

DOI:10.13350/j.cjpb.250427

• 综述 •

铁死亡在金黄色葡萄球菌感染中的研究进展*

张轩^{1,2}, 闫文通¹, 王波³, 唐源¹, 李日成¹, 李军良², 潘海邦^{1**}

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院普外科, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院普外科; 3. 甘肃中医药大学护理学院普外科)

【摘要】 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)感染是临床上最为常见疾病,也是引起细菌耐药最多的菌株。随着抗生素的广泛使用,SA耐药率逐年上升,使抗SA治疗面临严峻挑战。铁死亡是一种新发现的程序性细胞死亡方式,在细菌感染中扮演重要角色。本文通过从SA感染对宿主铁代谢的影响、铁死亡与免疫的关系,以及铁死亡与SA感染的机制和相关感染性疾病的关系进行梳理,以期理解金黄色葡萄球菌感染的潜在机制提供了基础理论依据,同时为抗感染及抗菌药物研发提供新的思路和方向。

【关键词】 金黄色葡萄球菌;铁死亡;致病机制;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)04-0538-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Apr.;20(04):538-543.]

Recent Developments in Ferroptosis in *Staphylococcus aureus* Infections

ZHANG Xuan^{1,2}, YAN Wentong¹, WANG Bo³, TANG Yuan¹, Li Richeng¹, LI Junliang², PAN Haibang¹ (1. *Gansu University of Traditional Chinese Medicine, First Clinical College, Lanzhou 730000, China*; 2. *Gansu Provincial People's Hospital*; 3. *Gansu University of Traditional Chinese Medicine, School of Nursing*)

【Abstract】 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) infection stands out as a prevalent clinical condition and a primary driver of bacterial drug resistance. The widespread utilization of antibiotics has led to a progressive rise in *S. aureus* resistance rates, presenting a notable hurdle to effective therapeutic strategies. Ferroptosis, an emerging form of programmed cell death, assumes a critical role in bacterial infections. This review delves into the repercussions of *S. aureus* infection on host iron metabolism, the intricate interplay between ferroptosis and immunity, and the mechanisms underlying the involvement of ferroptosis in *S. aureus* infection and associated infectious conditions. The objective is to establish a foundational comprehension of the underlying mechanisms of *S. aureus* infection and to unveil novel perspectives for the advancement of anti-infective and antimicrobial treatments.

【Keywords】 *Staphylococcus aureus*, ferroptosis, pathogenic mechanism; review

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是一种临床常见的病原菌,可以引起许多严重感染。SA可以长久无症状地定植在机体多个部位且约占定植菌的30%,在一定条件下可感染机体的几乎所有组织^[1]。SA属于革兰阳性菌,能够分泌多种毒力因子,这些毒力是其生存和侵袭、逃避机体免疫的重要物质基础^[2]。传统抗菌药物由于作用机制单一、使用广泛,且SA具有适应性和基因易突变特性,增强其生存能力^[3],导致耐甲氧西林SA(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)等耐药菌株出现,使临床抗感染治疗变得更为棘手^[4-5]。铁死亡作为近年来新发现的程序性细胞死亡形式,在感染、炎症、组织纤维化及肿瘤生长等病理生理过程中具有关键地位^[6-9],随着研究深入抑制铁死亡在抗感染治疗中表现出优越性,成为抗感染研究热点和难点。因此本文从铁死亡与SA相关感染的关系出发,以期铁死亡在SA相关感染中的可能作用机制提供理论依据,为进一步研究及通过靶向铁死亡抗感染治疗提供新思路 and 方向。***

1 铁死亡概述

细胞死亡是一种与生理和病理生理过程密切相关的基本现象,在正常发育、维持内部稳态和缓解过度增殖性疾病(如癌症)中起着关键作用^[10]。细胞死亡的主要包括两种形式:程序

性细胞死亡和非程序性细胞死亡。虽然程序性细胞死亡在协调正常发育和维持体内稳态方面起着至关重要的作用,但其失调可导致过多的病理状况^[11]。近年来,研究显示一些新的细胞死亡过程如铁死亡(ferroptosis),其特征在于独特的调控途径,与传统的范式不同。虽然铁死亡的发现经历漫长的过程,但铁死亡因其参与发育、免疫、衰老和各种病理状况而被广泛关注^[12]。从2003年首次发现,直到2018年才被初步掌握^[13]。目前普遍认为铁死亡是一种依赖于铁介导的氧化损伤,从生物化学、形态学和遗传上明显不同于传统的细胞凋亡和焦亡等程序性细胞死亡^[14-15],主要发生于线粒体,可能与其含铁丰富以及生成大量ROS有关,目前铁死亡的发生机制仍不甚明了。

