

畜禽疾病中铁死亡的发生和作用机制

雷迪^{1,2}, 徐博艺^{1,2}, 方仁东^{1,2}, 王鸿志^{1,2*}

1 西南大学 动物医学院, 动物健康与动物性食品安全国际合作联合实验室, 重庆 400715

2 国家生猪技术创新中心重庆协同创新研究院, 重庆 402460

雷迪, 徐博艺, 方仁东, 王鸿志. 畜禽疾病中铁死亡的发生和作用机制[J]. 微生物学报, 2025, 65(1): 52-61.

LEI Di, XU Boyi, FANG Rendong, WANG Hongzhi. Occurrence and mechanism of ferroptosis in livestock and poultry diseases[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(1): 52-61.

摘要: 铁死亡(ferroptosis)是一种新型程序性细胞死亡形式, 以铁依赖性脂质过氧化损伤为主要危害特征。铁死亡与多种疾病的发生发展密切相关, 多种病原被证实通过诱导宿主细胞铁死亡, 促进自身增殖, 拮抗宿主免疫等, 广泛参与病原感染所致的病理生理学过程。多种代谢病、中毒病等的病理过程中也存在铁死亡的参与。本文就畜禽疾病中的铁死亡现象及作用机制的研究进展进行综述, 以期为进一步探索铁死亡参与畜禽疾病的作用及机制提供参考。

关键词: 铁死亡; 畜禽疾病; 宿主细胞; 致病机制

Occurrence and mechanism of ferroptosis in livestock and poultry diseases

LEI Di^{1,2}, XU Boyi^{1,2}, FANG Rendong^{1,2}, WANG Hongzhi^{1,2*}

1 Joint International Research Laboratory of Animal Health and Animal Food Safety, College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China

2 Chongqing Collaborative Innovation Research Institute, National Center of Technology Innovation for Pigs, Chongqing 402460, China

Abstract: Ferroptosis is a novel form of programmed cell death that is iron-dependent and

资助项目: 国家生猪技术创新中心项目(NCTIP-XDIC17); 重庆市现代农业产业技术体系(CQMAITS202312); 中央高校基本科研业务费专项资金(SWU-KQ22051); 重庆市高校创新研究群体(CXQT20004); 重庆市技术创新与应用发展专项(CSTB2023TIAD-LDX0024)

This work was supported by the National Center of Technology Innovation for Pigs (NCTIP-XDIC17), the Chongqing Modern Agricultural Industry Technology System (CQMAITS202312), the Fundamental Research Funds for the Central University (SWU-KQ22051), the Foundation for Innovation Research Group in Chongqing Universities (CXQT20004), and the Chongqing Science and Technology Commission (CSTB2023TIAD-LDX0024).

*Corresponding author. E-mail: whz20220904@swu.edu.cn

Received: 2024-09-01; Accepted: 2024-10-28; Published online: 2024-11-29

primarily characterized by lipid peroxidation. Studies have indicated that ferroptosis is closely related to the occurrence and development of various diseases. A variety of pathogens have been confirmed to induce ferroptosis of host cells, which facilitates pathogen proliferation and counteracting host immunity. Therefore, ferroptosis extensively participates in the pathophysiological processes caused by pathogen infection. In addition, ferroptosis is involved in the pathological process of many metabolic and poisoning diseases. This paper reviews the research progress in the occurrence and mechanism of ferroptosis in livestock and poultry diseases, aiming to provide reference for further exploring the effect and mechanism of ferroptosis in livestock and poultry diseases.

Keywords: ferroptosis; livestock and poultry diseases; host cell; pathogenesis

铁死亡(ferroptosis)是一种以铁依赖性为主要特征的新型程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)形式^[1]。不同于坏死、凋亡、自噬等细胞死亡形式,发生铁死亡的细胞具有特征性的细胞形态学变化,主要表现为细胞外膜破裂、线粒体萎缩和密度增加、线粒体嵴减少或消失、细胞核体积正常、无核浓缩现象等^[2]。铁死亡的发生主要是由包括铁代谢、谷胱甘肽代谢、氨基酸代谢异常导致的细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基增多,引发脂质过氧化反应,破坏细胞膜的磷脂双分子层,最终执行细胞铁死亡^[3]。

铁死亡被证实广泛参与了机体致病损伤的病理生理学过程,如神经退行性疾病、癌症、脑卒中、创伤性脑损伤等。此外,铁死亡可能作为一种适应性过程,在根除致癌细胞及组织损伤修复中发挥作用,如通过诱导或抑制铁死亡的发生,实现对疾病发展过程的干预。在兽医学研究领域,相继发现流感病毒(influenza virus, IV)^[4]、新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)^[5]、传染性支气管炎病毒(infectious bronchitis virus, IBV)^[6]、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)^[7]等多种畜禽病原感染可诱导铁死亡发生,随后参与致病过程。在非

