

# 鸢尾素通过Nrf2/GPX4信号通路减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤的作用机制



罗晶<sup>#</sup>, 彭君<sup>#</sup>, 张静, 王赞, 李心怡

武汉大学中南医院麻醉科(武汉 430071)

**【摘要】目的** 探讨 Nrf2/GPX4 信号通路在鸢尾素减轻脂多糖(LPS)诱导的大鼠急性肺损伤中的作用。**方法** 将 72 只健康雄性 SD 大鼠随机分为对照组(C组)、急性肺损伤组(ALI组)、鸢尾素组(Ir组)、鸢尾素+Nrf2 抑制剂组(Ir+ML385组)。各组于模型制备后 24 h 收集支气管肺泡灌洗液(BALF), 测定 BALF 中蛋白浓度, 采用 ELISA 法检测 BALF 中 IL-6、TNF- $\alpha$  含量; HE 染色观察肺组织病理学结果并评分, 计算肺组织湿/干重比; 比色法检测肺组织中 Fe<sup>2+</sup>、MDA、GSH 含量; Western blot 测定肺组织中 GPX4、ACSL4 及胞核 Nrf2 的表达。**结果** 与 C 组比较, ALI 组中 BALF 蛋白浓度、IL-6、TNF- $\alpha$  含量、肺组织病理损伤评分、湿/干重比、Fe<sup>2+</sup>、MDA 含量均增加, GSH 含量降低, GPX4 表达降低, ACSL4、胞核 Nrf2 表达增加( $P < 0.05$ ); 与 ALI 组比较, Ir 组中 BALF 蛋白浓度、IL-6、TNF- $\alpha$  含量、肺组织病理损伤评分、湿/干重比、Fe<sup>2+</sup>、MDA 含量均降低, GSH 含量增加, GPX4、胞核 Nrf2 表达增加, ACSL4 表达降低( $P < 0.05$ ); 与 Ir 组比较, Ir+ML385 组中 BALF 蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$  含量、肺组织病理损伤评分、湿/干重比、Fe<sup>2+</sup>、MDA 含量均增加, GSH 含量降低, GPX4、胞核 Nrf2 表达降低, ACSL4 表达增加( $P < 0.05$ )。**结论** Nrf2/GPX4 信号通路参与了鸢尾素减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤的过程, 其与抑制铁死亡有关。

**【关键词】** 鸢尾素; 急性肺损伤; 核因子 E2 相关因子 2; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 铁死亡

## The mechanism of irisin via Nrf2/GPX4 signaling pathway in alleviating lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats

Jing LUO<sup>#</sup>, Jun PENG<sup>#</sup>, Jing ZHANG, Yun WANG, Xin-Yi LI

Department of Anesthesiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

<sup>#</sup>Co-first author: Jing LUO and Jun PENG

Corresponding author: Yun WANG, Email: andy\_987@126.com; Xin-Yi LI, Email: lxy08272021@126.com

**【Abstract】Objective** To study the role of Nrf2/GPX4 signaling pathway in irisin alleviating lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury in rats. **Method** Seventy-two healthy male SD rats were randomly divided into control group (C group), acute lung injury

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202209046

<sup>#</sup> 共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82002033)

通信作者: 王赞, 博士, 主治医师, Email: andy\_987@126.com

李心怡, 博士, 副主任医师, Email: lxy08272021@126.com

<https://yxxz.whuzhmedj.com/>

group (ALI group), irisin group (Ir group), irisin+Nrf2 inhibitor group (Ir+ML385 group). 24 hours after the model preparation, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected for protein concentration determination, and the contents of IL-6 and TNF- $\alpha$  in BALF were detected by ELISA. Pathologic results of lung tissue sections were observed by HE staining and scored, and the wet/dry weight ratio of the lung tissue was calculated. The contents of Fe<sup>2+</sup>, MDA and GSH in lung tissue homogenate were detected by colorimetric method. The protein levels of GPX4, ACSL4 and nuclear Nrf2 in lung tissues were determined by western blot (WB).

