

铁死亡在肺纤维化中作用机制的研究进展

刘茜¹, 曹钰洁¹(综述), 李建英^{2*}(审校)

(1.延安大学医学院 2021 级内科学专业, 陕西 延安 716000; 2.陕西省西安市胸科医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安 710100)

[摘要] 铁死亡(ferroptosis)是一种新型的调节性细胞死亡,其特征是细胞内铁离子与氧化还原系统失衡导致脂质过氧化产物过量生成。铁死亡在各种急慢性肺疾病的发生和发展中起着关键作用,已成为近年来研究的焦点。本文主要介绍铁死亡的调节机制,并概述铁死亡在肺纤维化中的显著作用,以阐明抑制铁死亡在治疗和预防肺纤维化中的潜力,以期对肺纤维化的治疗和预防提供更可靠的基础和原则。

[关键词] 肺纤维化;铁死亡;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.04.008

[中图分类号] R563.13 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)04-0413-05

细胞死亡是所有生物体生命过程中必不可少的重要环节,意味着细胞生命的结束。2012年,Dixon等^[1]首先提出了铁死亡(ferroptosis)的概念,这是新发现的不同于细胞凋亡、坏死、自噬、焦亡以及坏死性凋亡的一种氧化性、铁依赖性的细胞死亡形式。肺纤维化(pulmonary fibrosis)是一种间质性肺疾病,由长期吸烟和粉尘(如石棉、二氧化硅和煤炭)、使用药物(如博来霉素和胺碘酮)、意外接触百草枯或放射治疗导致的肺损伤,病因多样,发病率高且生存率低。随着对肺纤维化机制研究的不断深入,越来越多证据表明,铁死亡与肺纤维化的发病有关。因此,深入了解铁死亡潜在调节机制将有助于提高铁死亡的靶向性,开发肺纤维化的新疗法。

1 铁死亡的作用机制

铁死亡已被证明与癌症相关细胞死亡、缺血再灌注损伤、神经系统疾病和急性肾损伤等有关^[2-4]。在形态学上,经历铁死亡的细胞超微结构表现为线粒体皱缩、膜密度增加、嵴减少或消失^[5]。这种线粒体结构上的变化是铁死亡的形态学标志,有助于与细胞凋亡(染色质凝聚、细胞骨架破裂和凋亡小体形成)、坏死性凋亡(细胞器肿胀、质膜破裂)和自噬(形成双膜封闭液泡)区分开来^[6]。在生物化学上主要

表现为谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭,谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活,以及铁、脂质和氨基酸的代谢失衡导致脂质过氧化物(lipid peroxides, LPO)积累。在遗传学上,铁死亡与多个铁代谢相关基因、脂质合成和氧化应激途径有关^[7]。

1.1 铁代谢 铁是细胞增殖所必需的微量元素,也是人体中含量最丰富的金属元素之一。在正常的生理条件下,细胞内铁通过摄入和代谢总是处于稳态。经消化道吸收或由衰老红细胞分解形成的二价铁被铜蓝蛋白氧化成三价铁,细胞外液的三价铁通过细胞膜表面转铁蛋白和转铁蛋白受体1介导的内吞作用还原为二价铁并进入细胞质。该过程通过芬顿反应产生羟基自由基和活性氧(reactive oxygen species, ROS),最终导致大量铁死亡标志物——磷脂过氧化物的形成,破坏细胞的细胞膜、蛋白质和DNA,引发铁死亡^[8]。除了直接利用铁外,细胞的许多氧化还原反应过程中,脂氧合酶和过氧化物酶的催化活性都需要铁的参与。有研究表明,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)刺激上调人肺成纤维细胞系和小鼠原代肺成纤维细胞中转铁蛋白受体蛋白1的表达,转铁蛋白受体1通过TGF- β -TAZ-TEAD信号通路使得细胞内二价铁过载,促进了成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化^[9],证明铁代谢和铁死亡在肺纤维化进展中发挥潜在作用。

1.2 氨基酸代谢 由氨基酸代谢障碍引起的铁死亡主要与GSH代谢异常有关。GSH是哺乳动物细胞氧化还原平衡中不可替代的成分,且氧化还原反

[收稿日期]2023-02-15

[基金项目]西安市科技计划项目[20200001YX001(1)]