生物因素引起的畜禽代谢病、中毒性等病理过程中,也同样存在铁死亡的参与。基于此,本文对畜禽疾病发展过程中诱导的铁死亡及其作用进行了综述,为进一步探究铁死亡在疾病发展过程中的作用机制及可能的干预措施提供帮助。

1 铁死亡概述

铁死亡的研究最早起始于肿瘤细胞实验,2003年,Dolma等发现爱拉斯汀(erastin)能够选择性致死 RAS 基因突变的肿瘤细胞,且使用细胞凋亡、坏死和自噬抑制剂都不能逆转这一现象^[8]。随后,这种由 erastin 诱导的细胞死亡形式被发现可以被铁螯合剂逆转,另外一种化合物 RAS 选择性致死性小分子 3 (RAS-selective lethal small molecule 3, RSL3)也能够诱导这一细胞死亡形式的发生。2012年,Dixon等将这种与铁密切相关的新型细胞死亡形式命名为 Ferroptosis^[1],学术界将其翻译为“铁死亡”。随着铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 (Fer-1)的发现,erastin 诱导细胞铁死亡的作用机制被证实与细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, System X_c⁻)相关,这也是最先被发现的铁死亡发生机制^[1,9]。然而同样具有铁死亡诱导效应的小分子化合物

RSL3, 则被确认通过与谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPx4) 互作, 诱导细胞铁死亡^[10-12]。

铁死亡介导多种类型疾病的发生发展过程, 近年来, 相继发现铁死亡在神经系统疾病、心血管疾病、急性器官损伤乃至肿瘤免疫微环境等病理进程中的重要作用^[2]。铁死亡也为致病的治疗提供了新靶点, 诱导或抑制铁死亡可以有效干预疾病发展进程, 多种与铁死亡相关的药物已应用于癌症等的治疗。随着对铁死亡调控机制的深入研究, 其发生的机制逐渐明晰, 主要分为 3 类途径: 氨基酸代谢途径、铁代谢途径和脂质代谢途径。

氨基酸代谢异常引发铁死亡的核心是谷胱甘肽(glutathione, GSH)。System X_C⁻是由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 2 个蛋白亚基组成的氨基酸转运复合体, 负责将胞外的胱氨酸转运至胞内, 参与胞内 GSH 的合成, 从而维持细胞抗氧化能力^[13]。System X_C⁻是最早被鉴定的铁死亡通路上游的关键调控蛋白, 研究发现 erastin 能够抑制 SLC7A11 活性, 阻断细胞对胱氨酸的摄取, 从而下调胞内 GSH 含量^[14]。GPx4 能够利用 GSH 将有害的脂质氢过氧化物(LOOH)还原转化为无害的脂质醇(L-OH), 从而拮抗铁死亡^[3,15]。GSH 减少导致 GPx4 活性降低, RSL3 等可通过靶向抑制 GPx4 活性, 引发细胞内脂质过氧化物的快速积累^[16-17]。铁是生命活动所必需的重要元素, 铁代谢失衡可引发铁蓄积, 蓄积的铁离子既可通过铁依赖的芬顿(Fenton)反应产生羟基自由基^[18], 也可通过脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)等催化磷脂氢过氧化物的产生^[19], 导致铁死亡。转铁蛋白(transferrin, TF)、转铁蛋白受体 1 (transferrin

receptor, TfR1)、铁蛋白(ferritin)、泵铁蛋白(ferroportin, Fpn)、血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, Hmox1)等铁代谢相关基因均被证实可正向或负向调控细胞铁死亡^[20-22]。细胞膜系统中的脂质尤其是多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是发生脂质过氧化和铁死亡的必要底物^[10,23]。PUFAs 富含多个不饱和双键, 极易发生过氧化, 破坏细胞膜流动性、通透性, 导致细胞发生损伤^[24]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 催化游离的 PUFAs 生成 PUFA-CoA, 经溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophospholipid acyltransferase 3, LPCAT3) 酯化并与磷脂(phospholipid, PL) 反应生成 PUFA-PLs, PUFA-PLs 通过 LOX 或者自身氧化反应被氧化成脂质过氧化物导致铁死亡, 敲除 ACSL4 和 LPCAT3 能够降低 PUFA-PLs 的合成, 抑制铁死亡^[19,25]。

此外, 自噬可通过铁蛋白自噬、脂滴自噬等途径调剂细胞内铁储存及氧化应激水平, 进而调控铁死亡^[26-27]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[28]、电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)^[29]、p62-Keap1-Nrf2^[30]、p53-SAT1-ALOX15^[31]等途径均可通过调控细胞内铁离子及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成等方式, 调控细胞铁死亡的发生。随着研究的深入, 铁死亡机制还在不断地被发现。

