

中药调控铁死亡干预急性肺损伤作用机制研究进展

丁乐乐^{1,2}, 姜永红^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院儿科, 上海 200032; 2. 上海中医药大学龙华临床医学院, 上海 200032)

摘要: 急性肺损伤是由各种因素引起的严重肺部疾患, 预后较差, 死亡率高, 进行及时有效的干预十分重要。铁死亡作为一种独特的细胞程序性死亡方式, 与肺的生理病理过程存在密切联系, 研究证实其在急性肺损伤的发生发展过程中发挥重要作用。因此, 精准地调控铁死亡是治疗急性肺损伤的关键。中药在急性肺损伤的防治中具有独特优势, 研究表明, 中药活性成分、单味中药及其复方通过多靶点、多通路干预脂质过氧化物相关代谢途径, 从而抑制肺组织铁死亡, 具有抗急性肺损伤作用。本文通过梳理铁死亡与急性肺损伤的关系, 并对中药通过铁死亡干预急性肺损伤的作用机制进行综述, 以期对中药治疗急性肺损伤提供新的研究方向。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 急性肺损伤; 铁死亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)04-1221-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.022

急性肺损伤是由感染、创伤或全身性疾病等多种因素引起的进行性呼吸困难和顽固性低氧血症, 以上皮细胞或内皮细胞损伤、炎症细胞大量浸润、过度的氧化应激、弥漫性肺水肿为主要病理特征^[1]。急性肺损伤可发展为急性呼吸窘迫综合征, 对全球造成巨大的健康负担。尽管在急性肺损伤干预措施方面的研究已经取得了重大进展, 如机械通气、液体复苏、糖皮质激素等措施能够较好地改善疾病预后, 但急性肺损伤的年死亡率仍高达40%^[2]。其高发病率和死亡率给家庭和社会带来了沉重的负担, 因此, 深入探究其发病机制及治疗策略尤为重要。铁死亡是 Dixon 等^[3]在2012年发现的一种独特的细胞程序性死亡模式, 以铁依赖的脂质过氧化为特征, 与肿瘤、骨质疏松、脑出血等多种疾病密切相关。近年来研究发现, 铁死亡在各种原因引起的急性肺损伤中发挥着关键作用, 中药通过铁死亡干预急性肺损伤的研究也得到广泛认可。因此, 本文结合近年相关研究, 以铁死亡为切入点, 从铁死亡机制、急性肺损伤与铁死亡以及中药调控铁死亡干预急性肺损伤展开论述, 旨在提高对急性肺损伤发病机理的更进一步认识, 以期对急性肺损伤的临床治疗策略提供新思路。

1 铁死亡主要调控机制

在形态学方面, 铁死亡的特征以线粒体结构改变为主, 如体积缩小、嵴减少或消失、双层膜密度增加。而脂质过氧化物 (lipid peroxidation, LPO) 的过度积累是铁死亡的关键诱发原因, 即铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢以及其他相关途径的失衡导致 LPO 生成增多与 LPO 清除减少, 见图 1。

1.1 LPO 生成增多

1.1.1 铁代谢失衡 衰老红细胞的铁释放与饮食摄入是人体循环铁的主要来源^[4]。血液循环中的 Fe³⁺ 与转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合形成 Tf-Fe³⁺, 其与转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 结合并发生内吞作用。在囊泡中, Fe³⁺ 被前列腺六跨膜上皮抗原 3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, Steap3) 还原为 Fe²⁺, 通过二价金属转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 和金属离子转运蛋白家族 ZIP8、ZIP14 进入细胞质中的不稳定铁池 (labile iron pool, LIP), 部分储存于铁蛋白, 部分用于各种生化过程。细胞内 Fe²⁺ 也可通过膜铁转运蛋白 (ferroportin, Fpn) 输出到细胞外, 被铁氧化酶氧化为 Fe³⁺ 后与 Tf 结合并重新进入循环。铁调素

收稿日期: 2025-04-22

基金项目: 国家自然科学基金 (82374515, 82174127)

作者简介: 丁乐乐 (1998—), 男, 博士在读, 研究方向为中医药防治小儿肺病与脑病。E-mail: dingle1314@126.com

* 通信作者: 姜永红 (1973—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治小儿肺病与脑病。E-mail: jyh203225@126.com

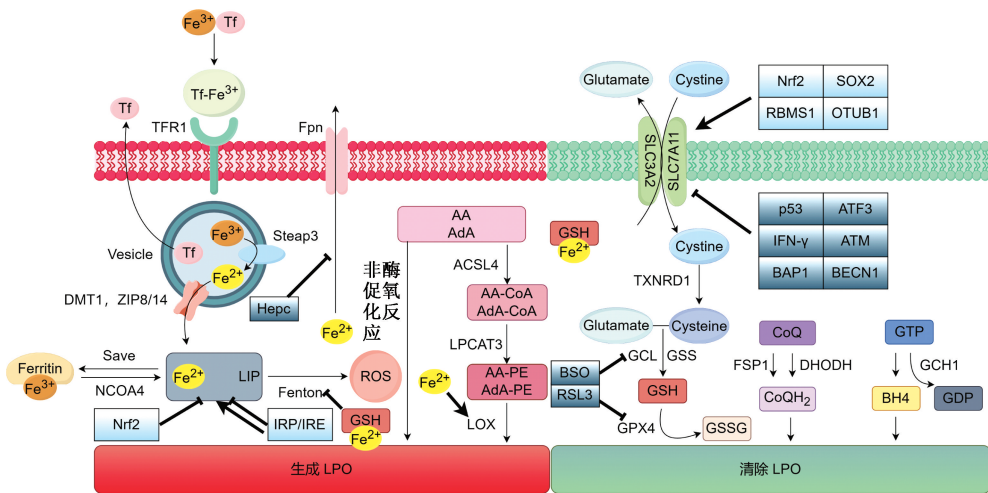


图1 铁死亡核心机制

(hepcidin, Hpc)、核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-like-2, Nrf2)、铁调节蛋白 (iron regulatory protein, IRP)、铁反应元件 (iron response element, IRE) 可通过调节铁转运与铁储存蛋白的表达和降解来调节胞内铁稳态^[5-6]。当 Fe²⁺ 过多而无法维持稳态时, 它们与过氧化氢发生 Fenton 反应产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), ROS 能与多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 发生非酶促氧化反应生成 LPO, 破坏细胞膜的磷脂结构并进一步导致胞内各类成分过氧化, 从而使细胞发生不可逆的结构和功能改变。

1.1.2 脂质代谢失衡 脂质的过氧化是铁死亡发生的重要标志。脂肪酸主要包括饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFAs)、PUFAs, 在细胞中发挥提供能量、信号分子以及构成细胞膜等作用。其中 PUFAs, 如花生四烯酸和肾上腺酸, 对过氧化反应高度敏感, 除了与 ROS 发生非酶促氧化反应生成 LPO 外, 还能在脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 介导的酶促氧化反应下生成 LPO。该反应涉及 3 种酶调控, 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl coenzyme A synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 将花生四烯酸和肾上腺酸催化为花生四烯酰-辅酶 A 和肾上腺酰-辅酶 A, 随后溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 将其酯化为磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE), 最后在 LOX 的氧化作用下生成 LPO。这个过程中 Fe²⁺ 可通过升高 LOX 活性来促进酶促氧化反应^[7]; MUFAs 水平升