2 铁死亡机制

铁死亡是由于铁代谢紊乱导致铁超载和线粒体功能障碍,

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81860850),敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题(No. DHYX22-02),甘肃省高等学校创新基金项目(No. 2023S-76)。

** **【通信作者】** 潘海邦, E-mail: phbwb@163.com

【作者简介】 张轩(1993-),男,甘肃会宁,硕士研究生,主要研究方向:外科感染与免疫。E-mail: zx915369068@126.com

最终导致胞内脂质过氧化物(lipid hydroperoxide, LPO)不受控制地生成和异常堆积,引发细胞损伤,其中谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)是体内已知唯一能够将脂质过氧化物转化脂质醇的抗氧化酶^[16-17],是影响铁死亡发生的关键指标。而胞内 GPX4 含量的高低成为影响脂质代谢过程关键因素^[18]。

脂质代谢是事关铁死亡发生的关键位点,脂质是细胞膜重要组成成分之一。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)极易在 LOXs 催化下生成脂质过氧化物,是铁死亡发生的核心脂质,PUFA 比单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)更容易发生氧化^[17]。脂质代谢受多种催化酶综合调节^[19-20],包括溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶(lysophosphatidylcholine Acyltransferase, LPCAT)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 4, ACSL4)和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX),而亚铁在这些酶中扮演重要的辅助角色^[21]。此外,铁是否直接参与铁死亡或影响 GPX4 等间接诱导铁死亡,目前尚无直接证据,但铁抑制剂或螯合剂能明显阻止铁死亡的发生^[22-23],说明游离铁含量是影响铁死亡的关键因素。胞内亚铁含量受到多种因素调节,其中以 Fpn 最为关键,是目前已知的哺乳动物体内唯一可将 Fe²⁺ 转出细胞的蛋白^[24],是维持胞内游离铁稳定的重要调控子。因此,是否发生铁死亡受到铁稳态调节系统、胱氨酸谷氨酸反向转运体以及脂质代谢通路 ACSL4-LPCAT3-ALOX15 等的综合调控(图 1)。

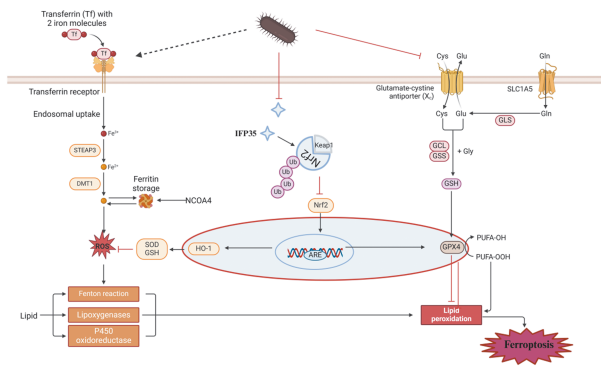


图 1 SA 调控铁死亡机制
Fig. 1 SA regulates the mechanism of Ferroptosis

3 铁死亡对免疫细胞的影响

铁死亡作为程序性细胞死亡的一种,能够影响和调节炎症反应,直接或间接影响免疫细胞的转化和活化。铁死亡细胞本身具有免疫原性,可以刺激免疫系统,同时通过释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)和警报分子,利用 DAMPs-PRR 轴(尤其是 TLR2/MyD88/NF- κ B 等)进一步放大炎症反应^[25]。炎症是机体对诸如病原菌、破坏性因素等的刺激的免疫防御反应。足够的炎症会刺激和增强机体的免疫系统,而过度的炎症会对机体造成持续的伤害,甚至危及生命^[26]。

铁死亡在免疫应答中起到直接的作用。花生四烯酸(arachidonic acid, ARA)是哺乳动物细胞中最重要的 PUFAs 之一,能够维持细胞膜完整性,是合成许多炎症介质的前体。由前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin endoperoxide

