

铁死亡在放射性肺炎中的作用机制及中西医干预研究进展

曾培艳^{1*}, 冯俊尧¹, 韩东¹, 许光兰^{2#}

¹广西中医药大学, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁

收稿日期: 2026年5月19日; 录用日期: 2026年6月30日; 发布日期: 2026年7月15日

摘要

放射性肺炎(Radiation Pneumonitis, RP)是胸部肿瘤放疗后常见的严重并发症, 其发病机制复杂, 涉及氧化应激、炎症反应及多种细胞死亡形式。近年来, 铁死亡作为一种铁依赖性的非凋亡细胞死亡形式, 在放射性肺炎的发生发展中受到广泛关注。现有研究表明, 放疗诱导的活性氧爆发可导致铁代谢紊乱、脂质过氧化物堆积及谷胱甘肽过氧化物酶4 (GPX4)失活, 进而触发肺部细胞铁死亡, 促进炎症级联反应和肺纤维化进程。然而, 现有研究多集中于单一机制或药物干预, 缺乏对铁死亡调控网络的系统整合。本综述系统论述铁死亡在放射性肺炎中的分子机制并总结中西医干预的最新进展, 旨在为临床防治提供新思路。

关键词

铁死亡, 放射性肺炎, 中西医干预

Ferroptosis in Radiation Pneumonitis: Mechanisms and Advances in Interventions Combining Traditional Chinese and Western Medicine

Peiyan Zeng^{1*}, Junyao Feng¹, Dong Han¹, Guanglan Xu^{2#}

¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: May 19, 2026; accepted: June 30, 2026; published: July 15, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 曾培艳, 冯俊尧, 韩东, 许光兰. 铁死亡在放射性肺炎中的作用机制及中西医干预研究进展[J]. 中医学, 2026, 15(7): 23-30. DOI: 10.12677/tcm.2026.157354

Abstract

Radiation pneumonitis is a common and serious complication following radiotherapy for thoracic tumors. Its pathogenesis is complex, involving oxidative stress, inflammatory responses and various forms of cell death. In recent years, ferroptosis—an iron-dependent form of non-apoptotic cell death—has attracted widespread attention in relation to the development of radiation pneumonitis. Existing research indicates that radiotherapy-induced bursts of reactive oxygen species can lead to iron metabolism disorders, the accumulation of lipid peroxides and the inactivation of glutathione peroxidase 4, thereby triggering ferroptosis in pulmonary cells and promoting inflammatory cascades and the progression of pulmonary fibrosis. However, existing studies have largely focused on single mechanisms or drug interventions, lacking a systematic integration of the ferroptosis regulatory network. This review systematically discusses the molecular mechanisms of ferroptosis in radiation pneumonitis and summarizes the latest advances in both Western and traditional Chinese medical interventions, aiming to provide new insights and targets for clinical prevention and treatment.

Keywords

Ferroptosis, Radiation Pneumonitis, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Intervention

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

放射性肺炎(RP)是胸部肿瘤放疗后常见的剂量限制性毒性反应,发生率高达 20%~30% [1] [2],其病理过程可分为早期炎症期和晚期肺纤维化期两个阶段[3] [4]。尽管放疗是胸部肿瘤的重要治疗手段,但 RP 的发生不仅限制了肿瘤靶区可给予的治疗剂量,也显著损害了患者的健康和生活质量,从而制约了放疗的疗效和适用性[3]。目前临床上对于 RP 的诊断主要依靠临床评估和影像学发现进行排除性诊断[4],有效的治疗药物选择有限,目前以糖皮质激素为主,但其应用需遵循早期、足量及个体化原则[5]。传统观点认为[6] [7],放射性肺炎主要由电离辐射诱导的活性氧(ROS)爆发、DNA 损伤及炎症级联反应引起。电离辐射会使细胞内 ROS 水平显著提高,引发细胞因子和趋化因子的大量释放以及炎症细胞的大量浸润,进而驱动肺部发生炎症反应。这一肺部炎症反应可持续数月,并极大可能进展为不可逆的肺纤维化。铁死亡作为一种铁依赖性的、以脂质过氧化积累为特征的非凋亡性细胞死亡形式,近年来被证实参与多种肺部疾病的发病过程。研究表明,辐射诱导产生的 ROS 可能是 RP 中铁死亡的初始触发因素,而 P62-Keap1-NRF2 通路的激活已被证明能够抑制铁死亡并发挥保护作用[8]。因此,深入理解铁死亡在放射性肺炎中的分子机制,对于开发有效的干预策略至关重要。本文将从铁死亡的核心机制出发,系统阐述其在放射性肺炎中的作用,并总结中西医干预治疗的最新研究进展,旨在为 RP 的临床治疗提供新思路。