高则会抑制 PUFAs 的脂质过氧化。

1.2 LPO 清除减少

1.2.1 氨基酸代谢失衡 氨基酸代谢主要依靠由细胞膜上的溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 和溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 组成的胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (System Xc⁻), 通过胱氨酸和谷氨酸的交换产生具有抗氧化作用的还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH), GSH 在谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的催化下将 LPO 还原为无毒的脂质醇, 抑制铁死亡。氨基酸代谢受多种因子调控, Nrf2、SRY-box 转录因子 2、RNA 结合基序单链相互作用蛋白 1 可促进 SLC7A11 表达, p53、激活转录因子 3、干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ)、共济失调毛细血管扩张突变基因、乳腺癌易感蛋白 1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、苯氯素 1 可抑制 SLC7A11 表达^[8]。铁死亡激活剂 Erastin^[3]、丁硫氨酸亚砷胺^[9]、GPX4 选择性抑制剂 RSL3^[10]、他汀类药物^[11] 也能通过多种途径降低细胞抗氧化能力。当细胞内外氨基酸代谢紊乱, GSH 耗竭或 GPX4 活性受到抑制时, 细胞清除 LPO 的能力下降, 促进铁死亡发生。另外, GSH 能够与 Fe²⁺ 以互相结合的形式存在, GSH 的耗竭不仅会降低 GPX4 活性, 还会导致游离铁增加, 促进 LPO 生成^[12]。

1.2.2 其他抗氧化途径失衡 除 System Xc⁻ 外, 铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 与定位在线粒体内膜上的二氢乳酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 都能通过

将泛醌还原为捕获脂质自由基的抗氧化剂二氢泛醌来清除 LPO, 发挥抗铁死亡作用。DHODH 的线粒体定位是其抗氧化的必需条件, 并且 DHODH 抑制所导致的线粒体内 LPO 表达升高不受胞质 GPX4、FSP1 的调控^[13]。GTP 环水解酶-1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1) 也能通过多种途径抑制铁死亡, 其代谢产物四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 与二氢泛醌类似, 都属于亲脂性自由基抗氧化剂; GCH1 还能介导脂质膜的重构从而升高泛醌 10 水平, 同时通过消耗 PUFAs 来减少 LPO 的反应底物。当这些抗氧化途径被抑制时, LPO 无法有效清除, 则会促进铁死亡。

2 急性肺损伤中的铁死亡现象

肺泡作为气体交换的主要场所, 持续暴露于高氧环境, 易产生 ROS; 肺组织中活跃的铁代谢使得其对于铁超载较敏感, 肺泡上皮细胞与血管内皮细胞构成的气血屏障亦对氧化应激敏感, 这些因素构成了发生铁死亡的生理结构基础。Chen 等^[14]发现, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的急性肺损伤小鼠模型中, 气道上皮细胞呈现线粒体体积缩小与细胞膜密度增加的铁死亡特征改变, Fe^{2+} 、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平升高, GPX4 活性降低, 而铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 则能逆转这些改变。柳红英等^[15]在盲肠结扎穿刺建立的脓毒症急性肺损伤模型中, 同样发现肺组织 Fe^{2+} 、MDA 水平升高, GSH、GPX4 蛋白表达降低。在尾静脉注射纯油酸诱导的急性肺损伤模型中, 小鼠促进脂质代谢产生 LPO 的前列腺素 G/H 合成酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2) mRNA 表达升高^[16]。使用百草枯诱导小鼠急性肺损伤后, 花生四烯酸代谢途径的环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 活性升高; 使用百草枯诱导细胞模型中, COX-2、 Fe^{2+} 转运和释放的关键媒介如 DMT1、TFR1、核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 表达升高, GPX4、SLC7A11、Fpn 表达降低; 这些损伤同样能被 Ferrostatin-1 改善^[17]。这些体内外模型证实急性肺损伤中铁死亡现象的存在。此外, 临床研究也发现, 与健康组和肺炎支原体肺炎轻症组相比, 肺炎支原体肺炎重症组 TFR1、ACSL4、MDA、LPO 水平升高, GPX4 表达降低, 预后更差; 进一步从临床角度确定了铁死亡与急性肺损伤的联系^[18]。

3 中药调控铁死亡干预急性肺损伤

3.1 单味中药 雷公藤、忍冬、化橘红通过激活

Nrf2/GPX4 信号通路来调节氧化应激, 缓解肺组织铁死亡, 从而发挥抗急性肺损伤作用。Nrf2 激活后与细胞核内血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、GPX4 基因启动子区域的抗氧化反应元件结合, 直接促进 HO-1、GPX4 的转录; 还能调控 GSH 合成酶活性, 促进 GSH 的生成, 从而维持 GPX4 活性, 促进 LPO 清除, 发挥抗氧化作用, 抑制铁死亡发生^[19]。Xu 等^[20]发现, 化橘红能降低 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠血清和支气管肺泡灌洗液中炎症因子水平, 升高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、GSH 水平, 降低 Fe^{2+} 、MDA 水平, 促进 Nrf2、HO-1、GPX4、多聚 (rC) 结合蛋白 1 表达。Xiong 等^[21]也发现, 忍冬能降低 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠促炎因子、脂质过氧化物水平, 升高 Nrf2、GPX4 等水平。表明化橘红、忍冬能抑制铁死亡改善急性肺损伤的机制可能与 Nrf2/GPX4 信号通路的激活有关。在百草枯诱导急性肺损伤小鼠中, 具有天然免疫抑制作用的雷公藤无论是预先给药还是造模后给药都能减轻小鼠肺泡上皮细胞的线粒体损伤, 同时逆转百草枯所造成的 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein, Keap1)、Nrf2、HO-1、GPX4 水平异常变化, 抑制铁死亡^[22]。

3.2 中药复方 中药复方具有多成分、多靶点、多途径的特点, 在治疗复杂疾病时显示出独特的优势。近年来研究发现, 黄连解毒汤、甘露清瘟方、加味桃仁承气汤、清瘟败毒饮、大补脾汤、芪参益气丸等中药复方主要通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路、NCOA4 介导的铁自噬或调节 COX-2、Tf 等表达来抑制肺泡上皮细胞铁死亡。

