

刘炳乾, 李志刚, 魏永杰. 铁死亡在空气污染导致相关疾病中的作用机制研究进展 [J]. 环境工程技术学报, 2024, 14(4): 1385-1392.

LIU B Q, LI Z G, WEI Y J. Research advances in mechanisms of ferroptosis in air pollution-related diseases [J]. Journal of Environmental Engineering Technology, 2024, 14(4): 1385-1392.

铁死亡在空气污染导致相关疾病中的作用机制研究进展

刘炳乾, 李志刚, 魏永杰*

环境基准与风险评估国家重点实验室, 中国环境研究院

摘要 流行病学研究证实, 大气污染物暴露会导致人体不良健康结局, 但具体的生物学机制尚不明确。空气污染暴露后, 氧化应激已被证实是影响健康的经典调控机制。近年来研究发现, 氧化应激导致的脂质过氧化与铁累积共同作用, 可诱导调节性细胞死亡, 被称为“铁死亡”。因此, 铁死亡可能是空气污染物引发不良健康结局的重要机制。为了探究空气污染引发不良健康结局的铁死亡机制, 基于已有研究成果, 梳理了铁死亡在空气污染导致不良健康结局中的作用靶点, 详细探讨了空气污染物诱导铁死亡的调控机制。系统综述结果表明: 细颗粒物($PM_{2.5}$)、臭氧(ozone, O_3)、香烟烟雾(cigarette smoke, CS)均可通过影响铁代谢和脂质过氧化途径中的关键基因诱发铁死亡; 大气污染物对铁死亡的调控过程主要是通过引发氧化应激降低机体抗氧化能力, 从而降低铁死亡的抗性。本综述结果进一步补充了空气污染诱导疾病的发生机制, 可为潜在的疾病治疗策略提供理论支持。

关键词 空气污染; 铁死亡; 健康效应; 调控机制

中图分类号: X511; R994.6 文章编号: 1674-991X(2024)04-1385-08 doi: 10.12153/j.issn.1674-991X.20240160

Research advances in mechanisms of ferroptosis in air pollution-related diseases

LIU Bingqian, LI Zhigang, WEI Yongjie*

State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences

Abstract Epidemiologic studies have confirmed that air pollutants exposure could result in various adverse health outcomes, but the specific biological mechanism is still unclear. Oxidative stress (OS) induced by air pollution exposure has been confirmed as a classical regulatory mechanism that affects our health. In recent years, it has been found that the combined effect of lipid peroxidation induced by OS and iron accumulation can induce programmed cell death, which has been termed "ferroptosis". Thus, ferroptosis could be an important regulatory mechanism of adverse health outcomes induced by air pollutants exposure. To explore the mechanisms by which air pollution triggers ferroptosis, we reviewed and summarized the targets and regulatory mechanisms of ferroptosis in regulating adverse health outcomes caused by air pollution, based on existing research results. The result showed that fine particulate matter ($PM_{2.5}$), ozone (O_3) and cigarette smoke (CS) could induce ferroptosis by affecting key genes in iron metabolism and lipid peroxidation pathways. In a word, air pollutants could cause OS and reduce the antioxidant capacity, then reduce the resistance of ferroptosis. This review further supplemented the mechanism of air pollution-induced diseases, which could provide theoretical support for potential disease treatment strategies.

Key words air pollution; ferroptosis; health effects; regulatory mechanisms

空气污染会增加多种疾病的发病率和死亡率, 是全球疾病负担的主要因素之一^[1]。世界卫生组织发布的《2023年世界卫生统计》报告显示, 2019年, 空气污染导致了全球约670万人死亡, 这些死亡中的绝大多数是由于非传染性疾病(包括中风、缺血性心脏病、慢性阻塞性肺病、气管和呼吸道疾病及肺癌)造成的^[2]。毒理学研究表明, 空气污染造成人体

损伤有许多可能的机制, 包括炎症反应^[3]、氧化应激^[4]、代谢紊乱^[5]、基因突变^[6]和表观遗传修饰^[7]等。其中氧化应激作为空气污染健康效应最广泛的机制和诸多效应的起点^[8], 受到广泛关注。

氧化应激是指机体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等产生过多, 超出了机体抗氧化防御能力, 导

收稿日期: 2024-03-13

基金项目: 科技部大气与土壤、地下水污染综合治理重点专项(2022YFC3702603)