synthase 2, PTGS2) 编码的环氧合酶 2 (Cyclooxygenase 2, COX2) 是 ARA 转化为炎症介质前列腺素(PGs)的限速酶之一,可激活巨噬细胞或其他炎性细胞。COX2 在正常生理条件下几乎不表达,它在高度增殖的细胞中表达,并将炎症部位转化为癌前微环境,增强免疫活性^[27]。在铁死亡期间,PTGS2 基因表达增加,加速 ARA 代谢,导致质膜完整性的丧失^[28],并促进更多炎症介质的释放和调节免疫细胞分化^[29]。Liu 等^[30]发现,在铁死亡早期释放的核心蛋白聚糖与巨噬细胞上的 AGER 受体结合,以核因子 κ B(NF- κ B) 依赖性方式激活引发促炎性细胞因子的产生。Zhou 等^[31]发现,铁过载通过增加 ROS 产生和诱导 RAW 264.7 细胞中的 p53 乙酰化来促进巨噬细胞极化为 M1 表型,释放肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1(IL-1) 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS),发挥促炎和抗肿瘤活性。与其他细胞一样,免疫细胞铁死亡会导致其免疫活性丧失。研究表明,缺乏 GPX4 的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞会发生铁死亡,并以不依赖于 LOX 的方式积累脂质过氧化物破坏感染免疫细胞,干扰免疫效应^[32]。

此外,铁死亡还能通过多种方式间接影响免疫细胞分化和活性。铁死亡的关键是异常过氧化物堆积造成的膜性组织的损伤,调控 GPX4 是影响膜修复、抑制炎症和铁死亡的重要作用机制^[33]。GPX4 活化通过抑制 NF- κ B 活化和 ARA 氧化,有效降低炎症条件下的 ROS 水平,从而减轻损伤并抑制铁死亡和促炎脂质介质的产生。由于代谢异常导致的铁积累被认为是炎症恶化的一个因素^[34]。在铁中毒组织中, F4/80 的免疫荧光染色显示巨噬细胞沿着大量促炎物质的释放而显著活化,引发一系列炎症反应^[35]。在细胞铁死亡之后,细胞内容物释放为损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs),其被位于各种免疫细胞(例如巨噬细胞和树突状细胞)上的 PRRs 识别,从而激活先天免疫系统的细胞并激发级联的炎症应答。Dai 等^[36]观察到,胰腺导管腺癌(PDAC)细胞发生铁死亡时可通过 AGER 依赖性机制被巨噬细胞内化,从而诱导巨噬细胞 M2 型极化,实现免疫治疗。此外,免疫细胞也能影响其他细胞发生铁死亡。免疫细胞释放的细胞因子诱导肿瘤细胞铁死亡,从而发挥作用。由经典的肿瘤杀伤 T 细胞亚型 CD8⁺ T 细胞释放干扰素 γ (IFN- γ) 是一种驱动肿瘤细胞铁死亡的介质,IFN- γ 通过下调 SLC3A2 和 SLC7A11 的表达,促进肿瘤细胞中的脂质过氧化和铁死亡,从而证实了肿瘤细胞铁死亡对肿瘤的免疫治疗效果至关重要^[37-38]。

免疫细胞受到铁死亡的调控,自身也会发生铁死亡损伤免疫系统。因此,铁死亡在免疫调节中具有重要地位,靶向干预铁死亡可能将成为治疗感染性及免疫相关性疾病的重要靶点。

4 铁死亡与 SA 感染

4.1 SA 感染对宿主铁代谢的影响 铁是除了乳酸菌和伯氏疏螺旋体(莱姆病的病原体)之外的所有活细胞的所必须组分,都需要持续的铁供应来生长。与铁代谢密切相关的 TfR1、FT、FPN 的运行受到细菌、氧化应激及核转录 E2 相关因子 2(Nrf2)等诸多因素的综合调控,确保体内铁代谢稳定^[39-42]。感染发生后,微生物和宿主细胞之间的铁竞争是感染发展的基础^[43],表现出低铁血症。SA 主要通过铁摄取调节蛋白(ferric uptake regulator, Fur)来控制铁的吸收和氧化应激反应,从而增强其致病能力。缺乏 Fur 的突变株在感染过程中表现出适

应性下降,并更容易受到中性粒细胞介导的杀伤,凸显了铁在细菌感染中的重要调控作用^[44]。SA产生的铁载体数量相对有限,但能够导入外源性铁载体,降低血清铁水平^[45]。在SA感染条件下,机体产生的白细胞介素-6(IL-6)通过JAK/STAT3通路激活铁调素的表达,对肠细胞和巨噬细胞膜上铁转运蛋白的表达进行调节,导致铁外排减少^[46-47]。铁调素与铁转运蛋白结合后,通过特定酪氨酸残基的磷酸化引导蛋白降解,从而控制细胞中的铁外排,增加细胞中铁水平,降低血清铁,可能诱导宿主细胞发生铁死亡^[48]。淋巴细胞受到抗原激活后,T或B都会大量增殖,铁是其大量增值的基础,对其具有重要调节作用^[49]。低铁血症进一步可能影响淋巴细胞功能,加重感染。因此,感染的发生(也可能导致全身或局部炎症)与宿主体内铁状态改变引发铁死亡密切相关。