2. 铁死亡的核心分子机制及其在放射性肺炎中的启动

2.1. 辐射诱导的铁代谢紊乱与铁蓄积

电离辐射可直接损伤肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,导致细胞内铁蛋白降解和游离铁释放增加,造

成铁代谢紊乱,形成具有高度反应活性的游离铁池[9]。此外,辐射可以上调转铁蛋白受体 1 (TFR1)表达,促进细胞对铁离子的摄取,同时降低铁输出蛋白如铁转运蛋白 FPN1 表达,减少铁离子的外排,共同加剧了细胞内铁蓄积[10]。蓄积的铁离子通过 Fenton 反应催化产生高活性的羟基自由基,进一步放大氧化应激,为铁死亡提供启动条件[11][12]。谭鑫等人[13]的研究表明,辐射诱导的铁死亡涉及二价铁的过度积累,通过 Fenton 反应引发脂质过氧化,最终导致细胞膜破裂和细胞死亡。此外,铁螯合剂如去铁胺,能够有效减轻辐射诱导的细胞损伤,进一步证实了铁在放射性肺炎中的关键作用[9]。因此,辐射诱导的铁代谢紊乱和铁蓄积是启动铁死亡的关键上游事件。

2.2. 脂质过氧化积累与细胞膜损伤

铁死亡的核心事件是多不饱和脂肪酸(PUFA)在酶和铁催化下发生脂质过氧化,生成大量脂质过氧化物如 4-羟基壬烯醛(4-HNE)和丙二醛(MDA) [14]。辐射诱导的活性氧(ROS)可直接攻击细胞膜磷脂,导致膜流动性降低、通透性增加,最终引发细胞破裂和内容物释放[15]。脂质过氧化物还可作为信号分子,激活炎症通路如 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体,加重肺组织损伤[16]。在放射性肺损伤小鼠模型中,辐射后肺组织中 4-HNE 和 MDA 水平显著升高,表明脂质过氧化在放射性肺损伤中发挥重要作用[13]。脂质过氧化不仅直接破坏细胞膜结构,还通过产生多种活性醛类物质,进一步损伤蛋白质和 DNA [17],形成恶性循环。因此,脂质过氧化积累是铁死亡执行阶段的关键环节,也是 RP 发生发展的重要病理基础。

2.3. GPX4 功能抑制与抗氧化防御崩溃

谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)是铁死亡的关键负调控因子,其通过还原磷脂氢过氧化物(PL-OOH)为磷脂醇(PL-OH)进而阻断脂质过氧化链式反应[10]。辐射可导致 GPX4 蛋白表达下降或活性中心硒代半胱氨酸(Sec)氧化失活,使细胞抗氧化能力显著降低[18],当 GPX4 活性被抑制时,脂质过氧化物大量积累,细胞无法有效清除,最终触发铁死亡。研究表明,GPX4 的缺失或失活是铁死亡发生的必要条件,其表达水平与细胞对铁死亡的敏感性密切相关[19]。此外,GPX4 的抗氧化功能依赖于谷胱甘肽(GSH)的充足供应。当放射线照射后,肺组织内 GSH 合成酶活性下降,导致 GSH 供应减少,从而进一步加剧了 GPX4 功能的抑制[9]。因此,GPX4 功能抑制导致的抗氧化防御崩溃是铁死亡发生的关键分子事件。