作者简介: 刘炳乾(1998—), 男, 硕士研究生, 主要从事环境毒理学研究, bigglee@126.com

* 责任作者: 魏永杰(1971—), 女, 研究员, 博士, 主要从事环境科学研究, weiyj@craes.org.cn

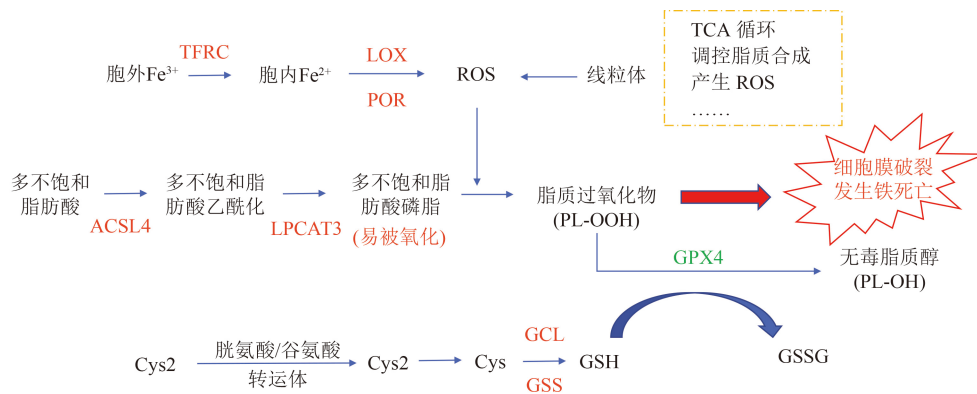
致机体组织细胞损伤的情况^[9]。体外研究发现,大多数空气污染物如 PM_{2.5}、O₃、NO₂ 等可以诱导动物细胞释放活性氧自由基^[10]。当 ROS 和机体抗氧化活性物质之间不能保持动态平衡时,就会引发机体诸多不良反应^[11],进而影响许多疾病的发生与发展。与氧化应激相关的疾病往往伴随着脂质代谢的异常。氧化应激与多种生物学机制相关,其中涉及脂质过氧化引发的细胞毒性,形成一种独特的伴随着铁累积的调节性细胞死亡(RCD)形式,被称为“铁死亡”。2012年,有研究发现,一种小分子药物——依拉斯汀(erastin)能引发一种独特的调节性细胞死亡,在形态学上表现为线粒体膜密度增加、嵴减少或消失,而细胞核结构完整,无明显改变^[12-13];在生化过程上主要表现为易溶铁释放,亚铁离子显著增加^[14],脂质过氧化水平显著升高^[12,15]。上述小分子药物依拉斯汀的研究首次提出了“铁死亡”的概念,这种调节性细胞死亡模式与细胞的氧化还原状态和脂质代谢异常密切相关,迅速引起了人们的关注^[16]。

铁死亡在空气污染引发疾病过程中可能涉及复

杂的调控机制,首先,铁死亡受氧化还原平衡破坏的影响,由空气污染所造成的氧化应激可作为诱因;其次铁死亡涉及亚铁离子的芬顿反应和脂肪酸过氧化,也可由空气污染物进入体内的生化反应引发。但迄今为止铁死亡与空气污染引起的相关疾病之间存在的关系尚未明确。在空气污染暴露导致心肺系统疾病和神经退行性疾病发病率、死亡率上升^[2],分子机制不断被发掘的情况下,研究铁死亡在空气污染引发疾病中的作用机制具有重要的现实意义。

1 铁死亡调控机制

铁死亡中的关键过程是细胞内铁的累积和脂质过氧化,线粒体、内质网等多个细胞器形成了一个调控网络,共同调节铁代谢和氧化还原平衡^[16-17]。铁死亡的基础调控机制如图 1 所示,发生铁死亡需要 3 个必要条件:1)过量的亚铁离子引发氧化还原反应;2)多不饱和脂肪酸磷脂(PUFA-PLs)发生脂质过氧化反应;3)清除有害脂质过氧化物的抗氧化系统受到破坏^[18]。



TFRC—转铁蛋白; LOX—脂氧合酶; POR—细胞色素 P450 还原酶; ACSL4—酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4; LPCAT3—溶血磷脂酰基转移酶 3; Cys2—胱氨酸; Cys—半胱氨酸; GCL—谷胱氨酸-半胱氨酸连接酶; GSS—谷胱甘肽合酶; GSH—还原型谷胱甘肽; GSSG—氧化型谷胱甘肽; GPX4—谷胱甘肽过氧化物酶 4。

图 1 铁死亡的调控机制示意

Fig.1 Mechanisms of ferroptosis regulation

1.1 铁代谢对铁死亡的影响

铁在细胞外以铁蛋白结合 Fe³⁺的形式存在, Fe³⁺与转铁蛋白(TF)结合,通过血液循环,被运送到需要铁的区域。而多余的铁则储存在肝脏等含有铁蛋白的组织和器官中^[19]。在细胞中,首先,细胞可通过获取转铁蛋白(TFRC)结合铁(TBI)、受体介导的内吞作用摄取其他形式的铁、摄取非转铁蛋白结合铁(NTBI)离子和血红素铁来获取细胞外的 Fe³⁺。Fe³⁺进入细胞后从溶酶体内腔流出,前列腺六膜上皮抗原还原酶 3(STEAP3)可将 Fe³⁺催化成 Fe²⁺。然后,转铁蛋白将 Fe²⁺释放到细胞质中,形成一个易溶

铁池(LIP),或者将 Fe²⁺储存在铁蛋白中。铁蛋白由轻链 1(FTL1)和重链 1(FTH1)组成,具有高度保守的球形外壳结构,铁蛋白以安全和生物可利用的形式容纳铁,防止铁被 ROS 氧化。跨膜输出体铁蛋白 SLC40A1(FPN)可将过量的 Fe²⁺转化为 Fe³⁺,并将 Fe³⁺转运至细胞外循环^[14]。

总之,细胞通过各种形式吸收细胞外存在的 Fe³⁺并在细胞内催化成 Fe²⁺,储存在易溶铁池或铁蛋白中,过量的 Fe²⁺转化为 Fe³⁺排出。如果铁平衡调控的机制失效,过量的 Fe²⁺会引发 Fenton 反应(Fe²⁺ + H₂O₂ → Fe³⁺ + HO⁻ + OH⁻),诱导 ROS 生成,并激活