4.2 铁死亡与SA感染 机体组织针对细菌入侵会产生一系列炎症及免疫反应,SA是临床中较为常见感染菌^[50]。通常在SA侵袭感染期间,机体通过炎症反应、氧化应激(Oxidative Stress,OS)等机制保护组织免受损伤,其中中性粒细胞及单核/巨噬细胞是炎症反应中重要的应答细胞,首先到达感染部位并介导产生一系列反应。铁死亡的诱导剂会激活细胞中的NLRP1和NLRP3炎性小体,进一步促进IL-1及IL-18的成熟,促进炎症的发生^[51]。Zhao等^[52]通过地奥司美汀干预Nrf2相关通路,抑制铁死亡,减轻炎症反应,SA诱导小鼠乳腺组织发生铁死亡可能是引起乳腺炎的主要发病机制。在多项研究中证实抑制铁死亡能够减轻SA导致的感染,这可能与SA在感染细胞时能够进入宿主细胞中^[53],并且其铁摄取调节子(ferric uptake regulator,Fur)可通过感知菌体外铁水平来调节自身毒素的释放,当铁缺乏时,Fur可通过增加溶血素的分泌,裂解红细胞,导致血红蛋白释放,从而使组织中铁水平升高^[44],诱导宿主细胞发生铁死亡,促进炎症反应,同时抑制免疫细胞激活,加重感染。有文献报道宿主细胞中的花生四烯酸和脂质过氧化产物能够影响包含MRSA等多种SA存活^[54],但SA能够根据脂质氧化情况通过外排等机制调节并诱导宿主细胞发生铁死亡,避免自身被杀死。因此抑制宿主细胞等发生铁死亡是抗感染治疗的可能机制。

此外,还有学者认为促进铁死亡能够控制感染,如Wang等^[55]利用负载硫酸亚铁的水凝胶治疗SA导致的小鼠角膜炎时发现,FeSO₄能促进细胞ROS生成和脂质过氧化,加重细菌铁死亡。在另一项研究中,Ti植入物表面掺杂铁离子能够诱导局部pH升高,细胞膜脂质过氧化,增加细菌膜通透性,细菌吸收更多的二价铁离子,引起细菌铁死亡^[56]。这进一步表明铁死亡普遍发生在感染组织中,通过促进SA铁死亡可能是抗SA感染中杀菌的重要机制。

5 铁死亡在SA感染性疾病中的作用

5.1 铁死亡与SA相关乳腺炎 乳腺炎是由各种因素引起的乳腺组织炎症的总称^[57-58],是人类和动物中最常见的疾病之一^[59]。乳腺炎的发生不仅造成严重的经济损失,阻碍水产养殖业的发展,还与治疗过程中抗生素滥用、抗生素残留等问题有关,威胁公众健康和安全^[58-60]。病原菌侵入乳腺是发生乳腺炎的主要机制之一,其中以SA最为常见^[61]。铁死亡作为新发现的程序性细胞死亡方式,不仅对宿主细胞造成损伤,同时能够影响免疫细胞的状态和活性,是引起乳腺感染的可能机制。

铁死亡与乳腺炎关系密切,SA能够诱导小鼠乳腺炎中乳腺上皮发生铁死亡,加重感染^[52]。在患有乳腺炎的奶牛的乳腺中发现血红素加氧酶1(HMOX1)通过FTH1促进乳腺上皮细胞的铁死亡,加速了感染的发生^[62]。IL-6通过山羊乳腺上皮细胞中的Nrf2信号通路促进铁死亡加重炎症^[63]。此外,有研究表明铁死亡通过内质网应激介导的自噬激活参与诱导乳腺炎发生^[64]。这些研究表明,铁死亡是SA诱导乳腺炎的重要机制,也是治疗乳腺炎的潜在关键靶点。