[作者简介]刘茜(1998-),女,陕西榆林人,延安大学医学院学生,从事呼吸病学习研究。

* 通信作者。E-mail:128129130@sina.com

应离不开 GPX4、胱氨酸-谷氨酸抗转运蛋白 (System Xc-) 以及硫转移途径^[10]。GSH 是由细胞中胱氨酸还原的半胱氨酸通过谷氨酸半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合酶催化合成的^[11]。半胱氨酸不仅是蛋白质合成的原料,也是 GSH 氧化的关键底物,以保护细胞免受氧化损伤。当半胱氨酸缺乏时,细胞通过胱氨酸-谷氨酸抗转运蛋白和硫转移途径获得半胱氨酸,以恢复细胞内 GSH 水平并保护细胞免受氧化损伤。除此之外 GPX4 能特异性还原过氧化的磷脂和脂肪酸,从而保护机体免受 LPO 介导的氧化损伤,直接或间接抑制 GPX4 活性可使细胞膜 LPO 积累而导致细胞铁死亡^[12]。简单来说,当胱氨酸-谷氨酸抗转运蛋白功能受损、硫转移途径失调、细胞内半胱氨酸不足、GPX4 活性丧失时,间接使 GSH 减少,导致 ROS 的产生和 LPO 的积累而引起铁死亡。有研究表明,GSH 是 GPX4 所必需的还原剂,GSH 的耗竭反而会影响 GPX4 活性降低并进一步导致细胞抗氧化能力降低,加快铁死亡的发展^[13]。

1.3 脂质代谢 脂质过氧化产物的积累是铁死亡的重要驱动因素。无论是铁代谢还是氨基酸代谢,最终都会影响脂质代谢。有研究表明,铁死亡是关于含有不饱和脂肪酸的磷脂过度氧化引起的细胞死亡^[14]。多不饱和脂肪酸参与维持细胞的形态与功能,包括细胞膜组成、能量储存和信号传递,而细胞内脂质过氧化过程可分为非酶脂过氧化和酶脂过氧化^[15]。非酶脂过氧化又称脂质自氧化,即细胞质存在大量铁离子的情况下形成有毒的脂质自由基来参与脂质 ROS 的形成;酶脂过氧化是指在脂氧合酶催化下生成各种脂质氢过氧化物^[16]。而多不饱和脂肪酸由于其不稳定的分子结构,很容易被脂氧合酶氧化成 LPO。同时,多不饱和脂肪酸旁边的质子可以被脂质自氧化产生的脂质自由基转移,然后开始新一轮的脂质氧化反应,最终导致更严重的氧化损伤^[17]。

1.4 线粒体功能障碍 线粒体是 Fe-S 簇生物合成和血红素合成的位点,是铁代谢和体内平衡的焦点枢纽。线粒体的经典代谢途径即三羧酸循环和电子传递链,可以产生足够的脂质 ROS 以启动铁死亡。鉴于线粒体是 ROS 的重要发生器,铁和 ROS 在共存时细胞器极易发生氧化损伤,并且线粒体在铁死亡中的作用是依赖于环境的:当半胱氨酸缺少时,线粒体代谢会促进 GSH 快速消耗,使得脂质 ROS 过量产生;另一方面,在 GPX4 抑制时,其他机制产生的少量脂质 ROS 可能通过芬顿反应迅速放大,即使

线粒体活性降低,也会导致细胞死亡;此外 GPX4 失活可能也会将信号转导到负责脂质 ROS 生成的某些酶,从而过度激活^[18]。有研究表明铁代谢和线粒体功能障碍在香烟烟雾诱导的肺纤维化中也具有致病作用^[19]。

1.5 其他 铁死亡过程除涉及以上机制外,还受一些信号分子调控。Jiang 等^[20]发现细胞核中的 p53 可以通过转录或翻译后机制调节铁死亡,同时抑制氧化应激;血红素加氧酶 1 过度活化也会导致大量二价铁在细胞质中累积并促进 ROS 的产生,最终导致铁死亡^[21];下调 NCOA4 分子表达可通过抑制铁蛋白降解、减少铁蓄积和脂质过氧化来抑制铁死亡^[22]。除此之外,异戊烯基焦磷酸盐(甲羟戊酸活化后脱羧形成的化学物质)可以通过调节硒代半胱氨酸 tRNA 的成熟来调节 GPX4 的合成^[23],且甲羟戊酸通过产生辅酶 Q10 和异戊烯基焦磷酸盐参与了调控细胞铁死亡的过程。