具有强氧化能力、在膜过氧化中起重要作用的脂氧合酶(LOX),过量的 ROS 积累会造成细胞膜、细胞器和 DNA 的氧化损伤,导致铁死亡^[16]。

1.2 脂质代谢对铁死亡的影响

脂质的功能包括能量储存、信号传递和生物膜的形成。脂质过氧化是铁死亡的重要特征之一,通常会导致生物膜、脂蛋白和其他含脂分子的氧化损伤^[20]。PUFA-PLs 是脂质氧化的主要底物。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)和溶血磷脂酰基转移酶 3(LPCAT3)催化了 PUFAs 的酯化和 PUFAs 与 PLs 的结合。PUFA-PLs 经过加氧酶(ALOXs)介导的过氧化反应形成 PL-PUFA-OOH。过氧化的脂质最初累积的部位是内质网^[21-22],也在溶酶体、过氧化物酶体或线粒体发生初始累积^[23-24]。抑制 ACSL4 和 LPCAT3 的表达可减少过氧化脂质底物在细胞内的累积并抑制铁死亡^[25]。在 GPX4 受抑制后,脂质过氧化物首先在核周膜上累积,然后在质膜上累积,最终导致细胞膜损伤^[26-27]。

脂质代谢中,ACSL4 和 LPCAT3 调控着长链不饱和脂肪酸的形成,但当发生铁死亡时,这些长链不饱和脂肪酸就成为了 ROS 氧化的底物,在抗氧化系统被抑制时,生成的 PL-PUFA-OOH 会从细胞器开始累积并逐渐累积到细胞膜,使得细胞膜破坏,导致铁死亡。

1.3 氧化还原系统调节铁死亡

System Xc⁻是一种位于细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(glutamate/cystine antiporter, xCT)。System Xc⁻由 2 个亚基组成,即轻链 SLC7A11 和重链 SLC3A2,它们负责细胞内谷氨酸和细胞外胱氨酸的跨膜交换^[28-29]。细胞在谷氨酸-半胱氨酸连接酶(GCL)和谷胱甘肽合成酶(GS)的催化下,以胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸为底物合成还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)。GSH 可作为自由基清除剂和谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的辅助因子,缓解氧化应激和维持氧化还原平衡^[30-31]。GPX4 是细胞中活跃的 Fe²⁺发生芬顿反应的核心抑制剂^[32]。以 GSH 作为辅助因子,GPX4 可将脂质过氧化物(L-OOH)还原为无毒脂质(L-OH),从而抑制铁死亡^[33]。

1.4 线粒体与铁死亡调控

线粒体具有调控铁死亡的功能。首先,线粒体是 ROS 的主要来源,ROS 通过超氧化物歧化酶(SOD)转化为过氧化氢(H₂O₂),进一步与亚铁离子(Fe²⁺)反应生成羟基自由基(·OH),与多不饱和脂肪酸生成脂质过氧化物,促进铁死亡^[34-35]。同时,线粒

体电子传递过程中产生的中间产物可以激活 AMPK 蛋白激酶信号通路,促进多不饱和脂肪酸的合成,促进铁死亡。在线粒体脂肪酸代谢中,柠檬酸合酶(CS)和酰基辅酶 A 合成家族成员 2(ACSF2),其调节脂肪酸的活化和合成,调控着脂质过氧化的底物^[12]。另外,线粒体的 TCA 循环与铁死亡密切相关,谷氨酰胺分解抑制会导致铁死亡^[23]。综上所述,线粒体中的能量代谢、铁代谢以及调控脂质代谢的过程均与铁死亡密切相关。

1.5 铁死亡的调控路径

除了 System Xc⁻-GSH-GPX4 抗氧化系统的调控外,铁死亡还受到其他多种途径的调控。

1.5.1 FSP1-CoQH₂ 系统的调控

研究发现,另一种蛋白可以独立于 GPX4 对铁死亡进行调控,被命名为 FSP1。FSP1 定位于质膜上,能够有效抵抗铁死亡的发生,其作用机制是通过产生泛醌(ubiquinone, CoQ₁₀)的还原产物 CoQ₁₀H₂,结合脂质过氧化物,将 PLOOH 还原为无毒的 PLOH,抑制 ROS 的累积和铁死亡^[26]。该通路可以独立于 GPX4 途径发挥作用。

1.5.2 GCH1-BH4 系统的调控

鸟苷三磷酸环水解酶(guanosine triphosphate cyclohydrolase 1, GCH1)也可以独立于 GPX4 通路发挥作用^[28]。GCH1 可以产生四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4),BH4 还可通过将苯丙氨酸转化为酪氨酸来促进 CoQ₁₀ 的合成,从而还原产生的过多 ROS^[29],抵抗铁死亡。

1.5.3 MBOAT1/2 的铁死亡调控

MBOAT1/2(膜结合的 O-酰基转移酶 1/2)是新发现的 2 种磷脂修饰酶,受到性激素受体的直接调控,MBOAT1/2 可以通过选择性地将 MUFAs 结合到溶血磷脂酰乙醇胺中,重塑细胞膜磷脂,通过增加细胞膜中饱和脂肪酸磷脂的比例,降低细胞膜中不饱和脂肪酸磷脂的比例,减少脂质过氧化的底物,抑制铁死亡^[36-37]。

1.5.4 Nrf2 的铁死亡调控

核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)参与许多抗氧化基因的转录调控。Nrf2 可以通过上调 GPX4 与 SLC7A11 的转录^[30-31],促进 GSH 生成,将脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇,从而抑制细胞铁死亡。

调控路径主要包括:通过直接生成还原性物质还原产生的 ROS;通过直接或间接生成与脂质过氧化物反应的抗氧化剂发挥作用,从而调控铁死亡。

2 空气污染引发铁死亡的机制研究

近年来,随着铁死亡的机制不断被探索,空气污染引发铁死亡的研究也逐渐增多,目前已证明可以影响铁死亡的空气污染物有 PM_{2.5}、O₃ 和香烟烟雾 (cigarette smoke, CS)。表 1 显示了铁死亡在不同空气污染物诱导不良健康结局中的研究进展。