5.2 铁死亡与SA相关肺炎 SA相关肺炎是最常见的肺部感染性疾病之一,发病率和死亡率都很高。SA对肺部组织的显著侵犯导致急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征,严重危及生命健康^[65]。既往研究发现铁死亡与细菌感染性肺炎密切相关,结核分枝杆菌诱导巨噬细胞铁死亡,促进细菌扩散,加剧肺组织坏死^[66];铜绿假单胞菌通过分泌脂氧合酶氧化花生四烯酸-磷脂酰乙醇胺,诱导人支气管上皮细胞铁死亡,加重肺部感染^[67]。SA能够诱导小鼠模型的肺脂质过氧化^[68],促进铁死亡的发生。Dai等^[69]发现SA通过IFP35的表达诱导肺组织发生铁死亡加重感染,敲除IFP35能够抑制铁死亡并减轻肺部感染。其次,SA刺激的M1巨噬细胞中的亚铁水平增加,促进胞内细菌发生铁死亡,有效防御SA入侵^[70]。此外,铁死亡细胞释放DAMP和警报分子,进一步放大和加重炎症反应^[71]由此可见,铁死亡是导致SA相关肺部感染的重要作用机制,靶向调控铁死亡是抗SA相关性肺炎的重要策略,也为治疗SA相关性肺炎研究提供了思路和依据。

5.3 铁死亡与SA相关皮肤组织感染 皮肤感染严重影响外形美观和机体健康,主要由伤口中细菌的持续增殖引起的,其中以SA感染最常见。随着抗生素的滥用,与皮肤感染的斗争变得越来越困难。细菌通常具有较低水平的细胞内还原物质^[72],这使得他们更容易受到铁死亡等基于ROS的疗法的影响。在一项使用载铁脂质纳米颗粒治疗SA诱导的皮肤伤口感染模型及体外实验中发现该药物能够通过诱导SA自身发生铁死亡抑制细菌增殖^[73]。在另一项SA诱导的糖尿病伤口感染模型中甘草酸水凝胶原位形成硫化亚铁通过持续释放Fe²⁺触发了SA铁死亡,损伤并破坏了细菌体内的能量代谢,发挥治疗作用^[74]。Huo等^[75]研究发现医用钛表面改性涂层(CMP-Ti)纳米催化剂(CMNRs)可诱导耐药细菌发生铁死亡,从而预防由耐药细菌引起的多模式植入物相关感染。由于皮肤软组织感染位置相对表浅,宿主发生铁死亡对机体免疫系统影响相对较小,药物能够直接作用于细菌,因此主要表现为促进SA铁死亡的现象。以上研究表明,靶向诱导皮肤软组织感染中SA铁死亡可能将成为治疗皮肤软组织感染的重要靶点和未来研究热点。

5.4 铁死亡与SA相关其他感染 SA是一种长期多部位定植于机体的机会致病性病原体,随着机体免疫力低下等改变,导致SA相关感染。而在目前相关研究中发现,铁死亡与SA相关感染关系密切。SA是导致子宫内膜炎的主要细菌,子宫内膜炎的发病机制与铁死亡有关^[76]。P2X7受体在免疫细胞中高度表达,是NLRP3炎性小体的有效激活剂,在调节炎症方面具有重要作用^[77]。在一项SA诱发的小鼠子宫内膜炎研究中,发现葛根素能够通过P2X7受体/NLRP3信号通路抑制铁死亡来缓解子宫内膜炎。木犀草素通过激活Nrf2/GPX4信号

通路抑制铁死亡和炎症,从而减轻 SA 引起的子宫内膜炎^[78]。在一项负载硫酸亚铁的水凝胶治疗 SA 诱导小鼠角膜炎研究中,该药物在体外实验中表现出促进 SA 铁死亡从而起到杀菌抑菌作用,在体内实验中验证了该药物能够快速促进角膜炎的恢复同时能预防可能继发的肺部感染^[55]。SA 是引起骨髓炎(OM)最常见的细菌之一,在 Shi 等^[79]研究中发现铁死亡相关基因在 SA 诱导的骨髓炎中发挥重要作用。另一项研究也报道 SA 促进 Fe²⁺、脂质过氧化物和丙二醛的积累,增加 TFRC 并减少 FTH1 和 GPX4,引发大鼠骨髓间充质干细胞(BMSC)的铁死亡,导致骨髓炎的发生^[80]。在另一项 SA 相关眼内炎研究中,证实 SA 会导致小鼠视网膜和骨髓衍生巨噬细胞(BMDM)中铁池(LIP)和脂质过氧化(LPO)等累积,引发铁死亡加重眼炎,而降低上述因素则明显改善炎症^[81]。由此可见,在 SA 相关的感染中,诱导宿主细胞铁死亡是引起感染的重要作用机制,抑制宿主细胞或免疫细胞铁死亡是改善或治疗 SA 相关感染的有效策略,也是未来解决耐药问题的关键。