2 畜禽疾病进程中铁死亡的发生和作用机制

2.1 病毒感染诱导铁死亡

NDV 是第一种被证实可诱导肿瘤细胞铁死亡的畜禽源病原体, NDV 感染后 p53 表达呈

剂量和时间依赖性上调, 激活 p53-SLC7A11-GPx4 信号轴, 抑制 SLC7A11 表达, 从而抑制 System X_C⁻对 GSH 的摄取, NDV 还可通过诱导铁蛋白自噬, 释放 Fe²⁺, 增强 Fenton 反应, 增强其诱导的铁死亡水平, 促进病毒复制^[5]。H5N1 亚型禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)诱导宿主细胞铁死亡水平与血凝素(hemagglutinin, HA)头部糖基化位点的位置存在关联, 研究发现, 158 位 HA 蛋白头部糖基化位点缺失(rS-144-/158-/169+)的毒株能够诱导更高水平的铁死亡, 野生毒株(rS-144-/158+/169+)仅能诱导较低水平的铁死亡, 但这一差异与糖基化位点的数量无关, rS-144-/158+/169-和 rS-144+/158+/169-毒株诱导铁死亡水平与野生毒株无明显差异^[32]。王鸿志等研究发现, 铁死亡在新型鸭正呼肠孤病毒(novel duck orthoreovirus, NDRV)的感染致病中发挥重要作用, NDRV 诱导巨噬细胞铁死亡是其引发脾脏坏死及免疫抑制的关键致病机理。禽正呼肠孤病毒具有嗜巨噬细胞倾向, NDRV 能够通过调控铁过载诱导巨噬细胞铁死亡, TfR1 等铁代谢效应分子是 NDRV 调控铁过载诱导巨噬细胞铁死亡的重要靶点^[33]。传染性支气管炎病毒(infectious bronchitis virus, IBV)肾型毒株感染是造成禽痛风病的致病因素之一, 研究发现, IBV 感染会造成鸡肾脏中铁代谢和 GSH 代谢紊乱, 进而引发脂质过氧化物蓄积, 致使细胞发生铁死亡, 这一病理现象可能是 IBV 诱导鸡肾脏损伤的关键途径之一^[6]。此外, 研究表明猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)^[34-35]、猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)^[36]的感染致病中均有铁死亡的参与。

病原感染诱导宿主细胞铁死亡, 还常继发严重的坏死性炎症。坏死性凋亡、焦亡、铁死

亡等细胞死亡释放的胞内损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP), 能够将具有高度免疫原性的细胞内分子和细胞器释放到间质中, 引发自身免疫性炎症, 即“坏死性炎症”^[37]。黄家望等研究发现, A 型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)表达, 并促进其入核, 上调下游靶基因诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 诱导小鼠肺上皮细胞铁死亡, 采用 Fer-1 抑制铁死亡, 细胞分泌的白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)等炎症因子也明显减少^[38]。铁死亡信号通路也在猪流感病毒(swine influenza virus, SIV)感染致病中高度富集, 研究发现, SIV 感染后铁结合蛋白(iron-binding protein, IBP)异常表达导致胞内铁代谢紊乱, 抑制 System X_C⁻-GPx4 轴的激活, 导致 GSH 耗竭及脂质过氧化产物的积累, 引起宿主细胞铁死亡并促进自身增殖, 引发严重的急性呼吸道病症。SIV 感染中, 抑制铁死亡可有效降低病毒复制和炎症水平^[4]。

2.2 细菌感染诱导铁死亡

在畜禽细菌性疫病中, 铁死亡主要在病原体致宿主细胞损伤及拮抗宿主天然免疫中发挥作用。铁死亡是结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*)感染坏死的重要机制, 也是结核病治疗的靶向机制之一。在体内, *Mtb* 感染导致小鼠肺组织中 GPx4 活性降低, 脂质过氧化物蓄积。在体外, 巨噬细胞感染模型中, *Mtb* 感染导致细胞中 Fe²⁺浓度、线粒体超氧化物及脂质过氧化物增加, 并可被 Fer-1 逆转, 且经 Fer-1 干预后, 各器官载菌量显著降低, 肺部损伤得到明显改善^[39]。此外, 研究表明铁死亡