甘露清瘟方、黄连解毒汤与加味桃仁承气汤主要通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路发挥抗氧化作用, 抑制铁死亡。甘露清瘟方以清热解毒、利湿化痰为治法, 李江涛等^[23]发现, 甘露清瘟方与地塞米松均能改善急性肺损伤大鼠肺组织炎症浸润和肺泡壁水肿, 降低肺组织 Fe^{2+} 、MDA 水平, 升高 GSH 水平以及 Nrf2、SCL7A11、GPX4 mRNA 和蛋白表达, 表明甘露清瘟方通过促进 Nrf2 表达来正向调控抗氧化因子 SCL7A11、GPX4 表达, 促进 LPO 清除, 抑制肺组织铁死亡。同样具有清热解毒之功的黄连解毒汤经过网络药理学与实验验证发现其能改善急性肺损伤小鼠的线粒体损伤和铁沉积, 升高 Nrf2、SLC7A11、GPX4、HO-1 蛋白表达, 降低 LPO 的生成底物和分解产物水平, 且

Nrf2 抑制剂能逆转该作用^[24]。在桃仁承气汤基础上加麦冬、黄芪、地黄、玄参也被证实能抑制机械通气相关性急性肺损伤大鼠 Fe²⁺、ROS、4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 的生成, 促进 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路相关蛋白表达^[25]。

铁蛋白自噬是细胞内过量 Fe²⁺ 的重要来源, 在 NCOA4 的作用下, 储存 Fe²⁺ 的铁蛋白被输送到自噬小体, 与溶酶体融合后降解为游离铁, 加重铁死亡; 铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH) 和铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 可通过促进铁存储调控铁稳态, 抑制铁死亡。张朝宁等^[26]发现, 大补脾汤可降低放射性肺损伤大鼠 NCOA4 表达, 升高 FTH1 表达, 从而抑制铁蛋白自噬和铁死亡。温病名方清瘟败毒饮则可升高 FTH、FTL、GPX4 表达, 降低 Tf 蛋白表达, 从而抑制 LPO 的生成, 表明其主要通过调节铁转运和铁储存来抑制铁死

亡, 减轻肺损伤^[27]。COX-2 介导的环氧化酶途径同样在铁死亡过程发挥作用。COX-2 可通过环氧化反应将花生四烯酸转化为前列腺素 G2, 并再还原为前列腺素 H2, 同时产生 ROS^[28]。经过网络药理学预测与分子动力学模拟, Li 等^[29]发现, COX-2 是芪参益气滴丸干预脓毒症相关急性肺损伤的核心靶点; 体外实验也表明其能逆转脓毒症内皮细胞模型的线粒体膜电位下降、COX-2 活性升高、脂质过氧化产物增多和抗氧化蛋白 SLC7A11、GPX4 表达降低, 保护内皮屏障, 与铁死亡抑制剂作用相似。血必净注射液是临床常用的活血化瘀中成药, 体内外实验均表明其能降低急性肺损伤小鼠 Fe²⁺、MDA 水平, 升高 GSH 水平, 从而增强抗氧化能力, 但未阐明其上游调控机制^[30]。

详见表 1。

表 1 中药复方调控铁死亡干预急性肺损伤作用机制

| 中药复方 | 组方 | 机制 |
|---------|---|--|
| 甘露清瘟方 | 茵陈, 黄芩, 藿香, 青蒿, 石菖蒲, 白豆蔻, 连翘, 射干, 伊贝母, 法半夏, 陈皮, 煨桃仁 | 升高 Nrf2、SLC7A11、GPX4 表达 |
| 黄连解毒汤 | 黄芩, 黄连, 黄柏, 栀子 | 升高 Nrf2、HO-1、SLC7A11、GPX4 表达 |
| 加味桃仁承气汤 | 黄芪, 芒硝, 桃仁, 桂枝, 赤芍, 炙甘草, 当归, 丹皮, 大黄, 玄参, 地黄, 麦冬 | 激活 Nrf2/GPX4 信号通路, 抗氧化 |
| 大补脾汤 | 人参, 炙甘草, 干姜, 白术, 麦冬, 五味子, 旋覆花 | 降低 NCOA4 表达, 抑制铁自噬, 抗氧化 |
| 芪参益气滴丸 | 黄芪, 丹参, 三七, 降香 | 降低 COX-2 活性, 升高 SLC7A11、GPX4 表达 |
| 清瘟败毒饮 | 生石膏, 生地黄, 黄连, 栀子, 桔梗, 黄芩, 知母, 赤芍, 玄参, 连翘, 竹叶, 甘草, 牡丹皮 | 升高 GSH 水平, 降低 Fe ²⁺ 、LPO 水平 |
| 血必净注射液 | 红花, 赤芍, 丹参, 川芎, 当归 | 促进铁存储, 抑制铁向胞内转运 |

3.3 中药活性成分

3.3.1 黄酮类 槲皮素、金丝桃苷、鸢尾苷、橘皮素主要通过作用于 Nrf2 相关信号通路发挥抗铁死亡作用。槲皮素是广泛存在于中药中的一种活性成分, 研究表明, 槲皮素可升高 Nrf2 表达, 降低 Keap1 表达, 同时促进 Nrf2 的核转位与 Keap1 降解, 与 Nrf2 激动剂作用相同, 提示其通过 Nrf2/Keap1 信号通路提高机体清除 LPO 的能力, 抑制铁死亡^[31]。Deng 等^[32]发现, 槲皮素还能促进沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达, 敲除 SIRT1 后, 槲皮素的减轻线粒体损伤与抑制 GPX4 降解的作用被减弱, 出现 Fe²⁺、ROS、4-HNE 的超载, 其机制可能与调控 SIRT1/Nrf2/GPX4 信号通路抑制铁死亡有关。槲皮素的衍生物二氢槲皮素具有更强的抗氧化作用, 能剂量依赖性地升高 SLC7A11、GPX4、SOD 水平, 降低 LPO 水平, 减少肺组织胶原沉积及纤维化程度, 从而抑制放射性肺损伤铁死亡, 但具体的分子

机制尚不清楚^[33]。黄酮苷类提取物金丝桃苷、山柰酚-3-O- α -L-(4''-E-对香豆酰)-鼠李糖苷均可降低急性肺损伤模型的铁积累和脂质过氧化, 其机制为与 Keap1 的 Arg380、Arg415 位点结合, 削弱 Keap1 对 Nrf2 的锚定能力, 抑制 Nrf2 的泛素化降解, 促进其向细胞核的转位, 升高抗铁死亡基因表达^[34-35]。橘皮素能增加急性肺损伤小鼠巨噬细胞 Nrf2 核转位能力, 升高 GPX4 表达, 发挥 Nrf2 激动剂作用, 从而抑制铁死亡^[36]。射干干燥根茎中的异黄酮类提取物鸢尾苷也可以激活 Nrf2 信号通路, 抑制脂质过氧化保护肺组织, 与金丝桃苷和槲皮素不同的是, 鸢尾苷不影响 Keap1 结构与表达, 仅升高 Nrf2 表达来促进下游抗氧化蛋白表达, 同时调节铁代谢相关蛋白表达, 从而维持胞内铁稳态^[37]。