6 小结

SA 作为临床感染最为常见的病原菌之一,其耐药菌株日益严重,抗耐药问题成为当前研究的急需解决的难题。在 SA 诱导感染的发病机制中铁死亡处于关键位置,抑制铁死亡成为治疗 SA 感染的有效策略,也可能成为解决未来耐药问题的关键。尽管如此,对于细菌铁死亡与宿主铁死亡之间关系仍然研究不够深入,可能存在抑制宿主细胞铁死亡能够促进 SA 等感染菌的铁死亡的作用机制,这有待进一步更深入的研究予以探究,铁死亡的发现可能成为解决 SA 等耐药的关键。

【参考文献】

- [1] Monaco M, Pimentel de Araujo F, Cruciani M, et al. Worldwide epidemiology and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 409: 21-56.
- [2] Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus* [J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 547-569.
- [3] Ghimire L, Banjara MR, Abdulla AM. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* with VanA and MecA genes [J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2024, 21(4): 616-622.
- [4] Hiramatsu K, Kayayama Y, Matsuo M, et al. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2014, 2(4): 213-224.
- [5] Dickey SW, Cheung GYC, Otto M. Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 457-471.
- [6] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518.
- [7] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in Oncogenic-RAS-Harboring cancer cells [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245.
- [8] Wei L, Zuo Z, Yang Z, et al. Mitochondria damage and ferroptosis involved in Ni-induced hepatotoxicity in mice [J]. *Toxicology*, 2022, 466: 153068.
- [9] Wang Y, Lv MN, Zhao WJ. Research on ferroptosis as a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102035.
- [10] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [11] Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 130-143.
- [12] Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904197.
- [13] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [14] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [15] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245.
- [16] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [17] 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.
- [18] Xu C, Sun S, Johnson T, et al. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11): 109235.
- [19] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [20] Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-1609.
- [21] Vigor C, Bertrand-Michel J, Pinot E, et al. Non-enzymatic lipid oxidation products in biological systems: assessment of the metabolites from polyunsaturated fatty acids [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 964: 65-78.
- [22] Bruni A, Pepper AR, Pawlick RL, et al. Ferroptosis-inducing agents compromise in vitro human islet viability and function [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 595.
- [23] Zeng X, An H, Yu F, et al. Benefits of iron chelators in the treatment of parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(5): 1239-1251.
- [24] 席悦, 杜玄一. 膜铁转运蛋白在肾性贫血中的研究进展 [J]. *中国血液净化*, 2021, 20(4): 273-276.
- [25] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518.
- [26] Chen Y, Fang Z M, Yi X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 205.
- [27] Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110108.
- [28] Stockwell B R, Jiang X, Gu W. Emerging mechanisms and