2 铁死亡与肺纤维化

肺纤维化作为一种间质性肺疾病,其主要病理特征包括肺泡结构破坏、肺成纤维细胞增殖和细胞外基质沉积,导致肺顺应性降低和通气障碍,最终使得广泛瘢痕形成、肺功能丧失甚至死亡。肺纤维化的调控机制包括上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肌成纤维细胞异常增殖与活化、氧化应激和缺氧,主要涉及 Wnt/ β -catenin 通路、Notch 通路、P13K/AKT/mTOR 通路、TGF- β /smad 通路等。一些细胞因子例如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素 (IL-6, IL-13 和 IL-33)、TGF- β 和 ROS, 共同形成促炎和促修复的微环境,可以激活分泌胶原蛋白的间充质细胞,这些细胞从静止状态转变为功能状态并参与 EMT^[24]。ROS 调节 TGF- β 信号传导并促进纤维化,且 ROS 可以稳定氧化还原平衡的主调节剂核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)^[25-26]。Nrf2 是细胞抗氧化反应的关键转录因子,也是细胞核中主要的铁死亡信号分子^[27]。通过 KEGG 和 GO 分析表明,铁死亡相关基因参与了氧化应激反应、缺氧信号通路、花生四烯酸代谢等信号通路^[28]。除此之外,在肺纤维化患者的支气管肺泡灌洗液也发现了铁死亡相关基因^[29]。Guo 等^[30]发现博来霉素 (bleomycin, BLM) 诱导的肺泡 II 型上皮细胞中有大量铁沉积物,且利用铁依赖性方式产生过量脂质 ROS,导致肺泡 II 型上皮细胞损伤。这些证据均表

明铁死亡参与了肺纤维化的发展演变。

2.1 二氧化硅诱导的肺纤维化 石棉是一种含有铁、镁和钙的硅酸盐矿物,核心是二氧化硅。石棉肺患者尸检结果显示,肺中铁、铁蛋白、二价金属转运蛋白1和铁转运蛋白1的表达都相应增多,且石棉纤维在间皮细胞层附近积聚,产生LPO,引起炎症细胞浸润,导致肺泡破坏、DNA损伤和潜在的癌变^[31]。除此之外,铁蓄积和脂质过氧化改变了巨噬细胞中铁死亡相关基因的表达和线粒体形态^[32]。铁死亡抑制剂(Ferrostatin-1)通过抑制脂质过氧化和细胞死亡以及调节铁死亡相关基因可以减轻二氧化硅诱导的小鼠巨噬细胞的促纤维化细胞因子和胶原蛋白的分泌^[33]。根据最近的一项研究,二氢花旗松素通过抑制人支气管上皮细胞中铁蛋白吞噬介导的铁死亡来改善对二氧化硅诱导的肺纤维化^[34]。

2.2 百草枯诱导的肺纤维化 百草枯作为一种剧毒物质,一旦误吸会在肾脏和肺等器官和组织中积聚,可能导致快速进展和严重的肺纤维化。百草枯诱导的细胞毒性是通过线粒体的氧化损伤导致线粒体功能障碍和ROS生成,而这与铁死亡的驱动因素有一定的相似性^[35]。铁死亡激活剂会加剧ROS的产生和脂质过氧化,抑制GPX4活性,促进TGF- β 1诱导的成纤维细胞到肌成纤维细胞的分化,并最终诱导胶原沉积和肺泡结构破坏,从而加速肺纤维化的发展^[30]。而铁死亡抑制剂则可以减轻这些病理过程,有效抑制百草枯对肺部的损伤^[35]。铁螯合剂(去铁胺)通过抑制羟基自由基的产生和抑制肺泡上皮II型细胞对百草枯的摄取来预防百草枯毒性^[4]。依达拉奉作为ROS清除剂可以通过清除自由基和改善氧化剂/抗氧化剂平衡来抑制铁死亡,保护肺部免受百草枯毒性^[36]。总之,这些发现提高了抑制铁死亡治疗百草枯导致的肺纤维化的可能性。

2.3 放射性肺纤维化(radiation induced lung fibrosis, RILF) RILF是胸部肿瘤放疗后危及生命的晚期并发症。RILF是涉及电离辐射后的一系列炎症事件,电离辐射诱导的炎症细胞因子会刺激RILF的进展。在这些细胞因子中,TGF- β 1在RILF的发病机制和发展中起关键作用^[37]。据报道,由射线诱导产生的过量ROS可诱发肺损伤、炎症和纤维化,ROS诱导的氧化损伤是RILF中炎症事件的重要起因。细胞内过量ROS可以抑制内源性Nrf2信号通路的过表达,铁死亡抑制剂可以在RILF小鼠模型中通过激活Nrf2途径下调TGF- β 1来抑制胶原蛋白沉积,缓解RILF^[38]。因此,抑制铁死亡治疗可能会延迟放射性肺纤维化的进展。