柚皮素、芹糖异甘草苷主要通过调节脂质代谢相关蛋白表达来发挥抗脂质过氧化作用, 抑制铁死亡。PTGS2 能升高花生四烯酸代谢过程的 LOX 活性。研究发现, 合欢花提取物矢菊素-3-O-葡萄糖

苷能抑制趋化因子 (C-C 基元) 受体 2 [chemokine (C-C motif) receptor 2, CCR2] 水平, 降低 PTGS2、LOX 活性, 减少巨噬细胞 LPO 的生成, 减轻铁死亡^[38]。芹糖异甘草苷则通过抑制缺氧诱导因子-1 α 水平来降低 PTGS2、ACSL4 mRNA 和蛋白表达, 减少脂质代谢途径的 LPO 生成^[39]。柚皮素除了能通过 Nrf2/HO-1 信号通路提高抗氧化能力外^[40], 还能抑制 PTGS2、含缬酪肽蛋白 (valosin-containing protein, VCP) 表达升高, 减少脂质过氧化产物的生成, VCP 还能调控细胞 NCOA4、GPX4、GSH 稳态^[41]。

芦丁与橙皮素的抗铁死亡机制主要与调控蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路有关。芦丁是从槐花的花蕾中提取的黄酮醇苷类化合物, 经过多组学分析与动物实验验证, 它通过与 Akt1 结合来促进 Akt 磷酸化, 从而激活 Akt 信号通路, 升高肺组织 GPX4、SLC7A11、FTH1 表达, 降低 ACSL4 表达和胞内游离铁水平, 从而抑制铁死

亡^[42]。橙皮素能促进磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt 信号通路磷酸化, 激活 Nrf2 表达, 保护 PM2.5 诱导的肺损伤^[43]。

在体内外实验中, 川陈皮素预处理均能逆转热射病所诱导的急性肺损伤模型 p53 表达升高, 激活 SLC7A11/GPX4 信号通路, 而 p53 激动剂或过表达 p53 能抵消川陈皮素的保护作用, 表明川陈皮素可能通过 p53/SLC7A11 信号通路来抑制铁死亡, 从而干预热射病相关急性肺损伤^[44]。葛根素也被证实可升高 SLC7A11、GPX4 等抗氧化蛋白表达, 减少铁及 LPO 累积, 保护肺组织^[45]。

综上所述, 中药黄酮类化合物在抗急性肺损伤中发挥广泛的作用, 主要通过干预 Nrf2/Keap1、SIRT1/Nrf2/GPX4、PI3K/Akt、p53/SLC7A11 等信号通路维持铁稳态、脂质稳态等途径抑制铁死亡保护肺损伤, 详见表 2。

表 2 中药黄酮类化合物调控铁死亡干预急性肺损伤的作用靶点与机制

| 中药活性成分 | 来源 | 模型 | 作用靶点 | 机制 |
|---------------------------------------|-----------|-----------------------|----------------|--|
| 槲皮素 | 广泛存在 | PM2.5、LPS 诱导的急性肺损伤 | SIRT1、Nrf2 | 促进 SIRT1 表达, 激活 Nrf2 信号通路, 抗氧化 |
| 二氢槲皮素 | — | 放射性急性肺损伤 | SLC7A11、GPX4 | 升高 SLC7A11、GPX4 表达 |
| 金丝桃苷 | 金荞麦、贯叶金丝桃 | 脓毒症急性肺损伤 | Keap1 | 与 Keap1 活性位点结合, 抑制 Nrf2 与 Keap1 结合, 促进 Nrf2 核移位, 抗氧化 |
| 鸢尾苷 | 射干 | PM2.5 诱导的急性肺损伤 | Nrf2、TFR1 | 升高 Nrf2 表达, 启动抗氧化蛋白表达; 降低 TFR1 表达, 减少铁向胞内运输 |
| 橘皮素 | 陈皮 | 脓毒症急性肺损伤 | Nrf2 | 促进 Nrf2 核转位, 升高 GPX4 表达 |
| 山柰酚-3-O- α -L-(4'-E-对香豆酰)-鼠李糖苷 | 东当归 | LPS 诱导的急性肺损伤 | Nrf2 | 抑制 Nrf2 泛素化降解, 升高 GPX4 表达 |
| 柚皮素 | 陈皮、枳壳、枳实 | 放射性急性肺损伤, 纳米银诱导的急性肺损伤 | Nrf2、VCP | 促进 Nrf2、HO-1 表达; 升高 VCP 表达, 抑制铁蛋白自噬并维持 GSH、GPX4 稳态 |
| 芹糖异甘草苷 | 甘草 | 缺血/再灌注急性肺损伤 | HIF-1 α | 抑制 HIF-1 α 水平, 降低 PTGS2、ACSL4 活性 |
| 矢菊素-3-O-葡萄糖苷 | 合欢花 | 脓毒症急性肺损伤 | CCR2 | 抑制 CCR2 水平, 升高 PTGS2、GPX4、SLC7A11、FTH 表达 |
| 芦丁 | 槐花 | 呼吸机诱导的急性肺损伤 | Akt1 | 激活 Akt 信号通路, 促进抗氧化蛋白表达 |
| 橙皮素 | 陈皮、枳实等 | PM2.5 诱导的急性肺损伤 | PI3K、Akt | 促进 PI3K/Akt 信号通路磷酸化, 激活 Nrf2 表达, 抗氧化 |
| 川陈皮素 | 陈皮 | 热射病急性肺损伤 | p53 | 降低 p53 表达, 激活 SLC7A11/GPX4 信号通路 |
| 葛根素 | 葛根 | LPS 诱导的急性肺损伤 | SLC7A11、GPX4 | 升高 SLC7A11、GPX4 表达 |

3.3.2 萜类 黄芪的根部提取物黄芪甲苷通过多途径减轻急性肺损伤的铁死亡损伤, 一方面, 它通过升高 Nrf2 蛋白表达并促使其核移位, 促进下游抗氧化蛋白 HO-1、SLC7A11 等表达^[46-47]; 另一方面, 它还能通过降低 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化水平, 从而激活抗铁死亡

通路, 表明黄芪甲苷介导铁死亡防止肺损伤的机制可能与抑制 MAPK 信号通路活化有关^[48]。鼠尾草酚、甘草酸、獐牙菜苦苷、茯苓酸也被发现能促进 Nrf2 蛋白表达, 激活 Nrf2/HO-1/SLC7A11 信号通路, 抑制线粒体铁死亡减轻肺损伤^[49-52]。黄柏酮则主要通过泛素-蛋白酶体途径抑制 Nrf2 的泛素化降解, 发挥对急性肺损伤的保护作用^[53]。Zhou 等^[54]利用 RNA 测序、网络药理学和细胞蛋白热稳

定性测定来确定雷公藤甲素靶点，发现信号转导因子和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）/p53信号通路是雷公藤甲素发挥肺保护作用的关键，STAT3可通过诱导双