3. 铁死亡在放射性肺炎病理进程中的关键作用

3.1. 肺泡上皮细胞铁死亡与肺屏障破坏

肺泡上皮细胞,特别是肺泡 II 型上皮细胞,是电离辐射直接损伤的主要靶点。当辐射诱导的铁死亡在这些细胞中发生,会直接使肺泡结构的完整性被破坏。II 型肺泡上皮细胞的损伤会减少肺表面活性物质的合成与分泌,从而引发肺泡塌陷(肺不张)和气体交换功能障碍[9]。此外,发生铁死亡的细胞会释放损伤相关分子模式(DAMPs),如高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)和三磷酸腺苷(ATP),这些信号分子能够激活邻近的巨噬细胞和成纤维细胞,启动并放大炎症反应,为后续的肺纤维化进程奠定基础[20]。

3.2. 血管内皮细胞铁死亡与微血管损伤

肺部的微血管内皮细胞对辐射高度敏感,其铁死亡在放射性肺炎的微循环障碍中扮演着关键角色。当内皮细胞发生铁死亡时,细胞膜因脂质过氧化而受损,导致血管通透性显著增加,血浆蛋白和液体渗出至肺间质,形成特征性的间质性肺水肿。这一过程破坏了气血屏障,加剧了组织缺氧。同时,受损的内皮细胞表面暴露出促凝物质,可引发血小板聚集和微血栓形成,进一步阻塞微血管,造成局部缺血缺氧的恶性循环[21]。Yuan 等人[15]在动脉粥样硬化模型中发现,氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)可通过下调辅酶 Q10 合成关键酶 PDSS2、抑制 Nrf2 抗氧化通路,诱导内皮细胞铁死亡;而铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1

(Fer-1)可逆转上述改变,减轻动脉粥样硬化病变。在脓毒症模型中,脂多糖(LPS)诱导的内皮细胞铁死亡可导致血脑屏障和肺血管屏障通透性增加,进一步证实铁死亡在内皮屏障破坏中的特异性作用[15]。

3.3. 巨噬细胞铁死亡与炎症微环境重塑

肺泡巨噬细胞作为肺组织常驻的免疫哨兵,在辐射后同样易发生铁死亡。巨噬细胞的铁死亡并非一个被动的终点,而是一个主动重塑炎症微环境的过程。发生铁死亡的巨噬细胞会释放大量的促炎细胞因子,如白细胞介素- 1β (IL- 1β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),以及多种趋化因子,从而强力招募中性粒细胞和单核细胞向肺组织浸润,放大急性炎症反应[20]。此外,铁死亡巨噬细胞崩解后,会将其胞内蓄积的铁离子和脂质过氧化物(如MDA)释放到细胞外环境中。这些物质可以充当“种子”,诱导周围原本健康的肺泡上皮细胞、内皮细胞等发生继发性铁死亡[9],从而像多米诺骨牌一样扩大损伤范围。因此,靶向调节巨噬细胞的铁死亡成为干预放射性肺炎的新思路。

4. 西医干预铁死亡在放射性肺炎中的研究进展

4.1. 铁螯合剂与铁代谢调控

铁螯合剂通过结合游离铁,减少Fenton反应和脂质过氧化,从而抑制铁死亡,是干预RP的重要策略之一。去铁胺(DFO)和去铁酮(DFP)等临床铁螯合剂能够有效降低细胞内不稳定铁池的水平,阻断铁依赖的活性氧(ROS)生成。在RP的动物模型中,辐射前或辐射后给予DFO治疗,可显著降低肺组织中的铁含量和脂质过氧化物水平,并减轻肺泡结构的损伤评分[8]。研究表明,辐射诱导的肺上皮细胞铁死亡与铁蛋白降解导致的铁过载密切相关,而抑制铁蛋白自噬可减少细胞内铁水平,从而缓解铁死亡和细胞衰老[22]。需注意的是,铁螯合剂联合放疗可能通过减轻正常组织的铁死亡损伤来提高治疗窗,长期使用可能导致铁缺乏性贫血等副作用[9]。因此,精准调控铁代谢平衡是未来研究的关键方向。