**Result** Compared with the control group, the protein contents in BALF, the IL-6 and TNF- $\alpha$  contents, lung pathological injury score, wet/dry weight ratio, the contents of Fe<sup>2+</sup> and MDA were increased, the GSH content and GPX4 level were decreased, the protein levels of ACSL4 and nuclear Nrf2 were increased in ALI group ( $P<0.05$ ). Compared with the ALI group, the protein contents in BALF, the IL-6 and TNF- $\alpha$  contents, lung pathological injury score, wet/dry weight ratio, Fe<sup>2+</sup> and MDA contents were decreased, the GSH content as well as the protein levels of GPX4 and nuclear Nrf2 were increased, ACSL4 level was decreased in Ir group ( $P<0.05$ ). Compared with the Ir group, the protein contents in BALF, the IL-6 and TNF- $\alpha$  contents, lung pathological injury score, wet/dry weight ratio, Fe<sup>2+</sup> and MDA contents were increased, the GSH content as well as the protein levels of GPX4 and nuclear Nrf2 were decreased, ACSL4 level was increased in the Ir+ML385 group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Nrf2/GPX4 signaling pathway is involved in irisin alleviating LPS-induced acute lung injury in rats, which is associated with the inhibition of ferroptosis.

**【Keywords】** Irisin; Acute lung injury; Nrf2; GPX4; Ferroptosis

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是由各种直接或间接致伤因素所致, 以肺内弥漫性炎症细胞浸润、肺血液循环障碍和肺毛细血管通透性增加为特征的临床综合征, 可进一步发展为急性呼吸窘迫综合征, 病死率较高<sup>[1]</sup>。铁死亡是近年来发现的一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的非凋亡性细胞死亡方式。铁催化的脂质自由基形成、谷胱甘肽 (GSH) 损耗以及脂质修复酶谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的失活参与构成了铁死亡的生化机制<sup>[2-3]</sup>。近年来, 铁死亡被证实在脂多糖 (LPS) 诱导的 ALI、肠缺血再灌注损伤诱导的 ALI、油酸诱导的 ALI 和急性辐射诱导的 ALI 等多种 ALI 疾病中发挥作用<sup>[4]</sup>。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和 GPX4 作为铁死亡过程中的关键调节因子, 参与了脓毒症相关 ALI 的发生发展。Nrf2/ARE 信号通路激活后, 可以诱导一系列细胞保护基因如谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 基因的表达, GPX4 失活可导致脂质过氧化物积累和铁死亡, 在铁死亡过程中发挥负调控作用<sup>[5-7]</sup>。前期研究

结果表明, 鸢尾素预处理可减轻脓毒症 ALI, 但其具体作用机制尚未明确<sup>[2]</sup>。本研究拟探讨 Nrf2/GPX4 信号通路在鸢尾素减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤中的作用及其与铁死亡的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

SPF 级健康成年雄性 SD 大鼠 72 只, 6~8 周龄, 体重 225~250 g, 由武汉大学中南医院动物中心提供。采用随机数字表法将其分为对照组 (C 组)、急性肺损伤组 (ALI 组)、鸢尾素组 (Ir 组)、鸢尾素+Nrf2 抑制剂组 (Ir+ML385 组) 四组。本实验程序经武汉大学动物伦理委员会批准 (伦理编号: ZN2021185)。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 模型制备与分组处理

采用静脉注射 LPS (Escherichia coli O111: B4, Sigma-Aldrich, 美国) 8 mg/kg 制备 ALI 模型<sup>[2]</sup>。C 组注射等量生理盐水; Ir 组于 LPS 注射前 30 min 静脉注射鸢尾素 (Phoenix Pharmaceuticals, 德国) 1  $\mu$ g/kg; Ir+ML385 组于 LPS 注射前 60 min 腹

腔注射 Nrf2 抑制剂 ML385 (Sigma-Aldrich, 美国) 30 mg/kg, 于 LPS 注射前 30 min 静脉注射 鸢尾素<sup>[8-9]</sup>。

### 1.2.2 肺泡灌洗液蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量测定

模型制备完成 24 h 后, 腹腔注射戊巴比妥钠 80 mg/kg 麻醉、处死大鼠。使用无菌磷酸盐缓冲液灌洗肺, 收集支气管肺泡灌洗液 (BALF), 离心后取上清液, 采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (碧云天生物技术有限公司, 中国) 测定蛋白浓度。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 检测试剂盒测定 IL-6、TNF- $\alpha$  含量。