- disease relevance of ferroptosis [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30 (6):478-490.
- [29] Yang W, Wang X, Xu L, et al. LOX inhibitor HOEC interfered arachidonic acid metabolic flux in collagen-induced arthritis rats [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(8):2542-2554.
- [30] Liu J, Zhu S, Zeng L, et al. DCN released from ferroptotic cells ignites AGER-dependent immune responses [J]. Autophagy, 2022, 18(9):2036-2049.
- [31] Zhou Y, Que KT, Zhang Z, et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 pathway [J]. Cancer Med, 2018, 7(8):4012-4022.
- [32] Matsushita M, Freigang S, Schneider C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection [J]. J Exp Med, 2015, 212(4):555-568.
- [33] Sarhan M, Land WG, Tonnus W, et al. Origin and consequences of necroinflammation [J]. Physiol Rev, 2018, 98(2):727-780.
- [34] Gao J, Wu H, Cao Y, et al. Maternal DHA supplementation protects rat offspring against impairment of learning and memory following prenatal exposure to valproic acid [J]. J Nutr Biochem, 2016, 35:87-95.
- [35] Shan R, Shchepinov MS, Pratt DA. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis [J]. ACS Cent Sci, 2018, 4(3):387-396.
- [36] Dai E, Han L, Liu J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein [J]. Autophagy, 2020, 16 (11):2069-2083.
- [37] Stockwell BR, Jiang X. A physiological function for ferroptosis in tumor suppression by the immune system [J]. Cell Metab, 2019, 30(1):14-15.
- [38] Wang W, Green M, Choi J E, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. Nature, 2019, 569(7755):270-274.
- [39] Dong H, Qiang Z, Chai D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1 [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(13):12943-12959.
- [40] Zhu T, Xiao Z, Yuan H, et al. ACO1 and IREB2 downregulation confer poor prognosis and correlate with autophagy-related ferroptosis and immune infiltration in KIRC [J]. Front Oncol, 2022, 12:929838.
- [41] Marro S, Chiabrando D, Messina E, et al. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position -7007 of the FPN1 promoter [J]. Haematologica, 2010, 95(8):1261-1268.
- [42] Liu Q, Wu J, Zhang X, et al. Iron homeostasis and disorders revisited in the sepsis [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165:1-13.
- [43] Mao H, Zhao Y, Li H, et al. Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2020, 155: 20-28.
- [44] Torres VJ, Attia AS, Mason WJ, et al. *Staphylococcus aureus* fur regulates the expression of virulence factors that contribute to the pathogenesis of pneumonia [J]. Infect Immun, 2010, 78 (4):1618-1628.
- [45] Szymczak K, Szewczyk G, Rychłowski M, et al. Photoactivated gallium porphyrin reduces *Staphylococcus aureus* colonization on the skin and suppresses its ability to produce enterotoxin C and TSST-1 [J]. Mol Pharm, 2023, 20(10):5108-5124.
- [46] Golonka R, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. The iron Tug-of-War between bacterial siderophores and innate immunity [J]. Innate Immun, 2019, 11(3):249-262.
- [47] Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator [J]. Biosci Rep, 2015, 35(3).
- [48] Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology [J]. Blood, 2008, 112(2):219-230.
- [49] Jiang Y, Li C, Wu Q, et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses [J]. Nat Commun, 2019, 10(1):2935.
- [50] Manzueroer R, Farahpour MR, Oryan A, et al. Effectiveness of topical administration of Anethum graveolens essential oil on MRSA-infected wounds [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1650-1658.
- [51] Meihe L, Shan G, Minchao K, et al. The ferroptosis-NLRP1 inflammasome: The vicious cycle of an adverse pregnancy [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:707959.
- [52] Zhao L, Jin L, Yang B. Saikosaponin A alleviates *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice by inhibiting ferroptosis via SIRT1/Nrf2 pathway [J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(22):3443-3450.
- [53] Christmas BAF, Rolfe MD, Rose M, et al. *Staphylococcus aureus* adaptation to aerobic low-redox-potential environments: implications for an intracellular lifestyle [J]. Microbiology (Reading), 2019, 165(7):779-791.
- [54] Beavers WN, Monteith AJ, Amarnath V, et al. Arachidonic acid kills *Staphylococcus aureus* through a lipid peroxidation mechanism [J]. mBio, 2019, 10(5).
- [55] Wang Z, Li H, Zhou W, et al. Ferrous sulfate-loaded hydrogel cures *Staphylococcus aureus* infection via facilitating a ferroptosis-like bacterial cell death in a mouse keratitis model [J]. Biomaterials, 2022, 290:121842.
- [56] Xue Y, Zhang L, Liu F, et al. Alkaline "Nanoswords" coordinate ferroptosis-like bacterial death for antibiosis and osseointegration [J]. ACS Nano, 2023, 17(3):2711-2724.
- [57] Hu X, He Z, Zhao C, et al. Gut/rumen-mammary gland axis in mastitis: Gut/rumen microbiota-mediated "gastroenterogenic mastitis" [J]. J Adv Res, 2024, 55:159-171.
- [58] Zhao C, Hu X, Bao L, et al. Gut dysbiosis induces the development of mastitis through a reduction in host anti-inflammatory enzyme activity by endotoxemia [J]. Microbiome, 2022, 10(1):205.
- [59] Ruegg PL. A 100-Year Review: Mastitis detection, management, and prevention [J]. J Dairy Sci, 2017, 100(12): 10381-10397.
- [60] El-Sayed A, Kamel M. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era [J]. Trop Anim Health Prod, 2021, 53 (2):236.
- [61] Hu X, Guo J, Zhao C, et al. The gut microbiota contributes to the development of *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice [J]. ISME J, 2020, 14(7):1897-1910.
- [62] Zhang Q, Bai X, Lin T, et al. HMOX1 promotes ferroptosis in