4.2. GPX4 激活剂与抗氧化系统增强

GPX4作为铁死亡防御系统的核心效应分子,其活性直接决定了细胞抵抗脂质过氧化的能力。Sec类似物如依布硒啉,可通过模拟GPX4的酶活性,直接还原脂质过氧化物,从而恢复细胞的抗氧化防御系统[8]。此外,维生素E和辅酶Q10等脂溶性抗氧化剂,能够通过清除脂质自由基,间接保护GPX4免受氧化失活,维持其功能[9]。Ning等人[23]的最新研究发现,通过腺相关病毒载体递送GPX4基因进行治疗,在辐射小鼠模型中可有效抑制肺上皮细胞的铁死亡,并显著减轻后续的肺纤维化进程。这些研究充分说明增强GPX4活性或表达在RP治疗中的巨大潜力,为开发新型抗氧化疗法提供了理论基础。

4.3. 脂质过氧化抑制剂与膜保护

Ferrostatin-1 (Fer-1)和Liproxstatin-1 (Lip-1)是经典的铁死亡抑制剂,其作用机制主要是通过捕获脂质自由基或抑制脂氧合酶(LOX)活性,从而阻断脂质过氧化的链式反应,保护细胞膜的完整性[8]。Fer-1能够有效抑制电离辐射诱导的肺上皮细胞铁死亡,减少炎症细胞的浸润并减轻细胞衰老[22]。然而,这些抑制剂普遍存在水溶性和生物利用度有限的问题,严重限制了其临床转化。目前,研究人员正在开发新型纳米递送系统[9],旨在提高这些抑制剂在肺组织中的靶向性和生物利用度,为RP提供更有效的治疗选择。

5. 中医干预铁死亡在放射性肺炎中的研究进展

5.1. 清热解毒类中药的调控

清热解毒类中药对铁死亡的调控呈现双向性,既可抑制铁死亡保护正常组织,亦可诱导铁死亡清除

肿瘤细胞。在抑制铁死亡方面,黄芩作为传统清热解毒类中药的代表,其活性成分黄芩素(baicalein, BAI) [24]被证实可通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路,恢复 GPX4 表达,抑制长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 介导的脂质过氧化,从而阻断肺泡上皮细胞铁死亡,减轻肺屏障破坏和炎症浸润。从姜黄根茎中提取到的天然活性化合物姜黄素(curcumin, CUR) [25],能显著降低细胞内二价铁含量,抑制铁依赖性脂质过氧化,同时上调溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)和 GPX4 表达,促进 GSH 合成与脂质过氧化物清除,进而减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的释放,协同抑制铁死亡驱动的炎症反应。在诱导铁死亡抗肿瘤方面,王稼骏等人[26]发现穿心莲内酯(andrographolide, Andro)通过抑制 HIF-1 α 表达,阻断其下游 SLC7A11-GPX4 抗氧化轴,导致肝癌细胞脂质过氧化失控和铁离子超载,最终驱动铁死亡。这些研究提示,清热解毒类中药通过多靶点、多途径地调控铁死亡,在治疗 RP 上面具有重要潜力。