2.1 PM_{2.5} 引发铁死亡的机制

2.1.1 PM_{2.5} 的健康危害

PM_{2.5} 是指环境空气中空气动力学直径小于等于 2.5 μm 的颗粒物。在我国 PM_{2.5} 是排名前 5 的致死风险因素之一,对全球疾病负担的贡献率位列第 6^[32]。PM_{2.5} 能渗入肺部气体交换区,并且进一步穿过呼吸道屏障,进入循环系统,从而扩散到全身^[60]。流行病学调查显示,PM_{2.5} 会增加心肺系统疾病发病率和死亡率,同时影响代谢和神经系统疾病^[61]。PM_{2.5} 暴露也会导致糖尿病(DM)和不良出生结局的发生^[62]。PM_{2.5} 的毒理学机制非常复杂,不同效应之间相互影响、与不良健康结局之间的关系尚不明确;PM_{2.5} 诱导的氧化应激及炎症反应被认为是 PM_{2.5} 介导毒性的 2 个较为确定的重要机制^[63]。氧化应激作为 PM_{2.5} 进入体内之后较早发生且较为显著的效应,往往影响后续一系列毒理学过程的发生发展。

2.1.2 PM_{2.5} 引发氧化应激

到目前为止,人们对 PM_{2.5} 引起氧化应激之后对机体其他毒理学机制的影响尚不完全明确。PM_{2.5} 可引起氧化应激,氧化应激是由生化反应的催化、氧化酶和代谢酶的活化以及线粒体功能障碍引

发的,所有这些过程均会导致人体器官损伤并加重各种呼吸系统、心血管系统疾病等,包括慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、肺纤维化、心脏缺血再灌注损伤和癌症等^[64]。

PM_{2.5} 的成分较为复杂,首先,来源于燃烧的组分可能带有持久性的 ROS,附着在 PM_{2.5} 上的大量有机化学物质也可通过新陈代谢活化产生或增加细胞内 ROS^[65]。其次,PM_{2.5} 中的重金属,如汞、镉、铅等,可以通过影响或破坏某些酶的活性导致细胞死亡^[66]。另外,PM_{2.5} 介导的炎症细胞活化可能会产生氧化应激,而炎症细胞能够产生 ROS 和 RNS^[67]。PM_{2.5} 会损害抗氧化系统,降低暴露细胞的抗氧化能力。研究发现 PM_{2.5} 暴露会导致抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SOD)、GSH-Px、血红素加氧酶(HO)^[39,55] 等活性降低^[68]。这些结果表明,PM_{2.5} 可通过各种机制损害抗氧化系统,降低抗氧化能力。

2.1.3 PM_{2.5} 影响氧化应激诱导铁死亡

首先,PM_{2.5} 暴露会增加细胞内的 ROS,ROS 会损伤生物大分子,对细胞造成各种不利影响。在暴露于 PM_{2.5} 并且检测到细胞铁死亡发生的研究中,许多反应细胞氧化水平的蛋白质氧化标记物和脂质氧化标记物,如血红蛋白、丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯醛(4-HNE)等都与 PM_{2.5} 暴露水平的增加有关^[49]。过量 ROS 可同时激活多个信号通路,如 NF-κB、Nrf2、Hippo、GPX4 等,影响细胞铁死亡^[41-42,47,51]。

其次,PM_{2.5} 暴露可以破坏抗氧化系统。表现为负责抗氧化防御的基因 GPX4、SLC7A11 水平下

表 1 铁死亡在不同空气污染物诱导不良健康结局中的研究进展

Table 1 Progress of ferroptosis in the induction of adverse health outcomes by different air pollutants

污染物	不良结局	作用机制	信号通路
细颗粒物 (PM _{2.5})	呼吸系统疾病	通过诱导细胞和线粒体ROS的产生,导致氧化应激失衡,引起一系列铁死亡过程 ^[38-45] ,并且可以激活FSP1、Nrf2 ^[46] 、PI3K/Akt通路 ^[47]	xCT/SLC7A11, GPX4, FTH1, FTL, TfR1, FSP1, PI3K/Akt/Nrf2, HO-1
	心血管系统疾病	铁死亡在PM _{2.5} 诱导心肌细胞损伤的机制中起着重要作用 ^[48-49]	xCT/SLC7A11, GPX4, TfR1, FTL, FTH1, YY1, NCOA4
	神经系统疾病	暴露于PM _{2.5} 可能改变癫痫发作患者铁死亡相关的基因表达,并加重癫痫发作诱发的认知缺陷 ^[50-51] ,且对视神经造成损害 ^[52]	GPX4, FTH1, NF-κB/Nrf2
	生殖系统疾病	PM _{2.5} 对幼年雄性大鼠精子生成功能产生影响,其中线粒体功能障碍和铁死亡是重要机制 ^[53-54]	GPX4, SLC7A11, FPN1, DMT1, Keap1, Acs14, Alox3
	消化系统疾病	暴露于PM _{2.5} 会增加Nrf2和HO-1的水平,并且使得Keap1下调,产生ROS诱导小肠上皮细胞铁死亡 ^[55]	Nrf2, HO-1, Keap1, GPX4, xCT
心血管系统疾病	臭氧预处理增强了Nrf2的核易位,抑制了铁死亡,通过Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路保护心肌免受I/R损伤 ^[56]	Nrf2/SLC7A11/GPX4	
臭氧(O ₃)	呼吸系统疾病	臭氧通过激活TRPA1诱导人体支气管上皮细胞和小鼠肺线粒体功能障碍,从而通过PI3K/Akt/OPA1轴导致铁死亡 ^[57]	PI3K/Akt, OPA1, ACSL4, SLC7A11, GPX4, TfR1, TRPA1
	神经系统疾病	臭氧可以通过NRF2/SLC7A11/GPX4 通路改善脑缺血再灌注损伤 ^[58]	ACSL4, SLC7A11, GPX4, FTH1
香烟烟雾 (CS)	生殖系统疾病	CS暴露损害卵巢卵泡储备可能是由于颗粒样细胞中的氧化还原失衡引起的 ^[59]	GPX1, Wnt10b, Gja1, Lama1, GPX4