微体同源基因2表达，促进p53泛素化降解，解除p53对SLC7A11的转录抑制，从而影响氨基酸代谢途径。详见表3。

表3 中药药类化合物调控铁死亡干预急性肺损伤的作用靶点与机制

| 中药活性成分 | 来源 | 模型 | 作用靶点 | 机制 |
|--------|-----|-------------------|-----------|--|
| 黄芪甲苷 | 黄芪 | LPS、PM2.5诱导的急性肺损伤 | Nrf2、MARK | 升高Nrf2、HO-1、SLC7A11表达；降低p38 MARK、ERK表达，激活Nrf2/HO-1信号通路 |
| 鼠尾草酚 | 丹参等 | LPS诱导的急性肺损伤 | 抗氧化系统 | 促进Nrf2表达，升高HO-1活性，抗氧化 |
| 甘草酸 | 甘草 | 百草枯诱导的急性肺损伤 | 抗氧化系统 | 促进Nrf2表达，升高HO-1活性，抗氧化 |
| 茯苓酸 | 茯苓 | LPS诱导的急性肺损伤 | 抗氧化系统 | 促进Nrf2表达，升高HO-1活性，抗氧化 |
| 黄柏酮 | 黄柏 | LPS诱导的急性肺损伤 | Nrf2 | 抑制Nrf2泛素化降解，抗氧化 |
| 獐牙菜苦苷 | 藏茵陈 | 放射性急性肺损伤 | Nrf2 | 升高Nrf2、SLC7A11、GPX4表达 |
| 雷公藤甲素 | 雷公藤 | LPS诱导的急性肺损伤 | STAT3 | 升高STAT3表达，促进p53泛素化降解，解除SLC7A11的转录限制 |

3.3.3 酚类 姜黄素是从姜黄的根茎中提取的多酚类化合物，既能通过升高核蛋白Nrf2表达来促进GPX4表达^[55]；又能通过升高硫氧还蛋白-1（thioredoxin-1, Trx1）表达来调控氨基酸代谢途径，从而维持GPX4水平^[56]，减轻铁死亡程度。红景天苷能减少高氧肺损伤小鼠白细胞介素-17A（interleukin-17A, IL-17A）介导的肺泡上皮细胞铁死亡，具体机制为IL-17A通过核因子κB（nuclear factor kappa-B, NF-κB）激活剂Act1与TNF受体相关因子6（TNF receptor associated factor 6, TRAF6）促进p38 MAPK活化，从而限制下游抗氧化蛋白表达，而红景天苷能有效逆转这一现象^[57]。研究证明，红景天苷还聚焦于花生四烯酸代谢，能抑制LOX酶活性减少LPO产生^[58]。紫丁香苷与槲

皮素的抗铁死亡机制相似，均能激活SIRT1，但紫丁香苷主要通过SIRT1促进STAT6表达，进而调控铁死亡相关的代谢途径发挥作用^[59]。SIRT3也被发现是巴西苏木素的核心靶点，巴西苏木素能升高SIRT3表达，促进GPX4去乙酰化，增强抗氧化作用，促进其线粒体易位来防止线粒体铁死亡^[60]。SLC7A11受到众多因子调控，IFN-γ是其中之一，研究发现，原花青素通过降低转化生长因子β1（transforming growth factor β, TGF-β1）、Smad2、Smad3水平来抑制IFN-γ表达，矫正IFN-γ所造成的铁积累、System Xc-抑制与ACSL4过表达^[61]。川芎、当归等中药中提取到的阿魏酸则通过激活Nrf2抗氧化信号通路来抑制肺泡上皮细胞铁死亡，从而改善屏障功能^[62]。详见表4。

表4 中药酚类化合物调控铁死亡干预急性肺损伤的作用靶点与机制

| 中药活性成分 | 来源 | 模型 | 作用靶点 | 机制 |
|--------|---------|---------------------------------------|------------|---|
| 姜黄素 | 姜黄 | 脓毒症急性肺损伤 | Nrf2、Trx1 | 升高Nrf2、Trx1、GPX4表达 |
| 红景天苷 | 红景天 | 高氧诱导急性肺损伤，脓毒症急性肺损伤 | IL-17A、LOX | 抑制IL-17A水平，阻止Act1与TRAF6活化P38 MARK，促进抗氧化蛋白表达；抑制LOX活性 |
| 紫丁香苷 | 刺五加 | H ₂ O ₂ 诱导急性肺损伤 | SIRT1 | 升高SIRT1水平，促进STAT6表达抗氧化 |
| 巴西苏木素 | 苏木 | LPS诱导急性肺损伤 | SIRT3 | 升高SIRT3水平，促进GPX4去乙酰化，增强抗氧化性 |
| 原花青素 | 葡萄籽、松树皮 | 流感病毒诱导急性肺损伤 | TGF-β1 | 降低TGF-β1、Smad2、Smad3水平，抑制IFN-γ表达，解除System Xc-抑制 |
| 阿魏酸 | 川芎、当归等 | 脓毒症急性肺损伤 | Nrf2 | 激活Nrf2信号通路，促进HO-1、GPX4表达 |

3.3.4 内酯类 蟛蜞菊内酯是从菊科蟛蜞菊茎叶中提取的倍半萜内酯类化合物，从多途径减轻肺损伤。刘君亚等^[63-64]通过动物实验表明，蟛蜞菊内酯能改善高氧诱导的急性肺损伤，降低炎症因子水平以及脂质过氧化产物MDA水平，升高GPX4、GSH、SOD表达，但其中的机制并未阐明。进一步研究发现，敲除Nrf2或使用Nrf2抑制剂会降低其

抗铁死亡作用，各项指标的改善均被逆转，表明蟛蜞菊内酯可能通过激活Nrf2/HO-1信号通路发挥作用^[65]。青蒿琥酯是青蒿素的琥珀酸单酯衍生物，两者中间产物为双氢青蒿素。研究发现，青蒿琥酯能抑制内质网应激相关蛋白表达，降低Fe²⁺、脂质过氧化产物水平，改善缺血再灌注大鼠肺损伤^[66]。而双氢青蒿素则通过激活Nrf2表达，升高HO-1、

GPX4、GSH水平，抑制铁死亡来减轻辐射所造成的小鼠肺损伤^[67-68]。穿心莲内酯的抗铁死亡机制也与Nrf2信号通路有关，其主要靶向Toll样受体4

(Toll like receptor 4, TLR4)来调节Keap1、Nrf2表达，从而提高抗氧化作用^[69]。详见表5。

表5 中药内酯类化合物调控铁死亡干预急性肺损伤的作用靶点与机制

| 中药活性成分 | 来源 | 模型 | 作用靶点 | 机制 |
|--------|-----|----------------------|----------------|-------------------------------|
| 蟛蜞菊内酯 | 蟛蜞菊 | 急性胰腺炎急性肺损伤,高氧诱导急性肺损伤 | Nrf2 | 激活Nrf2通路抗氧化 |
| 青蒿琥酯 | 青蒿 | 缺血/再灌注急性肺损伤 | PERK、ATF4、CHOP | 减少铁与LPO积累 |
| 双氢青蒿素 | 青蒿 | 放射性急性肺损伤 | Nrf2 | 激活Nrf2,升高HO-1、GPX4、GSH表达 |
| 穿心莲内酯 | 穿心莲 | LPS诱导急性肺损伤 | TLR4 | 升高TLR4水平,激活Keap1/Nrf2信号通路,抗氧化 |