5.2. 活血化瘀类中药的干预

活血化瘀类中药在改善放射性肺炎的微循环障碍和抑制铁死亡方面具有独特优势。《施今墨对药》[27]记载丹参-葛根二者配伍使用有增强活血化瘀功效。王艳等人[28]通过细胞实验发现丹参葛根提取物可通过上调 NRF2/GPX4 抗氧化通路增强抗氧化防御、降低细胞内 ACSL4 及 MDA 水平抑制脂质过氧化、下调 TFR1 的表达减少铁摄取,降低细胞内铁过载,恢复 GSH 含量,从而多靶点抑制 Erastin 诱导的细胞铁死亡。李永顺等人[29]通过 GEO 数据库和 FerrDb 平台分析发现,丹参可通过槲皮素、山柰酚等活性成分作用于 PTGS2、HMOX1 等铁死亡相关核心靶点,干预 JAK/STAT、MAPK 等信号通路,发挥抗肺纤维化作用。此外,丹参中的活性成分丹参酮 IIA (Tanshinone IIA, TSN-IIA)还能改善微循环,减少内皮细胞损伤和微血栓形成,有效减轻放射性肺炎中的血管渗漏[30]。川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)作为一种天然铁离子螯合剂[31],能够螯合亚铁离子并减少羟基自由基生成,同时通过促进铁蛋白合成,增强细胞内铁的储存能力,降低不稳定铁池,从而抑制铁死亡[32]。这些研究表明,活血化瘀类中药通过改善微循环、螯合铁离子和调节铁代谢等多种机制,有效干预铁死亡过程。

5.3. 益气养阴类中药保护

益气养阴类中药在放射性肺炎的治疗中通过增强抗氧化能力,发挥协同保护作用。补气药黄芪含有多种微量活性成分,其中黄芪甲苷 IV (astragaloside IV, AS-IV)作为其代表性活性物质,能降低细胞内脂质过氧化产物 MDA 水平、上调 GPX4 的表达、增强谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,减轻铁死亡相关的氧化损伤,提升细胞的抗氧化防御能力[33][34]。养阴类代表中药麦冬的主要成分麦冬多糖(Ophiopogon japonicus polysaccharides, OJP)能够清除 ROS 并螯合铁离子,有效抑制脂质过氧化,同时减轻炎症反应。文丹等人[35]在 H₂O₂ 诱导的细胞损伤模型中发现,经 OJP 预处理过细胞同单独用 H₂O₂ 处理的细胞对比,细胞内 ROS、MDA 和 LDH 水平及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的浓度均明显降低,证实其具有抗氧化-抗炎双重保护效应。

5.4. 中医特色疗法的潜在作用

中医特色疗法(包括针灸、艾灸、穴位注射等)操作简便、副作用小,且注重个体化辨证施治,已广泛应用于临床各类疾病的治疗。在调控铁死亡协助治疗 RP 方面,这类疗法同样展现出巨大的应用潜力。在压力性尿失禁大鼠模型[36]中,电针“气海”、“中极”、“关元”穴通过激活 SLC7A11/GPX4 通路抑制尿道括约肌铁死亡;在哮喘小鼠模型[37]中,电针“大椎”、“肺俞”、“足三里”穴则通过调控 Keap1/Nrf2 通路缓解肺部铁死亡;在类风湿性关节炎大鼠模型[38]中,艾灸“肾俞”、“足三里”穴可通过降低滑膜组织 ROS 水平和脂质过氧化产物 MDA,上调 GPX4 表达,抑制铁死亡的发生,从而减轻滑膜炎性损伤

和炎性细胞浸润。穴位注射中药提取物(如黄芪注射液)则结合了穴位刺激和药物作用,有望实现靶向调控铁死亡。然而,目前针灸干预放射性肺炎的临床证据尚不充分,其具体机制和疗效仍需更多高质量的研究来验证。

6. 结论

放射性肺炎作为胸部放疗后常见的严重并发症,其发生发展机制复杂,传统抗炎和抗纤维化治疗手段效果有限。近年来,铁死亡作为一种新型的程序性细胞死亡方式,被证实深度参与了该病的病理进程。通过系统梳理现有证据,我们可以清晰地看到:铁死亡通过铁代谢紊乱、脂质过氧化积累以及 GPX4 功能抑制等核心机制,驱动了肺泡上皮细胞、血管内皮细胞以及巨噬细胞的损伤与功能障碍,进而形成炎症放大与纤维化启动的恶性循环。这一发现不仅揭示了放射性肺炎发病机制中此前被忽视的“铁依赖”环节,也为临床干预提供了全新的分子靶点。