调^[41-42,46,51,69];细胞内的铁代谢活跃,亚铁离子累积,铁代谢相关基因 FTH1、FTL、TFRC 等表达上调;脂质过氧化增加,主要表现为调控脂质合成的 ACSL4 基因表达增加,ROS 增多,以及脂质过氧化产物 MDA、4-HNE 以及 LPO 的增加^[38-41,43,46,49-50,55,69]。

第三,PM_{2.5} 诱发铁死亡的调控通路多样,在心血管系统中,主要是通过 xCT/SLC7A11/GPX4^[49] 信号通路进行调控,而在呼吸系统中 PM_{2.5} 还可通过 PI3K/Akt/Nrf2^[42] 等与铁死亡密切相关的通路,加重肺部损伤。在生殖系统中,Keap1 以及调节铁蛋白自噬的 NCOA4 发挥着重要作用^[53]。而在神经系统中,xCT/SLC7A11/GPX4^[52] 以及 FSP1-CoQH₂ 系统的调控被认为是与调控铁死亡相关的关键途径。

综上,PM_{2.5} 作为研究最多的对人体造成健康影响的大气污染物,其铁死亡的机制也不断地被探索和研究。PM_{2.5} 暴露诱导铁死亡的路径可能为,PM_{2.5} 暴露首先诱导氧化应激,ROS 升高,进而调节各种信号通路,引起抗氧化系统破坏,导致铁死亡抵抗下降,从而诱发铁死亡。在这一过程中表现出铁代谢活跃,ROS 异常升高及脂质过氧化的铁死亡特征。

2.2 其他污染物引发铁死亡的机制

除 PM_{2.5} 外,还有许多其他大气污染物危害人类的身体健康,造成一定的疾病负担,如受关注较多的臭氧(O₃)、二氧化硫(SO₂)、一氧化碳(CO)、挥发性有机化合物(VOCs)等。

目前,除 PM_{2.5} 外,仅有 O₃ 和 CS 对铁死亡的研究有一些报道,SO₂、CO、VOCs 等其他污染物报道较少。

2.2.1 O₃ 引发铁死亡的机制

O₃ 暴露导致疾病的重要机制是诱发氧化应激。体外研究发现,O₃ 作为一种强氧化剂,可以诱导动物呼吸道上皮细胞释放活性氧物种 ROS^[10]。研究表明,细支气管上皮极易因急性 O₃ 暴露而损伤,发生氧化应激,并伴有肺功能改变^[70]。另一项研究表明,大鼠暴露于 O₃ 会导致肺泡巨噬细胞中 8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHdG)以及血红素加氧酶-1(HO-1)的表达增加^[71]。O₃ 对机体的毒性作用源于其可以诱导细胞膜脂质中的多不饱和脂肪酸的过氧化,产生 ROS 以及脂质 RNS,正是这些产物引起了肺部或其他器官的氧化应激,导致呼吸道上皮细胞的氧化损伤、肺泡上皮的屏障功能的丧失以及 COPD 和肺部炎症的产生。研究证实,当机体面对 O₃ 诱导的氧化应激时就会启动一系列防御机制,保护机体免受损伤。O₃ 被吸入后能刺激机体产生一系列抗氧化酶和细胞因

子,如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、SOD2、N-乙酰半胱氨酸(NAC)等,它们都能够抵抗 O₃ 诱导的氧化损伤,具有保护组织和器官的作用,但是伴随着机体氧化应激水平的升高和抗氧化能力下降,会产生组织或器官的氧化损伤^[72-73]。

在心血管系统和神经系统中,低剂量的 O₃ 暴露被认为可以通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路保护心肌免受缺血/再灌注损伤^[56],并改善脑缺血再灌注损伤^[58]。然而,当 O₃ 浓度较高,达到 5.35 mg/m³ 时,O₃ 暴露会激活气道中的 TRPA1,并破坏肺细胞和组织中线粒体动力学的平衡,从而导致 ROS 增多、炎症反应和铁蛋白自噬^[57];活跃的铁代谢参与了 O₃ 诱导的肺部炎症,铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 的作用也证明了该结论。其中,PI3K/Akt-OPA1 通路参与了 TRPA1 介导的线粒体功能和铁代谢的调控,证明高浓度 O₃ 可以通过该调控路径引发肺上皮细胞的铁死亡,从而对肺脏造成危害。

综上所述,由于 O₃ 本身是一种强氧化剂,且容易直接通过呼吸作用进入人体,进而引发氧化应激。O₃ 暴露诱导铁死亡的路径可能为,O₃ 暴露诱导氧化应激,通过降低抗氧化系统 xCT/SLC7A11 以及 GPX4 的表达^[52],直接降低机体的抗氧化能力。因此 O₃ 的强氧化性及其产生 ROS 造成脂质过氧化的能力,导致其会显著影响铁死亡。