3.3.5 生物碱类 生物碱类化合物西贝母碱和石杉碱甲能通过靶向PI3K/Akt信号通路激活GPX4表达，促进LPO清除，抑制脂质过氧化，该信号通路抑制剂能消除西贝母碱和石杉碱的抗铁死亡作用^[70-71]。Jin等^[72]发现，敲除线粒体内膜转运蛋白家族的解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)后，SIRT3、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-alpha, PGC1 α)表达降低，细胞中ROS水平升高，苦参碱的干预作用减弱，表明UCP2/SIRT3/PGC1 α 信号通路能通过减少线粒体ROS生成、维持GSH-GPX4抗氧化系统、调节脂质代谢稳态、增强线粒体适应性等途径发挥苦参碱的抗铁死亡作用。

3.3.6 其他 蛇床子素能降低肺炎支原体肺炎大鼠肺组织MDA、Fe²⁺水平，升高Nrf2、SLC7A11、GPX4 mRNA和蛋白表达，并增加GSH、SOD水平^[73]。大黄素与人参炔醇也能作用于Nrf2/HO-1/GPX4信号通路逆转急性肺损伤所造成的铁死亡病理变化^[74-75]。使用Nrf2抑制剂或HO-1抑制剂能直

接消除它们对肺损伤的保护作用。

经分子对接显示，木脂素类化合物连翘苷与STAT1、Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)具有优异的结合活性，实验证实其通过JAK2/STAT1信号通路调控System Xc-与GPX4蛋白表达抑制铁死亡减轻LPS诱导的急性肺损伤^[76]。辣椒素通过升高SIRT3活性来维持线粒体氧化还原稳态，从而减轻呼吸机诱发肺损伤的铁死亡^[77]。Li等^[78]发现，鱼腥草素钠可能通过抑制TRAF6表达，激活细胞髓细胞瘤癌基因(cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc)表达，发挥抗铁死亡作用。甾体皂苷类提取物麦冬皂苷D则能通过结合ras相关C3肉毒菌毒素底物1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)和NADPH氧化酶1(NADPH oxidase 1, NOX1)复合体来诱导泛素特异性肽酶25(ubiquitin specific peptidase 25, USP25)活性，对铁死亡底物进行去泛素化修饰，减少LPO积累，减轻急性肺损伤中巨噬细胞铁死亡^[79]。详见表6。

表6 其他中药活性成分调控铁死亡干预急性肺损伤的作用靶点与机制

| 分类 | 中药活性成分 | 来源 | 模型 | 作用靶点 | 机制 |
|-------|--------|-----|--------------|---------------|---------------------------------------|
| 生物碱类 | 西贝母碱 | 贝母 | PM2.5诱导急性肺损伤 | PI3K、Akt、Nrf2 | 降低脂质过氧化程度 |
| | 石杉碱甲 | 石斛 | LPS诱导急性肺损伤 | PI3K、Akt | 激活GPX4表达,促进LPO清除 |
| | 苦参碱 | 苦参 | 急性胰腺炎急性肺损伤 | UCP2 | 升高UCP2、SIRT3、PGC1 α 表达 |
| 香豆素类 | 蛇床子素 | 蛇床子 | 肺炎支原体诱导急性肺损伤 | 抗氧化系统 | 升高Nrf2、SLC7A11、GPX4表达 |
| 蒽醌类 | 大黄素 | 大黄 | 急性胰腺炎急性肺损伤 | Nrf2 | 升高Nrf2、HO-1、GPX4表达 |
| 炔醇类 | 人参炔醇 | 人参 | LPS诱导急性肺损伤 | Nrf2 | 升高Nrf2、HO-1、GPX4表达 |
| 木脂素类 | 连翘苷 | 连翘 | LPS诱导急性肺损伤 | JAK2、STAT1 | 激活JAK2/STAT1信号通路,升高System Xc-与GPX4表达 |
| 香草酰胺类 | 辣椒素 | 辣椒 | 呼吸机诱导急性肺损伤 | SIRT3 | 升高SIRT3活性,抑制线粒体脂质过氧化 |
| 有机盐类 | 鱼腥草素钠 | 鱼腥草 | LPS诱导急性肺损伤 | TRAF6 | 抑制TRAF6表达,激活c-Myc表达 |
| 皂苷类 | 麦冬皂苷D | 麦冬 | LPS诱导急性肺损伤 | Rac1、NOX1 | 与Rac1、NOX1复合体结合,诱导USP25活性,去泛素化铁死亡相关底物 |

4 结语

铁死亡在急性肺损伤的发病过程中发挥着至关重要的作用。在临床实践中，中药已经广泛应用于

急性肺损伤的治疗，但其中机制尚不明晰，近年来研究表明，黄酮类、萜类、酚类、内酯类等各类中药活性成分与中药复方可通过Keap1/Nrf2、PI3K/

Akt、JAK2/STAT1、STAT3/p53/SLC7A11 等信号通路调控铁蛋白、NCOA4、SLC7A11、GPX4、PTGS2、ACSL4 等靶点的表达与活性, 干预 LPO 的生成和清除途径, 抑制肺组织铁死亡发挥抗急性肺损伤作用。但当前研究仍有不足, 首先, 当前研究多集中在动物实验与细胞实验, 缺乏临床研究方面的数据支持; 其次, 近年来报道的复方相关研究较少, 并且现有研究多着眼于观察复方给药后铁与脂质过氧化产物的积累以及抗氧化指标的变化, 而未深入探究其上游机制, 尚需进一步探索研究; 最后, 除了将中药活性成分单独给药外, 按照经典方剂配伍组成单体小复方或许能够发挥事半功倍的治疗作用, 也是一个未来可以挖掘的方向。

参考文献:

[1] Huang Y F, Zhan M S, Sun H X, et al. Electrospayed core-shell microspheres co-deliver fibronectin and resveratrol for combined treatment of acute lung injury[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 686: 498-508.

[2] Johnson E R, Matthay M A. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(4): 243-252.

[3] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.

[4] Winn N C, Volk K M, Hasty A H. Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage “ferrostat” [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(2): e132964.

[5] Wang H, Shi H, Rajan M, et al. FBXL5 regulates IRP2 stability in iron homeostasis via an oxygen-responsive [2Fe2S] cluster[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(1): 31-41.

[6] Anandhan A, Dodson M, Shakya A, et al. Nrf2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5): eade9585.

[7] Stoyanovsky D A, Tyurina Y Y, Shrivastava I, et al. Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: Regulated enzymatic or random free radical reaction? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 153-161.