### 1.2.3 肺组织病理学观察

模型制备结束后随机选取 6 只大鼠, 取左肺下叶组织, 4% 多聚甲醛液固定 24 h, 常规石蜡包埋、切片, 厚约 5  $\mu$ m, HE 染色后光镜下 ( $\times 200$ ) 观察肺组织病理学结果。肺组织病理学损伤评分由 3 名研究人员独立进行, 综合血管充血、出血、细胞浸润聚集、肺泡壁增厚四方面将肺损伤程度分为 5 级: 0= 无损伤、1= 轻度损伤、2= 中度损伤、3= 重度损伤、4= 极重度损伤<sup>[6]</sup>。每张切片随机选取 10 个视野进行评分, 取其平均值。

### 1.2.4 肺组织湿/干重比测定

选取 6 只大鼠, 取左肺中、下叶肺组织, 用滤纸吸干肺组织表面的血液和水分后置于干燥洁净的玻璃试管中称湿重, 随后置烤箱 (80 $^{\circ}$ C, 72 h) 中烤至恒重并称干重, 计算肺组织湿/干重比。

### 1.2.5 肺组织 Fe<sup>2+</sup>、MDA、GSH 含量测定

取 50 mg 肺组织, 加入磷酸盐缓冲液进行匀浆, 4 $^{\circ}$ C 10 000 g 离心 10 min 后取上清, 采用 Fe<sup>2+</sup> 检测试剂盒 (Sigma-Aldrich, 美国)、MDA 检测试剂盒 (碧云天生物技术有限公司, 中国)、GSH 检测试剂盒 (碧云天生物技术有限公司, 中国) 测定上清液中 Fe<sup>2+</sup>、MDA、GSH 的含量。

### 1.2.6 免疫印迹试验检测肺组织中 GPX4、ACSL4 及胞核 Nrf2 的表达

选取 6 只大鼠, 取左肺下叶组织加入组织裂解液充分裂解, 4 $^{\circ}$ C 12 000 g 离心 10 min 后取上清液 200  $\mu$ L, 分为 4 份。各取 2 份上清液, 采用细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒 (Thermo, 美国) 分别提取胞核蛋白和胞浆蛋白。50  $\mu$ g 蛋白样本经 SDS-PAGE 电泳后, 转膜于 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶封闭 2 h。依次用兔单克隆抗

体 GPX4 (1:1 000, Abcam, 美国)、兔单克隆抗体 ACSL4 (1:1 000, Abcam, 美国)、兔单克隆抗体 Nrf2 (1:1 000, Abcam, 美国)、兔单克隆抗体 H2A (1:1 000, Abcam, 美国) 和兔多克隆抗体 GAPDH (1:1 000, Abcam, 美国) 于 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。取膜用 TBST 溶液漂洗 3 次后加入羊抗兔二抗 (1:5 000, Abcam, 美国), 于室温中孵育 2 h。TBST 漂洗 3 次后, 加入新鲜配制的 ECL 显色液, 于生物分子成像仪中成像。采用 AlphaEaseFC 软件分析成像结果, 以目的条带灰度值与内参条带灰度值的比值反映肺组织 GPX4、ACSL4、胞核 Nrf2 蛋白表达水平。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件对实验结果进行分析, 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大鼠 BALF 蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量比较

与 C 组比较, ALI 组 BALF 蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$  含量增加 ( $P < 0.05$ ); 与 ALI 组比较, Ir 组 BALF 蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$  含量降低 ( $P < 0.05$ ); 与 Ir 组比较, Ir+ML385 组 BALF 蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$  含量增加 ( $P < 0.05$ ) (图 1)。

### 2.2 大鼠肺组织病理学变化

光镜下, C 组肺泡结构完整, 肺泡间隔均匀一致, 肺泡腔清晰, 无炎性细胞浸润; 与 C 组比较, ALI 组肺间质内可见大量炎症细胞浸润, 肺泡壁增厚、水肿, 可见大量红细胞, 病理学损伤评分增加 ( $P < 0.05$ ); 与 ALI 组比较, Ir 组肺泡结构存在, 肺泡腔及间质内红细胞和炎症细胞浸润明显减少, 病理学损伤评分降低 ( $P < 0.05$ ); 与 Ir 组比较, Ir+ML385 组肺间质内炎症细胞浸润明显增多, 肺泡壁增厚、水肿, 可见大量红细胞浸润, 病理学损伤评分增加 ( $P < 0.05$ ) (图 2、图 3)。

### 2.3 大鼠肺组织湿/干重比的比较

与 C 组比较, ALI 组肺组织湿/干重比增加 ( $P < 0.05$ ); 与 ALI 组比较, Ir 组肺组织湿/干重比降低 ( $P < 0.05$ ); 与 Ir 组比较, Ir+ML385 组肺组织湿/干重比增加 ( $P < 0.05$ ) (图 4)。