2.2.2 CS 引发铁死亡的机制

CS 中含有大量有毒有害有机物,这些物质可能是吸烟致癌的重要原因。

研究表明,CS 暴露会通过诱导铁死亡造成生殖毒性,主要表现为,卵巢组织和人颗粒细胞样肿瘤细胞系(KGN 细胞)均发生抗氧化基因(GPX1 和 Wnt10b)和类固醇生物合成基因(Fdx1)下调^[59]。5% 香烟烟雾提取物(CSE)可以有效刺激 ROS 的产生,并诱导细胞 DNA 合成前期(G1 期)细胞周期停滞。细胞中 GPX4 下调在 CS 暴露诱导的卵巢超微结构变化中起重要作用。这表明 CS 可能诱发卵巢出现铁死亡^[59]。

在 O₃ 和 CS 造成的健康效应中,铁死亡的机制也发挥了重要作用。综上所述,O₃ 主要是通过先引起氧化应激,导致 ROS 升高,进而调节各种信号通路,引起抗氧化系统破坏,导致铁死亡抵抗下降,从而诱发铁死亡;CS 主要通过下调抗氧化基因如 GPX4 等降低生殖细胞对铁死亡的抵抗。

3 结论与展望

(1)铁死亡是目前细胞调节性死亡研究中的热

点,它是一种以脂质过氧化引发细胞毒性,伴随着铁累积的特殊的调节性细胞死亡。随着研究者对空气污染毒理学机制的不断探索,发现铁死亡是空气污染物引发不良健康结局的重要机制之一。 $PM_{2.5}$ 、 O_3 、CS 对铁死亡的影响主要是通过引发氧化应激降低机体抗氧化能力,从而降低了铁死亡的抗性。

(2)空气污染物对铁死亡的影响主要表现为:具有氧化还原活性的 Fe^{2+} 的累积,调控铁代谢的 Tfr1、FTL、FTH1 表达增加;抗氧化基因 xCT/SLC7A11 与 GPX4 表达下调,ROS 产生增多;脂质代谢活跃,调控长链不饱和脂肪酸的 ACSL4 和 LPCAT3 表达增加,且脂质过氧化产物 MDA、4-HNE 以及 LPO 显著增多。

(3)在信号通路调控方面,不同污染物对铁死亡的调节方式不同, $PM_{2.5}$ 和 CS 主要是通过氧化应激,抑制 xCT/SLC7A11/GPX4 或 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路,促进铁死亡。而 O_3 还可通过 TRPA1 介导线粒体损伤,影响铁的代谢和能量代谢从而调控铁死亡。

尽管已有证据表明空气污染物会通过影响铁死亡进而导致不良健康结局,但是未来相关研究还可从以下方面加强:1)不同空气污染物导致铁死亡的机制具有一定的复杂性,各种空气污染物与铁死亡的关联性不同,如 $PM_{2.5}$ 与铁死亡的关联性较大,研究得较多,而对于其他空气污染物如 SO_2 和 VOCs 等的研究还需进一步开展。2)目前,从生物学角度,关于铁死亡调控机制的研究还在不断更新,无法通过只测定一个指标就能完全确定铁死亡发生,因此,有必要密切开展并关注生物研究进展,深入探讨铁死亡基本的调控机制,这对于探究空气污染对铁死亡的影响具有重要意义。

参考文献

- [1] COHEN A J, BRAUER M, BURNETT R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1907-1918.
- [2] WORLD HEALTH O. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[M]. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [3] NIU Y, CHEN R J, XIA Y J, et al. Personal ozone exposure and respiratory inflammatory response: the role of DNA methylation in the arginase-nitric oxide synthase pathway[J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(15): 8785-8791.
- [4] SUNIL V R, PATEL-VAYAS K, SHEN J L, et al. Classical and alternative macrophage activation in the lung following ozone-induced oxidative stress[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, 263(2): 195-202.
- [5] XU K, YAO Y, LIU H J, et al. ITGB4 deficiency induces DNA damage by downregulating HDAC1 in airway epithelial cells under stress stimulation[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2022, 33(10): e13871.
- [6] DUAN L J, DONG W T, GAO L C, et al. DNA strand break of lung cells in mice induced by short-term exposure to ozone[J]. *Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences)*, 2015, 50(2): 181-184.
- [7] XIA Y J, NIU Y, CAI J, et al. Effects of personal short-term exposure to ambient ozone on blood pressure and vascular endothelial function: a mechanistic study based on DNA methylation and metabolomics[J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(21): 12774-12782.
- [8] THANGAVEL P, PARK D, LEE Y C. Recent insights into particulate matter ($PM_{2.5}$)-mediated toxicity in humans: an overview[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(12): 7511.
- [9] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging[J]. *Archives of Toxicology*, 2023, 97: 2499-2574.
- [10] VOTER K Z, WHITIN J C, TORRES A, et al. Ozone exposure and the production of reactive oxygen species by bronchoalveolar cells in humans[J]. *Inhalation Toxicology*, 2001, 13(6): 465-483.
- [11] JIN Y F, FENG F F, DUAN L J, et al. Effects of ambient ozone on human respiratory system[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2015, 31(5): 685-689.
- [12] 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.
- [13] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2016, 23(3): 369-379.
- [14] DIXON S J, STOCKWELL B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death[J]. *Nature Chemical Biology*, 2014, 10: 9-17.
- [15] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [16] ZHENG X G, JIN X D, YE F, et al. Ferroptosis: a novel regulated cell death participating in cellular stress response, radiotherapy, and immunotherapy[J]. *Experimental Hematology & Oncology*, 2023, 12(1): 65.
- [17] STOCKWELL B R, JIANG X J. A physiological function for ferroptosis in tumor suppression by the immune system[J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30(1): 14-15.
- [18] KUANG F M, LIU J, TANG D L, et al. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 586578.
- [19] GALY B, CONRAD M, MUCKENTHALER M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2024, 25: 133-155.
- [20] AYALA A, MUÑOZ M F, ARGÜELLES S. Lipid peroxidation:

- production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 2014: 360438.
- [21] KAGAN V E, MAO G W, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13: 81-90.
- [22] VON KRUSENSTIERN A N, ROBSON R N, QIAN N, et al. Identification of essential sites of lipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2023, 19(6): 719-30.
- [23] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. *Trends in Cell Biology*, 2023, 33(12): 1077-1087.
- [24] KIM J W, LEE J Y, OH M, et al. An integrated view of lipid metabolism in ferroptosis revisited via lipidomic analysis[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2023, 55: 1620-1631.
- [25] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [26] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state[J]. *Cell Chemical Biology*, 2019, 26(3): 420-432. e9.
- [27] MAGTANONG L, MUELLER G D, WILLIAMS K J, et al. Context-dependent regulation of ferroptosis sensitivity[J]. *Cell Chemical Biology*, 2022, 29(9): 1409-1418.
- [28] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [29] SATO H, TAMBA M, ISHII T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(17): 11455-11458.
- [30] MUSGRAVE W B, YI H, KLINE D, et al. Probing the origins of glutathione biosynthesis through biochemical analysis of glutamate-cysteine ligase and glutathione synthetase from a model photosynthetic prokaryote[J]. *The Biochemical Journal*, 2013, 450(1): 63-72.
- [31] KENNEDY L, SANDHU J K, HARPER M E, et al. Role of glutathione in cancer: from mechanisms to therapies[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1429.
- [32] FRIEDMANN ANGELI J P, CONRAD M. Selenium and GPX4, a vital symbiosis[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2018, 127: 153-159.
- [33] WANG Y M, HU J, WU S, et al. Targeting epigenetic and posttranslational modifications regulating ferroptosis for the treatment of diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 449.
- [34] WANG H, LIU C, ZHAO Y X, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis[J]. *European Journal of Cell Biology*, 2020, 99(1): 151058.
- [35] MURPHY M P. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. *The Biochemical Journal*, 2009, 417(1): 1-13.
- [36] BELAVGENI A, TONNUS W, LINKERMANN A. Cancer cells evade ferroptosis: sex hormone-driven membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 1 and 2 (MBOAT1/2) expression[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 336.
- [37] LIANG D G, FENG Y, ZANDKARIMI F, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones[J]. *Cell*, 2023, 186(13): 2748-2764. e22.
- [38] ZHANG Y, JIANG M L, XIONG Y, et al. Integrated analysis of ATAC-seq and RNA-seq unveils the role of ferroptosis in PM_{2.5}-induced asthma exacerbation[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 125(Pt B): 111209.
- [39] AHN Y, YIM Y H, YOO H M. Particulate matter induces oxidative stress and ferroptosis in human lung epithelial cells[J]. *Toxics*, 2024, 12(2): 161.
- [40] YIN B W, REN J Y, CUI Q Q, et al. Astaxanthin alleviates fine particulate matter (PM_{2.5})-induced lung injury in rats by suppressing ferroptosis and apoptosis[J]. *Food & Function*, 2023, 14(24): 10841-10854.
- [41] LEE K Y, YANG C C, SHUENG P W, et al. Downregulation of TAZ elicits a mitochondrial redox imbalance and ferroptosis in lung epithelial cells exposed to diesel exhaust particles[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 266: 115555.
- [42] WANG Y L, ZHAO S J, JIA N, et al. Pretreatment with rosavin attenuates PM_{2.5}-induced lung injury in rats through anti-ferroptosis via PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2023, 37(1): 195-210.
- [43] WANG Y, DUAN H F, ZHANG J, et al. YAP1 protects against PM_{2.5}-induced lung toxicity by suppressing pyroptosis and ferroptosis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 253: 114708.
- [44] YAN K, HOU T H, ZHU L Y, et al. PM_{2.5} inhibits system Xc- activity to induce ferroptosis by activating the AMPK-Beclin1 pathway in acute lung injury[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 245: 114083.
- [45] ZHU M C, WANG J, CHEN C C, et al. Transcriptomic analysis of key genes and pathways in human bronchial epithelial cells BEAS-2B exposed to urban particulate matter[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021, 28(8): 9598-9609.
- [46] LI L P, PEI Z J, WU R T, et al. FDX1 regulates leydig cell ferroptosis mediates PM_{2.5}-induced testicular dysfunction of mice[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 263: 115309.
- [47] WANG Y L, SHEN Z R, ZHAO S J, et al. Sipeimine ameliorates PM_{2.5}-induced lung injury by inhibiting ferroptosis via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway: a network pharmacology approach[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 239: 113615.
- [48] HU H F, LI L P, ZHANG H X, et al. Mechanism of YY1 mediating autophagy dependent ferroptosis in PM_{2.5} induced cardiac fibrosis[J]. *Chemosphere*, 2023, 315: 137749.
- [49] REN J Y, YIN B W, GUO Z H, et al. Astaxanthin alleviates PM_{2.5}-induced cardiomyocyte injury via inhibiting ferroptosis[J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2023, 28(1): 95.
- [50] MEI H Y, WU D Q, YONG Z H, et al. PM_{2.5} exposure exacerbates seizure symptoms and cognitive dysfunction by