[8] Koppula P, Zhuang L, Gan B Y. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.

[9] Sun Y, Zheng Y F, Wang C X, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 753.

[10] Sui X B, Zhang R N, Liu S P, et al. RSL3 drives ferroptosis through GPX4 inactivation and ROS production in colorectal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1371.

[11] Yang W S, Stockwell B R. Ferroptosis: death by lipid

peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.

[12] Patel S J, Frey A G, Palenchar D J, et al. A PCBP1-BolA2 chaperone complex delivers iron for cytosolic [2Fe-2S] cluster assembly[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(9): 872-881.

[13] Mao C, Liu X G, Zhang Y L, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.

[14] Chen Z M, Tang H X, Gan S D, et al. Ferroptosis mediates airway epithelial E-cadherin dysfunction in LPS-induced acute lung injury[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2024, 84: 102284.

[15] 柳红英, 丁璐, 王卉, 等. GPX4 m⁶A 修饰在脓毒症诱导急性肺损伤小鼠肺上皮细胞铁死亡过程中的调控作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(9): 1659-1666.

[16] 周航, 李凤, 牛建一, 等. 铁死亡参与油酸诱导的小鼠急性肺损伤[J]. *生理学报*, 2019, 71(5): 689-697.

[17] 杨以恒. 铁自噬介导的铁死亡参与百草枯诱导的急性肺损伤[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.

[18] 郑艳兰, 谢姣, 卢美娟. 重症支原体肺炎患儿铁死亡水平与炎症反应、氧化应激的相关性及意义[J]. *中国妇幼保健健康研究*, 2024, 35(7): 32-37.

[19] Zhu H Y, Duan Y N, Yang Y J, et al. Sodium aescinate induces renal toxicity by promoting Nrf2/GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 391: 110892.

[20] Xu Z B, Li J Y, Zhou K L, et al. *Exocarpium Citri Grandis* ameliorates LPS-induced acute lung injury by suppressing inflammation, NLRP3 inflammasome, and ferroptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118162.

[21] Xiong L W, Liu Y, Wang Y, et al. The protective effect of *Lonicera japonica* Thunb. against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice: Modulation of inflammation, oxidative stress, and ferroptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 331: 118333.

[22] Song C Y, Feng M X, Li L, et al. *Tripterygium wilfordii* Hook. f. ameliorates paraquat-induced lung injury by reducing oxidative stress and ferroptosis via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 252: 114575.

[23] 李江涛, 李争, 李翔鹏, 等. 基于 Nrf2/GPX4 铁死亡途径探讨甘露清瘟方对急性肺损伤大鼠的保护作用[J]. *中成药*, 2025, 47(2): 596-600.

[24] 龙敏, 刘克琴, 岳煜, 等. 黄连解毒汤调控 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路改善大鼠脓毒症急性肺损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(23): 12-20.

[25] 孙治霞, 王丽辉, 索红亮, 等. 基于 Nrf2/GPX4 铁死亡途径探讨加味桃仁承气汤对机械通气相关性肺损伤大鼠的保护作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(9): 1281-1288.

[26] 张朝宁, 张志明, 余臣祖. 基于 NCOA4 介导的铁自噬探讨大补脾汤对放射性肺损伤大鼠氧化应激的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(8): 100-105.

[27] 武玉琳, 王翠筠, 崔亚萌, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症肺损伤大鼠的治疗作用及对铁死亡的影响[J]. *环球中医药*, 2024, 17(5): 801-808.

- [28] Rahmawati S I, Indriani D W, Ningsih F N, *et al.* Dual anti-inflammatory activities of COX-2/5-LOX driven by kratom alkaloid extracts in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28993.
- [29] Li Z X, Yu Y J, Bu Y, *et al.* QiShenYiQi pills preserve endothelial barrier integrity to mitigate sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117610.
- [30] Zou F M, Zou J, Du Q Z, *et al.* XueBiJing injection improves the symptoms of sepsis-induced acute lung injury by mitigating oxidative stress and ferroptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt1): 118732.
- [31] Ding S B, Jiang J J, Li Y. Quercetin alleviates PM_{2.5}-induced chronic lung injury in mice by targeting ferroptosis[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e16703.
- [32] Deng S H, Li J, Li L, *et al.* Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis via the Sirt1/Nrf2/Gpx4 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(6): 118.
- [33] 张美凤. 二氢槲皮素对小鼠放射性肺损伤的防治作用及其机制研究[D]. 成都: 成都医学院, 2024.
- [34] Chen K D, Lu S P, Shi K, *et al.* Hyperoside attenuates sepsis-induced acute lung injury by Nrf2 activation and ferroptosis inhibition[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 145: 113734.
- [35] 陈永虎. KAE 调控 Nrf2/GPX4 途径抑制铁死亡改善急性肺损伤的作用机制研究[D]. 延边: 延边大学, 2024.
- [36] Zhang H, Wang Y, Wang S H, *et al.* Tangeretin alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis of macrophage via Nrf2 signaling pathway[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 11.
- [37] Dong T T, Fan X Y, Zheng N, *et al.* Activation of Nrf2 signalling pathway by tectoridin protects against ferroptosis in particulate matter-induced lung injury[J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(19): 2532-2549.
- [38] 莫薇. C3G 抑制 CCR2 调控肺泡巨噬细胞铁死亡缓解脓毒症肺损伤[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2024.
- [39] Zhou Z Y, Wang W, Xiong J, *et al.* Isoliquiritin apioside relieves intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by blocking Hif-1 α -mediated ferroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108852.
- [40] Zhang X X, Li M, Wu H, *et al.* Naringenin attenuates inflammation, apoptosis, and ferroptosis in silver nanoparticle-induced lung injury through a mechanism associated with Nrf2/HO-1 axis: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Life Sci*, 2022, 311(PtA): 121127.
- [41] Jiang J L, Deng X H, Xu C K, *et al.* Naringenin inhibits ferroptosis to reduce radiation-induced lung injury: insights from network pharmacology and molecular docking[J]. *Pharm Biol*, 2025, 63(1): 1-10.
- [42] Chen S S, Li Z H, Xiao Y H, *et al.* Rutin targets AKT to inhibit ferroptosis in ventilator-induced lung injury[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3401-3416.
- [43] Wang L, Tang Y, Hou T H, *et al.* Hesperetin alleviates PM_{2.5}-induced lung injury by inhibiting ferroptosis in an Nrf2-dependent manner[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 148: 114123.
- [44] Chen H, Xie W D, Peng Z L, *et al.* Nobiletin ameliorates heatstroke-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis via P53/SLC7A11 pathway[J]. *Shock*, 2024, 61(1): 105-111.
- [45] Xu B Y, Wang H D, Chen Z. Puerarin inhibits ferroptosis and inflammation of lung injury caused by sepsis in LPS induced lung epithelial cells[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 706327.
- [46] 李响函. 黄芪甲苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制铁死亡减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2024.
- [47] Wang X M, Wang Y L, Huang D M, *et al.* Astragaloside IV regulates the ferroptosis signaling pathway via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis to inhibit PM_{2.5}-mediated lung injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109186.
- [48] 王依澜, 沈哲睿, 王振兴. 黄芪甲苷治疗 PM_{2.5} 致肺损伤的转录网络整合研究及实验验证[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(3): 1028-1040.
- [49] 王晓凤. 甘草酸介导 Nrf2/HO-1 信号通路抑制线粒体脂质过氧化调控铁死亡改善百草枯中毒诱导急性肺损伤的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
- [50] 李昭伦, 孙文静, 刘晓明, 等. 茯苓酸通过 Keap1-Nrf2/HO-1 途径抑制铁死亡缓解脂多糖诱导的肺损伤[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(6): 888-893; 900.
- [51] 熊娟, 刘瑶, 范国华. 鼠尾草酚对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的作用及机制分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(23): 22-26.
- [52] 王瑾瑜. 獐牙菜苦苷预防放射性肺损伤的作用及机制研究[D]. 成都: 成都医学院, 2024.
- [53] Li J, Deng S H, Li J, *et al.* Obacunone alleviates ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute lung injury by upregulating Nrf2-dependent antioxidant responses[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 29.
- [54] Zhou J, Li S Z, Yang Y T, *et al.* Triptolide alleviates acute lung injury by reducing mitochondrial dysfunction mediated ferroptosis through the STAT3/p53 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 230: 79-94.
- [55] 王磊, 蒯鑫, 李青松, 等. 姜黄素抑制 Gpx4 介导的铁死亡减轻大鼠脓毒症急性肺损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(10): 2116-2120.
- [56] 陈凯, 孟兆菲, 闵静婷, 等. 姜黄素通过抑制 TXNIP/TRX-1/GPX4 通路介导的铁死亡减轻脓毒症小鼠肺损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(9): 1805-1813.
- [57] 郭保月. 红景天苷通过调节 Act1/TRAF6/p38MAPK 通路减轻 IL-17A 介导的高氧肺损伤中 II 型肺泡上皮细胞铁死亡[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2022.
- [58] Zhen L L, Hou M T, Wang S B. Salidroside attenuates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis-dependent pathway[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2024, 28(6): 549-558.