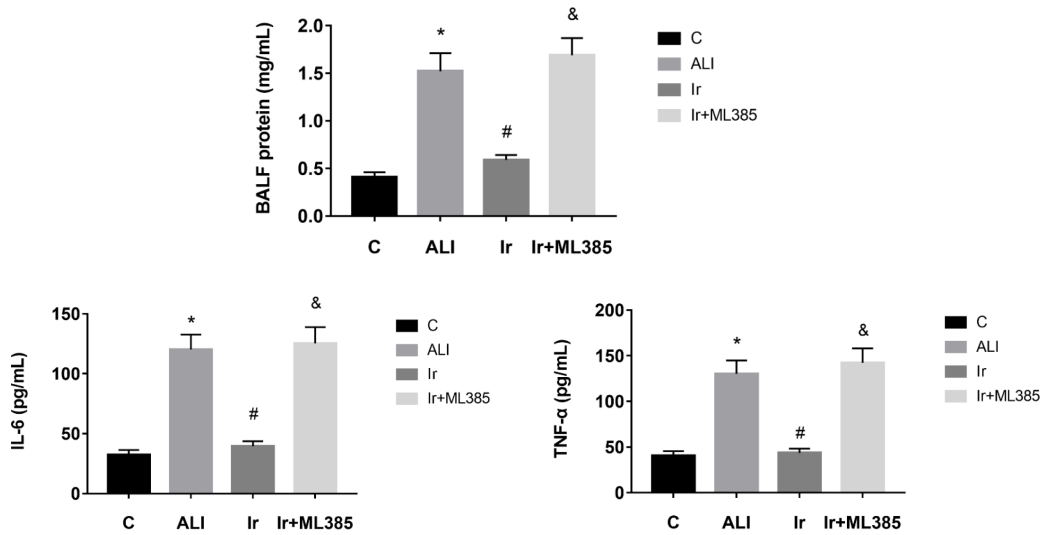


图1 四组大鼠BALF蛋白、IL-6、TNF-α浓度比较 (n=6)

Figure 1. Comparison of the protein contents in BALF and the IL-6 and TNF-α contents among four groups (n=6)

注: 与C组比较, \*P<0.05; 与ALI组比较, #P<0.05; 与Ir组比较, &P<0.05

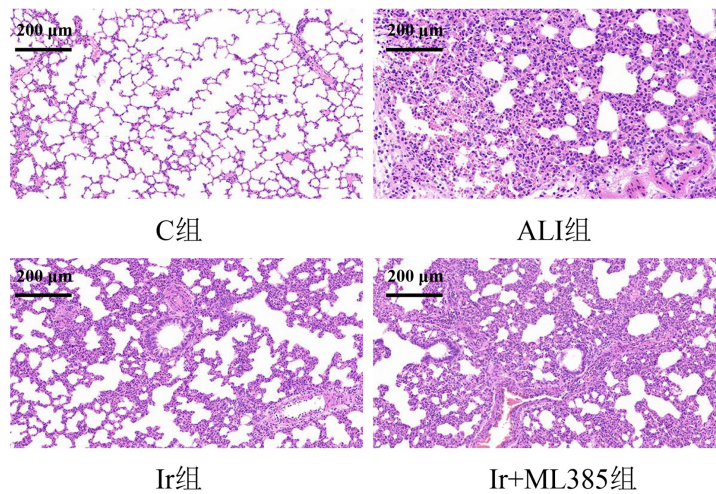


图2 四组大鼠肺组织HE染色 (×200)

Figure 2. HE staining of lung tissue sections of rats among four groups (×200)

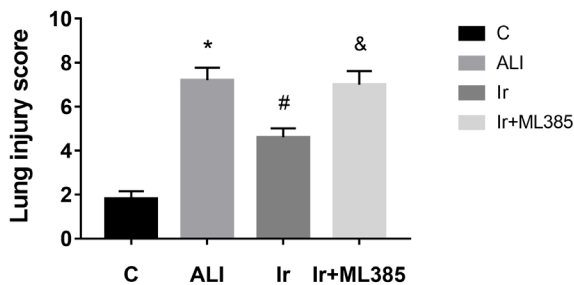


图3 四组大鼠肺组织病理学损伤评分比较 (n=6)

Figure 3. Comparison of pathological injury score of lung tissues among four groups (n=6)