从西医干预策略的角度看,铁螯合剂、GPX4 激活剂和脂质过氧化抑制剂,在动物模型中已展现出抑制铁死亡、减轻肺组织损伤的显著效果。然而,这些策略在临床转化中面临生物利用度低、长期安全性不明确以及靶点选择可能引发脱靶效应等现实挑战。例如,铁螯合剂虽能有效降低铁负荷,但过度干预可能干扰正常造血功能;而 GPX4 的广谱激活则可能影响其他依赖该酶的生理过程。

中医干预策略则提供了另一条值得深入探索的路径。清热解毒、活血化瘀、益气养阴等治法及中医特色疗法通过多靶点调控铁死亡相关通路,展现出协同保护作用,这与传统中医“整体观念”和“辨证论治”的哲学高度契合。然而,要将这一理论成果转化为可靠的临床策略,仍面临诸多现实挑战,需要客观审视。首先,中药化学成分复杂、质量把控困难,不同产地、炮制方法及提取工艺可能导致药效差异显著,影响研究结果的重复性与临床应用的稳定性。其次,多数中药成分的药代动力学特征尚不明确,其在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程缺乏系统数据,难以确定有效剂量与给药窗口。再者,潜在的中药-西药相互作用不容忽视,部分中药成分可能与西药发生化学反应,从而影响疗效或者生产有毒物质,甚至产生不可预见的拮抗或协同效应。此外,目前多数证据仍局限于细胞与动物模型,高质量的临床转化研究匮乏,且铁死亡作为治疗靶点的特异性、长期干预的安全性等问题也亟待解答。

未来我们需进一步将西医精准靶向治疗与中医宏观调控防治的优势有机结合,以抑制细胞铁死亡、提升 RP 患者的整体治疗效果。例如,在急性期,可优先使用高效低毒的 GPX4 激活剂或脂质过氧化抑制剂以快速控制损伤;而在慢性期或预防阶段,则可采用中药及中医治疗进行多靶点调理,减少复发与纤维化风险。随着研究的不断深入和科技的不断发展,未来我们有望找到疗效与安全性的最佳平衡点,使铁死亡的理论突破真正转化为 RP 患者临床获益,推动中西医结合干预方案的持续优化与落地应用。

参考文献

- [1] Xia, C., Shi, W., Zhang, Y., Ding, L., Gao, L., Wang, Q., *et al.* (2020) Prevention and Treatment of Radiation-Induced Lung Injury. *Future Medicinal Chemistry*, **12**, 2161-2173. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0162>
- [2] Liu, X., Shao, C. and Fu, J. (2021) Promising Biomarkers of Radiation-Induced Lung Injury: A Review. *Biomedicines*, **9**, Article No. 1181. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091181>
- [3] Wang, Y., Zhang, J. and Shao, C. (2024) Cytological Changes in Radiation-Induced Lung Injury. *Life Sciences*, **358**, Article ID: 123188. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123188>
- [4] Arroyo-Hernández, M., Maldonado, F., Lozano-Ruiz, F., Muñoz-Montaña, W., Nuñez-Baez, M. and Arrieta, O. (2021) Radiation-Induced Lung Injury: Current Evidence. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>
- [5] Yan, Y., Fu, J., Kowalchuk, R.O., Wright, C.M., Zhang, R., Li, X., *et al.* (2022) Exploration of Radiation-Induced Lung Injury, from Mechanism to Treatment: A Narrative Review. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 307-322. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-108>