3 治 疗

铁死亡抑制剂包括以Ferrostatin-1, Liproxstatin-1为代表的芳胺类抗氧化剂、 α -生育酚类似物、氮氧化物、以姜黄素、天麻素、黄芩素为代表的多酚类天然化合物、铁螯合剂以及脂氧合酶ALOXs抑制剂等^[39],尽管体内和体外实验已经验证了这些抑制剂的保护作用,但大多数化合物在肺纤维化中的作用靶点和潜在应用仍不详。除了前文提到的Ferrostatin-1、Liproxstatin-1可通过抑制脂质过氧化和增强GPX4表达来抑制肺纤维化和铁死亡^[33,38],去铁胺可有效延缓铁死亡对肺的靶向攻击甚至逆转了博来霉素诱导的肺纤维化^[40],一些中草药及其有效成分被证实可通过干预细胞铁死亡发挥抗纤维化的作用,成为抑制铁死亡相关通路治疗肺纤维化的新热点。

紫杉素又称二氢花旗松素,通过抑制铁蛋白吞噬介导的铁死亡来缓解二氧化硅诱导的肺纤维化^[34]。研究表明,博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型的肺组织及TGF- β 1诱导的肺成纤维细胞在给予安五脂素(从南五味子中新提纯的单体)后,铁死亡通路中GPX4、溶质载体家族7成员11、转铁蛋白的表达水平上调^[41]。参龙煎剂可改善特发性肺纤维化大鼠模型的一般生命体征,可以降低大鼠呼吸频率,缓解心率过快、维稳精神状态及改善肺组织病变程度;并且通过调控细胞铁死亡抑制转录因子NFIL3治疗特发性肺纤维化^[42]。而且,中药异甘草素也可以降低铁死亡标志物GPX4表达,减轻SiO₂所致的肺泡破坏,抑制肺纤维化^[43]。另外,益气化痰祛瘀胶囊通过调节肺组织中氧化还原系统的平衡,减少了细胞炎性介质的分泌,减轻了ROS对肺组织的氧化应激,从而缓解博来霉素对大鼠模型肺组织的损害,减缓肺纤维化实变的程度^[44]。

综上所述,铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡,在肺纤维化中起着重要的调节作用^[7]。对于严重肺纤维化患者,除肺移植以外,药物治疗仍是主流治疗方式。越来越多的研究证实,铁死亡在肺纤维化的发展过程中扮演着重要的角色,希望利用更加精确、有效的方法来干预细胞的纤维化,然而,目前在体外或动物模型中发现的许多前瞻性治疗靶点尚未被应用于临床试验中。因此,需要积极深入研究铁死亡的潜在调节机制,以提高对铁死亡在肺纤维化中作用机制的认识。在未来,铁死亡的研究可能为肺纤维化的治疗开创新的可能性,为患者带来新的希望。

[参考文献]