注: 与C组比较, \*P<0.05; 与ALI组比较, #P<0.05; 与Ir组比较, &P<0.05

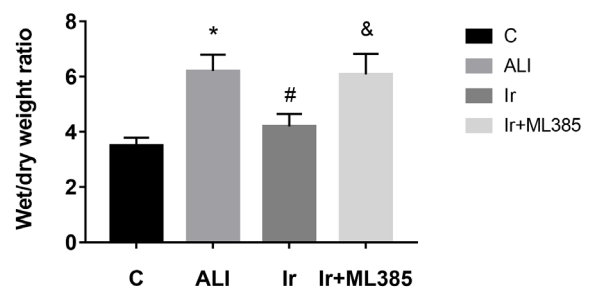


图4 四组大鼠肺组织湿/干重比比较 (n=6)

Figure 4. Comparison of wet/dry weight ratio of lung tissues among four groups (n=6)

注: 与C组比较, \*P<0.05; 与ALI组比较, #P<0.05; 与Ir组比较, &P<0.05

### 2.4 大鼠肺组织Fe<sup>2+</sup>、MDA、GSH含量比较

与C组比较,ALI组肺组织Fe<sup>2+</sup>、MDA含量增加,GSH含量降低( $P < 0.05$ );与ALI组比较,Ir组肺组织Fe<sup>2+</sup>、MDA含量降低,GSH含量增加( $P < 0.05$ );与Ir组比较,Ir+ML385组肺组织Fe<sup>2+</sup>、MDA含量增加,GSH含量降低( $P < 0.05$ ) (图5)。

### 2.5 大鼠肺组织中GPX4、ACSL4、胞核Nrf2的蛋白表达量的比较

与C组比较,ALI组肺组织GPX4表达降低,ACSL4及胞核Nrf2表达增加( $P < 0.05$ );与ALI组比较,Ir组肺组织GPX4及胞核Nrf2表达增加,ACSL4表达降低( $P < 0.05$ );与Ir组比较,Ir+ML385组肺组织ACSL4表达增加,GPX4及胞核Nrf2表达降低( $P < 0.05$ ) (图6)。

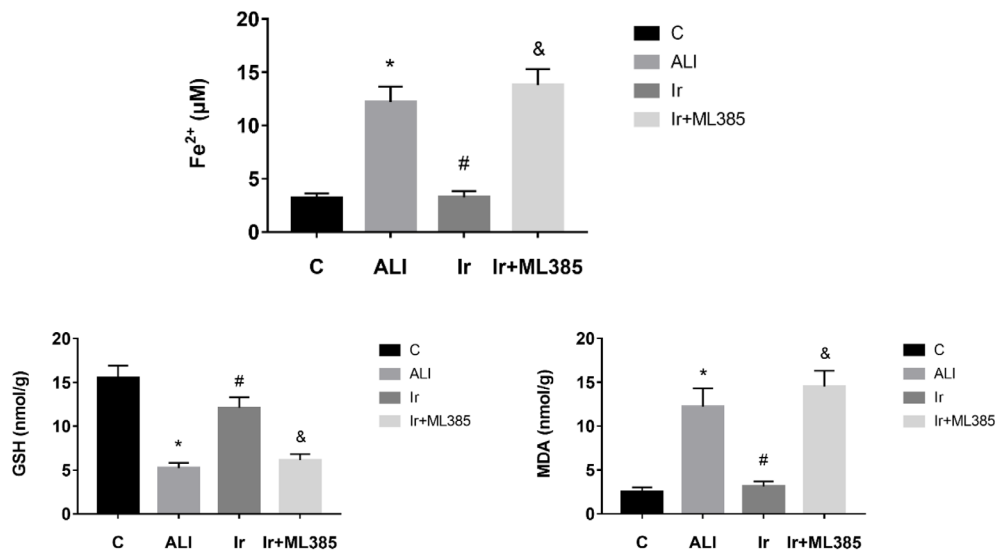


图5 四组大鼠肺组织Fe<sup>2+</sup>、MDA、GSH含量比较 (n=6)

Figure 5. Comparison of the contents of Fe<sup>2+</sup>, MDA and GSH in lung tissues among four groups (n=6)