- [59] Cai X M, Wu Y N, Liu F X, *et al.* Syringin alleviates ROS-induced acute lung injury by activating SIRT1/STAT6 signaling pathway to inhibit ferroptosis[J]. *Tissue Cell*, 2025, 93: 102698.
- [60] Yan X P, Xu L, Qi C, *et al.* Brazilin alleviates acute lung injury *via* inhibition of ferroptosis through the SIRT3/GPX4 pathway[J]. *Apoptosis*, 2025, 30(3-4): 768-783.
- [61] Lv Y W, Du Y, Ma S S, *et al.* Proanthocyanidins attenuates ferroptosis against influenza-induced acute lung injury in mice by reducing IFN- γ [J]. *Life Sci*, 2023, 314: 121279.
- [62] Tang X M, Liu J Q, Yao S, *et al.* Ferulic acid alleviates alveolar epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting ferroptosis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 2286-2294.
- [63] 刘君亚, 覃 松, 冯帮海, 等. 蟛蜞菊内酯通过调控铁死亡减轻高氧性急性肺损伤[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(11): 1177-1181.
- [64] Fan R, Sui J D, Dong X P, *et al.* Wedelolactone alleviates acute pancreatitis and associated lung injury *via* GPX4 mediated suppression of pyroptosis and ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 173: 29-40.
- [65] Li K, Wang X Q, Liao Z L, *et al.* Wedelolactone inhibits ferroptosis and alleviates hyperoxia-induced acute lung injury *via* the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Toxicol Sci*, 2024, 202(1): 25-35.
- [66] 徐 乾, 梁 威, 李 鹏, 等. 右美托咪定联用青蒿琥酯调控 PERK/ATF4/CHOP 信号通路对缺血再灌注肺损伤大鼠的保护作用[J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2024, 45(11): 1291-1296.
- [67] 蒙湾湾. 双氢青蒿素调控铁死亡和氧化应激反应在小鼠放射性肺损伤中的作用机制[D]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
- [68] Ning X, Zhao W D, Wu Q Y, *et al.* Therapeutic potential of dihydroartemisinin in mitigating radiation-induced lung injury: Inhibition of ferroptosis through Nrf2/HO-1 pathways in mice[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(2): e1175.
- [69] Li Y C, Huang L T, Li J L, *et al.* Targeting TLR4 and regulating the Keap1/Nrf2 pathway with andrographolide to suppress inflammation and ferroptosis in LPS-induced acute lung injury[J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(10): 914-928.
- [70] Wang Y L, Shen Z R, Zhao S J, *et al.* Sipeimine ameliorates PM2.5-induced lung injury by inhibiting ferroptosis *via* the PI3K/Akt/Nrf2 pathway: A network pharmacology approach[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 239: 113615.
- [71] Shi J, Chen W, Tang J J, *et al.* Huperzine A protected against ferroptosis *via* activating PI3K/Akt signaling in lipopolysaccharide induced acute lung injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 983: 177004.
- [72] Jin H Z, Zhao K L, Li J J, *et al.* Matrine alleviates oxidative stress and ferroptosis in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury by activating the UCP2/SIRT3/PGC1 α pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109981.
- [73] 赵丽娜, 葛国岚, 李 靖, 等. 蛇床子素通过 Nrf2-Gpx4 铁死亡途径对肺炎支原体肺炎大鼠肺损伤的改善作用[J]. *中成药*, 2023, 45(1): 48-54.
- [74] Shen G, Wen H Y, Li H J, *et al.* Emodin protects against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by activating Nrf2/HO-1/GPX4 signal and inhibiting ferroptosis *in vivo* and *in vitro*[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 57.
- [75] Li J C, Lu K M, Sun F L, *et al.* Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 96.
- [76] 丘婉俐. 连翘苷 (KD-1) 调控 JAK2/STAT1 通路抑制铁死亡减轻 LPS 诱导的急性肺损伤[D]. 郑州: 河南大学, 2024.
- [77] Lin J Y, Ou H J, Luo B J, *et al.* Capsaicin mitigates ventilator-induced lung injury by suppressing ferroptosis and maintaining mitochondrial redox homeostasis through SIRT3-dependent mechanisms[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 148.
- [78] Li J, Hu Y P, Liang X L, *et al.* Sodium Houttuyniae attenuates ferroptosis by regulating TRAF6-c-Myc signaling pathways in lipopolysaccharide-induced acute lung injury (ALI) [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1): 63.
- [79] Pu Z C, Gui Y J, Wang W H, *et al.* Ophiopogonin D from *Ophiopogon japonicus*-induced USP25 activity to reduce ferroptosis of macrophage in acute lung injury by the inhibition of bound Rac1 and Nox1 complex[J]. *Am J Chin Med*, 2025, 53(2): 501-522.