- [1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060–1072.
- [2] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [3] Han Y, Ye L, Du F, et al. Iron metabolism regulation of epithelial-mesenchymal transition in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24):1755.
- [4] Sun L, Dong H, Zhang W, et al. Lipid peroxidation, GSH depletion, and SLC7A11 inhibition are common causes of EMT and ferroptosis in A549 cells, but different in specific mechanisms[J]. *Dna Cell Biol*, 2021, 40(2):172–183.
- [5] 张飞宇, 阿迪拉·亚克普, 赵金明, 等. 铁死亡的发生机制及在肝脏疾病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6):1454–1458.
- [6] Liu Y, Wang J. Ferroptosis, a rising force against renal fibrosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:7686956.
- [7] Minagawa S, Yoshida M, Araya J, et al. Regulated necrosis in pulmonary disease. A focus on necroptosis and ferroptosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(5):554–562.
- [8] Zhang L, Jia R, Li H, et al. Insight into the double-edged role of ferroptosis in disease [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12):1790.
- [9] Pei Z, Qin Y, Fu X, et al. Inhibition of ferroptosis and iron accumulation alleviates pulmonary fibrosis in a bleomycin model[J]. *Redox Biol*, 2022, 57:102509.
- [10] Xu W, Deng H, Hu S, et al. Role of ferroptosis in lung diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:2079–2090.
- [11] Du X, Dong R, Wu Y, et al. Physiological effects of ferroptosis on organ fibrosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:5295434.
- [12] Li Z, Zhu Z, Liu Y, et al. Function and regulation of GPX4 in the development and progression of fibrotic disease[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(7):2808–2824.
- [13] Lv J, Hou B, Song J, et al. The relationship between ferroptosis and diseases[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 15:2261–2275.
- [14] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):81–90.
- [15] Zhou J, Tan Y, Wang R, et al. Role of ferroptosis in fibrotic diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:3689–3708.
- [16] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34):E4966–4975.
- [17] Yu S, Jia J, Zheng J, et al. Recent progress of ferroptosis in lung diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:789517.
- [18] Gao M, Yi J, Zhu J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2):354–363.e3.
- [19] Takahashi M, Mizumura K, Gon Y, et al. Iron-dependent mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:643980.
- [20] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545):57–62.
- [21] Chang LC, Chiang SK, Chen SE, et al. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 416:124–137.
- [22] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell Res*, 2016, 26(9):1021–1032.
- [23] Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7):497–503.
- [24] Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65:2–15.
- [25] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:8416763.
- [26] Rajesh R, Atallah R, Bärnthaler T. Dysregulation of metabolic pathways in pulmonary fibrosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 246:108436.
- [27] Chen D, Tavana O, Chu B, et al. NRF2 is a major target of ARF in p53-independent tumor suppression [J]. *Mol Cell*, 2017, 68(1):224–232.e4.
- [28] He J, Li X, Yu M. Bioinformatics analysis identifies potential ferroptosis key genes in the pathogenesis of pulmonary fibrosis[J]. *Front Genet*, 2021, 12:788417.
- [29] Li M, Wang K, Zhang Y, et al. Ferroptosis-related genes in bronchoalveolar lavage fluid serves as prognostic biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:693959.
- [30] Guo L, Bai S, Ding S, et al. PM2.5 exposure induces lung injury and fibrosis by regulating ferroptosis via TGF- β signaling[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:7098463.
- [31] 刘琬薰, 王利民, 邓建军, 石棉诱导细胞凋亡信号通路研究进展[J]. *工业卫生与职业病*, 2017, 43(5):386–389.
- [32] Song L, Weng D, Dai W, et al. Th17 can regulate silica-induced lung inflammation through an IL-1 β -dependent mechanism[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(9):1773–1784.
- [33] Liu T, Bao R, Wang Q, et al. SiO₂-induced ferroptosis in macrophages promotes the development of pulmonary fibrosis in silicosis models[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2022, 11(1):42–51.
- [34] Yuan L, Sun Y, Zhou N, et al. Dihydroquercetin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting ferroptosis signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:845600.
- [35] Rashidipour N, Karami-Mohajeri S, Mandegary A, et al. Where ferroptosis inhibitors and paraquat detoxification mechanisms intersect, exploring possible treatment strategies [J]. *Toxicology*, 2020, 433/434:152407.

- [36] Shokrzadeh M, Shaki F, Mohammadi E, et al. Edaravone decreases paraquat toxicity in A549 cells and lung isolated mitochondria[J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(2):675-681.
- [37] Lee JC, Krochak R, Blouin A, et al. Dietary flaxseed prevents radiation-induced oxidative lung damage, inflammation and fibrosis in a mouse model of thoracic radiation injury[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(1):47-53.
- [38] Li X, Duan L, Yuan S, et al. Ferroptosis inhibitor alleviates Radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF- β 1[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2019, 16:11.
- [39] 孙晟杰, 涂画, 唐励静, 等. 铁死亡诱导剂和抑制剂的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(8):623-633.
- [40] Cheng H, Feng D, Li X, et al. Iron deposition-induced ferroptosis in alveolar type II cells promotes the development of pulmonary fibrosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12):166204.
- [41] 陈悦琪, 陈奕良, 郭春花, 等. 安五脂素对小鼠肺纤维化的改善作用及其机制研究[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(3):227-236.
- [42] 潘嘉祥, 吕晓东, 庞立健, 等. 参龙煎剂调控细胞凋亡铁死亡抑制 NFIL3 防治特发性肺纤维化的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5):2481-2488.
- [43] 李琦. 异甘草素通过调控铁死亡抑制矽肺肺纤维化的机制研究[D]. 武汉: 湖北医药学院, 2021.
- [44] 薛晓明. 益气化痰祛瘀胶囊对肺纤维化大鼠的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.

(本文编辑: 赵丽洁)