注:与C组比较,\* $P < 0.05$ ;与ALI组比较,# $P < 0.05$ ;与Ir组比较,& $P < 0.05$

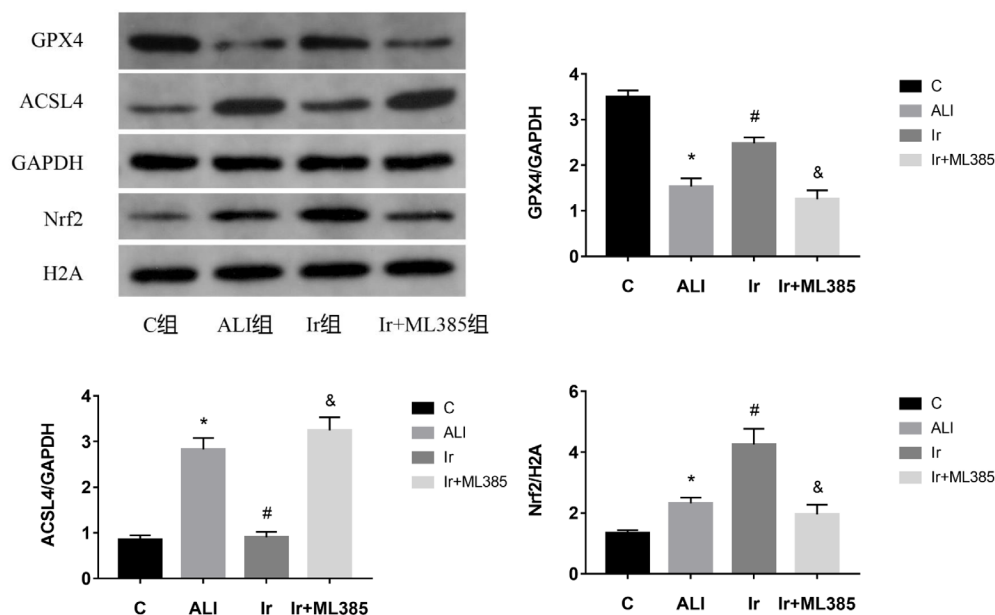


图6 四组大鼠肺组织GPX4、ACSL4、胞核Nrf2的蛋白表达比较 (n=6)

Figure 6. Comparison of the protein levels of GPX4, ACSL4 and nuclear Nrf2 level in lung tissue among the four groups (n=6)

注:与C组比较,\* $P < 0.05$ ;与ALI组比较,# $P < 0.05$ ;与Ir组比较,& $P < 0.05$

## 2.6 大鼠急性肺损伤通路

大鼠静脉注射 LPS 后肺组织核蛋白 Nrf2 表达增加, 可能与释放的内毒素激活体内氧化应激系统, 促进 Nrf2 与 Keap1 解离并转位于细胞核有关。预先给予鸢尾素处理后, 大鼠肺组织中 GPX4 以及细胞核中 Nrf2 的表达进一步增加, 肺组织病理

损伤减轻,  $Fe^{2+}$ 、MDA 以及 ACSL4 水平降低, 提示鸢尾素通过激活 Nrf2 转位入核, 促进多种抗氧化反应元件 (ARE) 基因的转录, 通过 Nrf2/GPX4 信号轴, 恢复抗氧化酶 GPX4 水平, 从而发挥抗氧化损伤的作用 (图 7)。

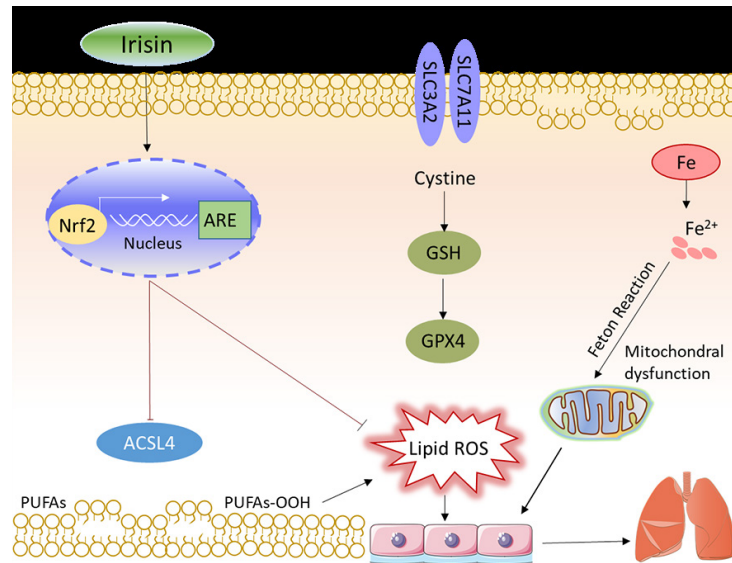


图7 鸢尾素调控Nrf2/GPX4信号减轻脂多糖诱导大鼠急性肺损伤通路示意图

Figure 7. Hypothetical schema for irisin regulating Nrf2/GPX4 signaling pathway to alleviate LPS-induced acute lung injury