- disrupting iron metabolism and the Nrf2-mediated ferroptosis pathway[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 910: 168578.
- [51] GUO C C, LYU Y, XIA S S, et al. Organic extracts in PM_{2.5} are the major triggers to induce ferroptosis in SH-SY5Y cells[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 249: 114350.
- [52] GU Y Z, HAO S J, LIU K Y, et al. Airborne fine particulate matter (PM_{2.5}) damages the inner blood-retinal barrier by inducing inflammation and ferroptosis in retinal vascular endothelial cells[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 838(Pt 4): 156563.
- [53] WANG J K, ZHANG Z H, SHI F Q, et al. PM_{2.5} caused ferroptosis in spermatocyte via overloading iron and disrupting redox homeostasis[J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 872: 162089.
- [54] LIU X, AI Y Y, XIAO M C, et al. PM_{2.5} juvenile exposure-induced spermatogenesis dysfunction by triggering testes ferroptosis and antioxidative vitamins intervention in adult male rats[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2023, 30(51): 111051-111061.
- [55] PARK M, CHO Y L, CHOI Y, et al. Particulate matter induces ferroptosis by accumulating iron and dysregulating the antioxidant system[J]. *BMB Reports*, 2023, 56(2): 96-101.
- [56] DING S Y, DUANMU X Y, XU L S, et al. Ozone pretreatment alleviates ischemiareperfusion injury-induced myocardial ferroptosis by activating the Nrf2/Slc7a11/Gpx4 axis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 165: 115185.
- [57] WENG J L, LIU Q, LI C F, et al. TRPA1-PI3K/Akt-OPA1-ferroptosis axis in ozone-induced bronchial epithelial cell and lung injury[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 918: 170668.
- [58] ZHU F R, DING S Y, LIU Y, et al. Ozone-mediated cerebral protection: Unraveling the mechanism through ferroptosis and the NRF2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2024, 136: 102387.
- [59] LI F, WANG Y, XU M T, et al. Single-nucleus RNA Sequencing reveals the mechanism of cigarette smoke exposure on diminished ovarian reserve in mice[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 245: 114093.
- [60] WANG G H, ZHEN L Y, LÜ P, et al. Effects of ozone and fine particulate matter (PM_{2.5}) on rat cardiac autonomic nervous system and systemic inflammation[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2013, 42(4): 554-560.
- [61] ZANOBETTI A, DOMINICI F, WANG Y, et al. A national case-crossover analysis of the short-term effect of PM_{2.5} on hospitalizations and mortality in subjects with diabetes and neurological disorders[J]. *Environmental Health*, 2014, 13(1): 38.
- [62] CHEN H, BURNETT R T, KWONG J C, et al. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(7): 804-810.
- [63] WEICHTHAL S A, GODRI-POLLITT K, VILLENEUVE P J. PM_{2.5}, oxidant defence and cardiorespiratory health: a review[J]. *Environmental Health*, 2013, 12: 40.
- [64] HOU T H, ZHU L Y, WANG Y S, et al. Oxidative stress is the pivot for PM_{2.5}-induced lung injury[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2024, 184: 114362.
- [65] 郭少娟, 张元元, 王菲菲, 等. 大气颗粒物对斑马鱼胚胎的毒性及机制研究进展 [J]. *环境工程技术学报*, 2020, 10(3): 338-345.
- GUO S J, ZHANG Y Y, WANG F F, et al. A review of toxicity and mechanism of atmospheric particulate matter on zebrafish embryos[J]. *Journal of Environmental Engineering Technology*, 2020, 10(3): 338-345.
- [66] 曾晨, 郭少娟, 杨立新. 汞、镉、铅、砷单一和混合暴露的毒性效应及机理研究进展 [J]. *环境工程技术学报*, 2018, 8(2): 221-230.
- ZENG C, GUO S J, YANG L X. Toxic effects and mechanisms of exposure to single and mixture of mercury, cadmium, lead and arsenic[J]. *Journal of Environmental Engineering Technology*, 2018, 8(2): 221-230.
- [67] PIAO M J, AHN M J, KANG K A, et al. Particulate matter 2.5 damages skin cells by inducing oxidative stress, subcellular organelle dysfunction, and apoptosis[J]. *Archives of Toxicology*, 2018, 92(6): 2077-2091.
- [68] WANG G H, JIANG R F, ZHAO Z H, et al. Effects of ozone and fine particulate matter (PM_{2.5}) on rat system inflammation and cardiac function[J]. *Toxicology Letters*, 2013, 217(1): 23-33.
- [69] LI N, XIONG R, LI G R, et al. PM_{2.5} contributed to pulmonary epithelial senescence and ferroptosis by regulating USP3-SIRT3-P53 axis[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2023, 205: 291-304.
- [70] EVANS M D, DIZDAROGLU M, COOKE M S. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance[J]. *Mutation Research*, 2004, 567(1): 1-61.
- [71] SUNIL V R, VAYAS K N, MASSA C B, et al. Ozone-induced injury and oxidative stress in bronchiolar epithelium are associated with altered pulmonary mechanics[J]. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology*, 2013, 133(2): 309-319.
- [72] LI F, WIEGMAN C, SEIFFERT J M, et al. Effects of N-acetylcysteine in ozone-induced chronic obstructive pulmonary disease model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80782.
- [73] CHO H Y, GLADWELL W, YAMAMOTO M, et al. Exacerbated airway toxicity of environmental oxidant ozone in mice deficient in Nrf2[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 2013: 254069. ⊕