friedmann Angeli, J.P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Hammond, V.J., *et al.* (2014) Inactivation of the Ferroptosis Regulator GPX4 Triggers Acute Renal Failure in Mice. *Nature Cell Biology*, **16**, 1180-1191. <https://doi.org/10.1038/ncb3064>
- [25] Zheng, J.P., Wen, F.Q., Bai, C.X., *et al.* (2014) Twice Daily N-Acetylcysteine 600 mg for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (PANTHEON): A Randomised, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **2**, 187-194. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(13\)70286-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(13)70286-8)
- [26] Nairz, M., Schroll, A., Sonnweber, T. and Weiss, G. (2010) The Struggle for Iron—A Metal at the Host-Pathogen Interface. *Cellular Microbiology*, **12**, 1691-1702. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x>
- [27] Labiris, N.R. and Dolovich, M.B. (2003) Pulmonary Drug Delivery. Part I: Physiological Factors Affecting Therapeutic Effectiveness of Aerosolized Medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, 588-599. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x>
- [28] Patton, J.S. and Byron, P.R. (2007) Inhaling Medicines: Delivering Drugs to the Body through the Lungs. *Nature Reviews Drug Discovery*, **6**, 67-74. <https://doi.org/10.1038/nrd2153>
- [29] Montuschi, P., Collins, J.V., Ciabattini, G., *et al.* (2000) Exhaled 8-Isoprostane as an *in Vivo* Biomarker of Lung Oxidative Stress in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **162**, 1175-1177. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.2001063>
- [30] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [31] Kuang, F., Liu, J., Tang, D. and Kang, R. (2020) Oxidative Damage and Antioxidant Defense in Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 586578. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.586578>
- [32] Travaglini, K.J., Nabhan, A.N., Penland, L., Sinha, R., Gillich, A., Sit, R.V., *et al.* (2020) A Molecular Cell Atlas of the Human Lung from Single-Cell RNA Sequencing. *Nature*, **587**, 619-625. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2922-4>
- [33] Habermann, A.C., Gutierrez, A.J., Bui, L.T., *et al.* (2020) Single-Cell RNA Sequencing Reveals Profibrotic Roles of Distinct Epithelial and Mesenchymal Lineages in Pulmonary Fibrosis. *Science Advances*, **6**, eaba1972.