## 3 讨论

本研究制备的大鼠急性肺损伤模型结果表明, 相较于 C 组, ALI 组大鼠在 LPS 注射后 BALF 中蛋白、IL-6 和 TNF- $\alpha$  蛋白含量均增加, 结合肺组织病理学结果, 提示急性肺损伤模型制备成功。此外, 与 ALI 组比较, Ir 组中 BALF 蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$  含量降低, 肺组织湿/干重比下降、病理学损伤减轻, 提示鸢尾素可减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤。

铁死亡是一种铁依赖的非凋亡形式的细胞死亡方式, 在形态学、遗传学、代谢和分子生物学等方面均不同于凋亡、自噬和坏死, 其主要特征是脂质过氧化物和活性氧堆积<sup>[3]</sup>。铁死亡其机制主要表现为: 膜脂过氧化、细胞亚铁聚集和抗氧化防御的丧失。抗氧化体系 (谷胱甘肽系统) 的调控核心酶 GPX4 利用谷胱甘肽 GSH 为底物, 将膜磷脂氢过氧化物还原为无害的脂醇, 减少脂质活性氧 (ROS) 的生成。正常情况下, 半胱氨酸作为 GSH 合成的限速底物, 其摄入通过细胞膜

xCT 系统 / 胱氨酸 / 谷氨酸转运体完成。xCT 系统特有的亚基 SLC7A11 介导半胱氨酸从胞膜外转运至胞质, 在细胞内合成 GSH, 并维持 GPX4 的抗氧化活性, 从而提高细胞的抗氧化应激能力。在 LPS 诱导的肺损伤中出现细胞亚铁和脂质过氧化物的积累, 线粒体功能障碍, 以及抗氧化系统 GPX4 和 GSH 的减少。铁死亡还与脂质代谢密切相关。抑制 GPX4 会造成大量多不饱和脂肪酸氧化和脂肪酸自由基产生, 从而导致细胞铁死亡<sup>[10-11]</sup>。ACSL4 和人溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 通过将多饱和脂肪酸合并到细胞磷脂中, 在促进铁死亡中发挥关键作用<sup>[12-14]</sup>。铁含量、脂质过氧化物水平以及铁死亡相关蛋白 (ACSL4 和 GPX4) 的表达是评估铁死亡的常用指标。

本研究发现, 急性肺损伤时肺组织中  $Fe^{2+}$ 、MDA 水平升高, GSH 含量和 GPX4 表达降低、ACSL4 表达增加, 表明铁死亡参与了急性肺损伤的过程。经鸢尾素预处理后, 肺组织中  $Fe^{2+}$ 、MDA 水平降低, GSH 含量和 GPX4 表达增加, ACSL4 表达降低, 提示鸢尾素减轻急性肺损伤的

机制与抑制铁死亡有关。

核转录因子 Nrf2 是抗氧化反应的主要调节因子, 能被诱导并参与细胞内铁代谢和铁浓度的调节, 保护细胞免受氧化损伤以及铁死亡<sup>[15-16]</sup>。在生理条件下, Nrf2 与 Keap1 结合并被 Keap1-Cul3-E3 泛素连接酶复合物泛素化而降解。在应激条件下, Nrf2 与 Keap1 分离并激活, 转位入细胞核, 上调多种抗氧化基因如 GPX4、GSH 等的表达, 从而提高细胞的抗氧化应激能力<sup>[17]</sup>。GPX4 是哺乳动物中修复脂质氧化损伤的硒蛋白, 作为 Nrf2 转录途径中的重要蛋白, GPX4 也是细胞铁死亡的重要抑制因子<sup>[18]</sup>。敲除 GPX4 或使用 GPX4 抑制剂 RSL3 可促进脂质过氧化和胞内活性氧堆积, 从而诱导铁死亡<sup>[19-20]</sup>。