- [6] Chang, S., Lv, J., Wang, X., Su, J., Bian, C., Zheng, Z., *et al.* (2024) Pathogenic Mechanisms and Latest Therapeutic Approaches for Radiation-Induced Lung Injury: A Narrative Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **202**, Article ID: 104461. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104461>
- [7] Guo, H., Yu, R., Zhang, H. and Wang, W. (2024) Cytokine, Chemokine Alterations and Immune Cell Infiltration in Radiation-Induced Lung Injury: Implications for Prevention and Management. *International Immunopharmacology*, **126**, Article ID: 111263. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111263>
- [8] Li, X., Chen, J., Yuan, S., Zhuang, X. and Qiao, T. (2022) Activation of the P62-Keap1-NRF2 Pathway Protects against Ferroptosis in Radiation-Induced Lung Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 8973509. <https://doi.org/10.1155/2022/8973509>
- [9] Yan, H., Zou, T., Tuo, Q., Xu, S., Li, H., Belaidi, A.A., *et al.* (2021) Ferroptosis: Mechanisms and Links with Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00428-9>
- [10] Li, S. and Huang, Y. (2022) Ferroptosis: An Iron-Dependent Cell Death Form Linking Metabolism, Diseases, Immune Cell and Targeted Therapy. *Clinical and Translational Oncology*, **24**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02669-8>
- [11] Javadov, S. (2022) Mitochondria and Ferroptosis. *Current Opinion in Physiology*, **25**, Article ID: 100483. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2022.100483>
- [12] Karimian, F., Khademi, M., Bahrami, A.N., Nabigol, M., Mikanik, F., Bakhtiyaridovvombaygi, M., *et al.* (2025) Iron-dependent Cell Death: Unlocking Ferroptosis as a Key to Multiple Myeloma Therapy. *Clinical Immunology*, **280**, Article ID: 110570. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2025.110570>
- [13] 谭鑫, 张沛, 杜乐辉, 等. 间充质干细胞通过抑制铁死亡减轻小鼠放射性肺损伤的作用机制研究[J]. 中国医学装备, 2024, 21(5): 176-183.
- [14] Xiang, Y., Song, X. and Long, D. (2024) Ferroptosis Regulation through Nrf2 and Implications for Neurodegenerative Diseases. *Archives of Toxicology*, **98**, 579-615. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03660-8>
- [15] Yuan, W., Xia, H., Xu, Y., Xu, C., Chen, N., Shao, C., *et al.* (2022) The Role of Ferroptosis in Endothelial Cell Dysfunction. *Cell Cycle*, **21**, 1897-1914. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2079054>
- [16] 张钰滢, 杨丽娜. 铁死亡与继发性肾脏病[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(3): 377-384.
- [17] 朱琳, 王瑞芳, 郑莹莹, 等. 脂质过氧化与铁死亡研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2026, 43(3): 242-247.
- [18] Dörschmann, P., Apitz, S., Hellige, I., Neupane, S., Alban, S., Kopplin, G., *et al.* (2021) Evaluation of the Effects of Fucoidans from Fucus Species and *Laminaria hyperborea* against Oxidative Stress and Iron-Dependent Cell Death. *Marine Drugs*, **19**, Article No. 557. <https://doi.org/10.3390/md19100557>
- [19] Wang, Y., Yu, G. and Chen, X. (2024) Mechanism of Ferroptosis Resistance in Cancer Cells. *Cancer Drug Resistance*, **7**, Article No. 47. <https://doi.org/10.20517/cdr.2024.127>
- [20] Tan, L., Liu, J., Ma, C., Huang, S., He, F., Long, Y., *et al.* (2025) Iron-Dependent Cell Death: Exploring Ferroptosis as a Unique Target in Triple-Negative Breast Cancer Management. *Cancer Management and Research*, **17**, 625-637. <https://doi.org/10.2147/cmar.s503932>
- [21] Hu, H., Chen, Y., Jing, L., Zhai, C. and Shen, L. (2021) The Link between Ferroptosis and Cardiovascular Diseases: A Novel Target for Treatment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 710963. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.710963>
- [22] Qian, X., Wang, Y., Kuang, P., Li, B., Jiang, K., Wang, A., *et al.* (2026) Ionizing Radiation Promotes Lung Injury by Inducing Ferroptosis-Driven Senescence in Epithelial Cells via NCOA4-Mediated Ferritinophagy. *Redox Biology*, **91**, Article ID: 104091. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2026.104091>
- [23] Ning, X., Zhao, W., Wu, Q., Wang, C. and Liang, S. (2024) Therapeutic Potential of Dihydroartemisinin in Mitigating Radiation-Induced Lung Injury: Inhibition of Ferroptosis through Nrf2/HO-1 Pathways in Mice. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1175. <https://doi.org/10.1002/iid3.1175>
- [24] 林樱, 赵俊凯, 徐静静. 黄芩素通过调控 SIRT1/FOXO1 通路抑制铁死亡减轻脓毒症小鼠急性肺损伤[J/OL]. 解剖科学进展, 1-8. <https://link.cnki.net/urlid/21.1347.Q.20260421.1013.016>, 2026-06-26.
- [25] 杨文哲, 王锦浩, 赵子琛, 等. 姜黄素影响铁死亡途径缓解 LPS 诱导牛乳腺上皮细胞炎性反应的分析[J]. 畜牧兽医学报, 2025, 56(9): 4730-4740.
- [26] 王稼骏, 周静. 穿心莲内酯通过 HIF-1 α /SLC7A11/GPX4 轴诱导导致肝癌细胞铁死亡机制研究[J/OL]. 海南医科大学学报, 1-14. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20260428.001>, 2026-06-26.
- [27] 吕景山. 施今墨对药(彩色图文版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2026.
- [28] 王艳, 刘茵, 贺晓丽. 丹参葛根提取物抑制 Erastin 诱导的 HT22 细胞铁死亡[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(2): 47-