- mammary epithelial cells via FTH1 and is involved in the development of clinical mastitis in dairy cows [J]. *Antioxidants (Basel)*,2022,11(11):2211.
- [63] Zhu G, Sui S, Shi F, et al. Inhibition of USP14 suppresses ferroptosis and inflammation in LPS-induced goat mammary epithelial cells through ubiquitylating the IL-6 protein [J]. *Hereditas*,2022,159(1):21.
- [64] Bao L, Zhao Y, Duan S, et al. Ferroptosis is involved in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis through autophagy activation by endoplasmic reticulum stress [J]. *Int Immunopharmacol*,2024,140:112818.
- [65] Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1998,157(4 Pt 1):1165-1172.
- [66] Amaral EP, Costa DL, Namasivayam S, et al. A major role for ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-induced cell death and tissue necrosis [J]. *J Exp Med*,2019,216(3):556-570.
- [67] Dar H H, Tyurina Y Y, Mikulska-Ruminska K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium [J]. *J Clin Invest*,2018,128(10):4639-4653.
- [68] Ousingawat J, Schreiber R, Gulbins E, et al. *Pseudomonas aeruginosa* induced lipid peroxidation causes ferroptotic cell death in Airways [J]. *Cell Physiol Biochem*,2021,55(5):590-604.
- [69] Dai M, Ouyang W, Yu Y, et al. IFP35 aggravates *Staphylococcus aureus* infection by promoting Nrf2-regulated ferroptosis [J]. *J Adv Res*,2024,62:143-154.
- [70] Ma R, Fang L, Chen L, et al. Ferroptotic stress promotes macrophages against intracellular bacteria [J]. *Theranostics*,2022,12(5):2266-2289.
- [71] Li W, Feng G, Gauthier J M, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation [J]. *J Clin Invest*,2019,129(6):2293-2304.
- [72] Shen X, Ma R, Huang Y, et al. Nano-decocted ferrous polysulfide coordinates ferroptosis-like death in bacteria for anti-infection therapy [J]. *Nano Today*,2020,35:100981.
- [73] Zhou Y, Cai CY, Wang C, et al. Ferric-loaded lipid nanoparticles inducing ferroptosis-like cell death for antibacterial wound healing [J]. *Drug Deliv*,2023,30(1):1-8.
- [74] Xu Z, Xu Z, Gu J, et al. In situ formation of ferrous sulfide in glycyrrhizic acid hydrogels to promote healing of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*-infected diabetic wounds [J]. *J Colloid Interface Sci*,2023,650:1918-1929.
- [75] Huo D, Wang F, Yang F, et al. Medical titanium surface-modified coatings with antibacterial and anti-adhesive properties for the prevention of implant-associated infections [J]. *J Mater Sci Technol*,2024,179:208-223.
- [76] Jian J, Wang D, Xiong Y, et al. Puerarin alleviated oxidative stress and ferroptosis during renal fibrosis induced by ischemia/reperfusion injury via TLR4/Nox4 pathway in rats [J]. *Acta Cir Bras*,2023,38:e382523.
- [77] Zhou Z J, Xia P. Elevated levels of NLRP3 inflammasome in serum of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy are associated with disease severity [J]. *Neurol Sci*,2021,42(8):3383-3387.
- [78] Gao S, Gao Y, Cai L, et al. Luteolin attenuates *Staphylococcus aureus*-induced endometritis through inhibiting ferroptosis and inflammation via activating the Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. *Microbiol Spectr*,2024,12(2):e03279-03223.
- [79] Shi X, Tang L, Ni H, et al. Identification of ferroptosis-related biomarkers for diagnosis and molecular classification of *Staphylococcus aureus*-induced osteomyelitis [J]. *J Inflamm Res*,2023,16:1805-1823.
- [80] Song M, Lv K, Xu Z, et al. N6 methyladenosine eraser FTO suppresses *Staphylococcus aureus*-induced ferroptosis of bone marrow mesenchymal stem cells to ameliorate osteomyelitis through regulating the MDM2/TLR4/SLC7A11 signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*,2024,48(4):450-460.
- [81] Ahmad Z, Singh S, Walker X, et al. Lipid peroxidation and iron accumulation induced ferroptosis in bacterial endophthalmitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2022,63(7):855-855.

【收稿日期】 2024-10-18 【修回日期】 2025-01-09



(上接 537 页)

- [36] 周立基,王广发. 观察针灸辅助消化性溃疡的疗效及血清肿瘤坏死因子、白细胞介素-8、胃泌素水平变化[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2022,30(1):21-25.
- [37] 徐小玉,黄美连,戴梦娜. 自拟温中愈疡汤联合三联疗法治疗消化性溃疡的临床观察[J]. *中国中医药科技*,2022,29(4):692-694.
- [38] 宋袁丽. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者药物治疗依从性影响因素分析[J]. *中国处方药*,2023,21(10):54-57.
- [39] 卢锦文. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患儿幽门螺杆菌根除效果的影响因素[J]. *吉林医学*,2023,44(3):618-620.
- [40] 陆福山,钟月圆,刘秋杰,等. 影响幽门螺杆菌感染消化性溃疡患者病原菌根除效果的因素调查[J]. *热带医学杂志*,2022,22(8):1130-1132.

【收稿日期】 2024-11-25 【修回日期】 2025-01-30