本研究参照文献选择 Nrf2 抑制剂 ML385 的使用剂量<sup>[9]</sup>, 结果表明, 抑制 Nrf2/GPX4 通路活性能抵消鸢尾素预处理产生的肺保护效应以及铁死亡抑制效应, 提示 Nrf2/GPX4 信号通路参与了鸢尾素减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤过程, 与抑制铁死亡有关。

## 参考文献

- 1 Mowery NT, Terzian WTH, Nelson AC. Acute lung injury[J]. *Curr Prob Probl Surg*, 2020, 57(5): 100777. DOI: [10.1016/j.cpsurg.2020.100777](https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100777).
- 2 Li X, Jamal M, Guo P, et al. Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109363. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.109363](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109363).
- 3 Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11-12): 2195-2209. DOI: [10.1007/s00018-016-2194-1](https://doi.org/10.1007/s00018-016-2194-1).
- 4 Yin X, Zhu G, Wang Q, et al. Ferroptosis, a new insight into acute lung injury[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 709538. DOI: [10.3389/fphar.2021.709538](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.709538).
- 5 Li J, Lu K, Sun F, 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. DOI: [10.1186/s12967-021-02745-1](https://doi.org/10.1186/s12967-021-02745-1).
- 6 Liu P, Feng Y, Li H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 10. DOI: [10.1186/s11658-020-00205-0](https://doi.org/10.1186/s11658-020-00205-0).
- 7 Liu X, Wang L, Xing Q, et al. Sevoflurane inhibits ferroptosis: a new mechanism to explain its protective role against lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Life Sci*, 2021, 275: 119391. DOI: [10.1016/j.lfs.2021.119391](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119391).
- 8 Wang Z, Chen K, Han Y, et al. Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(6): 259-269. DOI: [10.1097/FJC.0000000000000608](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000608).
- 9 Jin S, Zhu T, Deng S, et al. Dioscin ameliorates cisplatin-induced intestinal toxicity by mitigating oxidative stress and inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109111. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.109111](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109111).
- 10 Lei P, Bai T, Sun Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139. DOI: [10.3389/fphys.2019.00139](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00139).
- 11 Stoyanovsky DA, Tyurina YY, 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. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.008](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.008).
- 12 Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-7050. DOI: [10.1111/febs.16059](https://doi.org/10.1111/febs.16059).
- 13 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. DOI: [10.1038/nchembio.2239](https://doi.org/10.1038/nchembio.2239).
- 14 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. DOI: [10.1021/acscchembio.5b00245](https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00245).
- 15 Xu Y, Li Y, Li J, et al. Ethyl carbamate triggers ferroptosis in liver through inhibiting GSH synthesis and suppressing Nrf2 activation[J]. *Redox Biol*, 2022, 53: 102349. DOI: [10.1016/j.redox.2022.102349](https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102349).
- 16 Huang Y, Wu H, Hu Y, et al. Puerarin attenuates oxidative stress and ferroptosis via AMPK/PGC1 $\alpha$ /Nrf2 pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1259. DOI: [10.3390/antiox11071259](https://doi.org/10.3390/antiox11071259).
- 17 Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation

- and ferroptosis[J]. Redox Biol, 2019, 23: 101107. DOI: [10.1016/j.redox.2019.101107](https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101107).
- 18 Li B, Yang L, Peng X, et al. Emerging mechanisms and applications of ferroptosis in the treatment of resistant cancers[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110710. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110710](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110710).
- 19 Canli Ö, Alankuş YB, Grootjans S, et al. Glutathione peroxidase 4 prevents necroptosis in mouse erythroid precursors[J]. Blood, 2016, 127(1): 139–148. DOI: [10.1182/blood-2015-06-654194](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-654194).
- 20 Huang S, Wang Y, Xie S, et al. Hepatic TGF $\beta$ 1 deficiency attenuates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure through inhibiting GSK3 $\beta$ -Nrf2-mediated hepatocyte apoptosis and ferroptosis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(6): 1649–1672. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2022.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.02.009).

收稿日期: 2022 年 09 月 24 日 修回日期: 2022 年 11 月 18 日  
本文编辑: 李 阳 任 炼

引用本文: 罗晶, 彭君, 张静, 等. 鸢尾素通过 Nrf2/GPX4 信号通路减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤的作用机制 [J]. 医学新知, 2023, 33(2): 83–90. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202209046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202209046)  
Luo J, Peng J, Zhang J, et al. The mechanism of irisin via Nrf2/GPX4 signaling pathway in alleviating lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2023, 33(2): 83–90. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202209046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202209046)