53.

- [29] 李永顺, 谢嘉嘉, 李航, 等. 基于生物信息学及铁死亡分析特发性肺纤维化的差异基因及潜在的治疗中药预测[J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 501-509.
- [30] 赵信燕, 岳晓霞, 张惠丽, 等. 丹参酮调节 cGAS-STING 信号通路对急性肺栓塞大鼠炎症损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(17): 4321-4326.
- [31] Hatcher, H.C., Singh, R.N., Torti, F.M. and Torti, S.V. (2009) Synthetic and Natural Iron Chelators: Therapeutic Potential and Clinical Use. *Future Medicinal Chemistry*, 1, 1643-1670. <https://doi.org/10.4155/fmc.09.121>
- [32] 赵苗苗, 杨轶童, 陈露萍, 等. 川芎嗪通过激活 SIRT1 信号抑制铁死亡减轻脂多糖致内皮细胞炎症损伤[J]. 心脏杂志, 2025, 37(4): 380-386.
- [33] Chen, Y. and Wu, M. (2023) Exploration of Molecular Mechanism Underlying Protective Effect of Astragaloside IV against Radiation-Induced Lung Injury by Suppressing Ferroptosis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 745, Article ID: 109717. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109717>
- [34] 孙亚利, 王彬蒙, 丁新月, 等. 基于脂质过氧化途径探讨黄芪甲苷对高糖诱导人足细胞铁死亡的保护作用[J]. 中医药导报, 2025, 31(6): 26-30.
- [35] 文丹, 付成, 丁菲. 麦冬多糖的抗氧化、降血糖活性研究[J]. 江汉大学学报(自然科学版), 2023, 51(3): 55-67.
- [36] 马波, 张梦卓, 何麒, 等. 电针“气海”“中极”“关元”穴抑制压力性尿失禁大鼠尿道括约肌铁死亡的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(11): 2229-2236.
- [37] 张正则, 刘浩, 何悦雯, 等. 电针调控哮喘小鼠肺组织 Keap1/Nrf2 通路缓解铁死亡的机制研究[J]. 针刺研究, 2025, 50(9): 983-994.
- [38] 彭传玉, 王天城, 蔡荣林, 等. 艾灸调控铁死亡-脂质代谢通路改善类风湿性关节炎大鼠滑膜炎性损伤的机制研究[J]. 针刺研究, 2024, 49(12): 1296-1302.