同样参与了 *S. aureus* 的感染致病, *S. aureus* 感染后, 通过铁摄取调节因子 (ferric uptake regulator, Fur) 感知菌体外铁水平并调节自身毒素的释放, 当铁缺乏时, Fur 通过增加溶血素分泌裂解红细胞, 提高宿主细胞铁水平。同时发现, *S. aureus* 感染致小鼠肺部发生严重的氧化应激反应, 并降低 GSH 水平, 但具体的机制有待于进一步研究^[7]。布鲁氏菌 (*Brucella*) 是一种在巨噬细胞内复制的兼性胞内细菌, Hu 等研究发现铁死亡参与 *B. abortus* 的感染致病过程^[40]。*Brucella* 感染引发巨噬细胞铁死亡, Fer-1 能够显著抑制这一过程, 且抑制宿主细胞铁死亡能够显著提升 *Brucella* 的细胞内存活率, 表明 *Brucella* 可通过调控宿主细胞铁死亡促进其在细胞内的复制和释放^[41]。Hu 等^[42]研究发现, *Brucella* 通过 p53-SLC7A11-GPx4 调控巨噬细胞铁死亡, 抑制 p53 可以显著降低感染细胞的 ROS 和脂质过氧化水平。奶牛乳腺炎是由病原菌侵入乳房引起的一种高发多害疾病, 在小鼠乳腺炎研究模型中, 发现乳腺炎病程中伴随铁死亡的发生, 抑制铁死亡能够有效缓解乳腺组织损伤及炎症反应^[43]。红细胞参与抗细菌感染的免疫反应, 大肠杆菌可通过铁介导的铁死亡途径诱导草鱼红细胞死亡; 大肠杆菌侵袭草鱼红细胞后, 引起血红素增加, 引发 Hmox1 表达上调、Fpn 表达下调, 从而增加细胞内铁水平, 诱导 Fenton 反应释放 ROS, 并激活铁死亡信号通路, 为细菌和红细胞间互作研究提供了新思路^[44]。

铁死亡应激的时空响应是巨噬细胞防御细菌入侵的有效途径, 限制铁进入细菌体内是巨噬细胞发挥抑菌效应的重要策略。巨噬细胞内的 Fe^{2+} 浓度和脂质过氧化水平在细菌感染早期急剧升高, 而在感染后期降至正常水平, 在巨噬细胞中添加铁死亡诱导剂可促进巨噬细胞的

抑菌效应^[45]。巨噬细胞通过 Fpn 将胞浆内的铁死亡信使 (Fe^{2+}) 传递至胞内细菌体内, 从而诱导细菌的类铁死亡样损伤。Fpn 与巨噬细胞内沙门氏菌空泡 (*Salmonella*-containing vacuoles, SCV) 存在共定位, Ferritin-Fpn 轴将铁从胞浆内转运至 SCV, 并通过还原性辅酶 II 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 产生过氧化氢发生 Fenton 反应产生 ROS^[46]。在巨噬细胞中添加 Fe^{2+} 或含铁纳米材料可抑制肠炎沙门氏菌、鼠伤寒沙门氏菌、金黄色葡萄球菌的胞内感染, 并有助于缓解细菌感染所致的组织损伤^[47]。

2.3 铁死亡参与霉菌、霉菌毒素诱导的病理损伤

铁死亡参与霉菌毒素诱导的仔猪肝肠病理损伤, 霉菌毒素通过减少仔猪肝脏中胆固醇和胆汁酸合成, 降低甲羟戊酸代谢产物角鲨烯的含量, 引起 GPx4 和谷胱甘肽合成酶 (glutathione synthetase, GSS) 和角鲨烯合成酶 (squalene synthase, SQS) 活性受到显著抑制, 进而引发铁死亡; 核受体 ROR γ 能够增强 SLC7A11 的启动子活性, 通过调控其表达拮抗霉菌毒素引发的猪肠道细胞铁死亡^[48]。呕吐毒素 (deoxynivalenol, DON) 污染是仔猪断奶后腹泻的重要诱因, 研究发现, 日粮中添加 DON 能够显著改变十二指肠、空肠和回肠中的菌群结构, 并上调十二指肠中铁死亡信号通路关键基因二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, Fth1)、铁蛋白轻链 (ferritin light chain, Ftl) 基因表达, 通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲低 Ftl 基因表达后, 能够缓解 DON 诱导的细胞毒性, 表明诱导仔猪肠道菌群生态失衡以及肠道细胞发生铁死亡是其导致仔猪肠道损伤的重要原因^[49]。

2.4 铁死亡在畜禽代谢病、中毒病等病理进程的作用

除参与畜禽病原感染致病过程,铁死亡也在多种畜禽代谢病、中毒病等病理进程中发挥作用。卵泡颗粒细胞(*granulosa cells*, GCs)发生程序性死亡是引发卵泡闭锁影响鹅产蛋性能的重要病因,研究发现,卵泡液外泌体通过胞吞作用进入 GCs,外泌体中携带的 Hmox1 引发胞内 Fe^{2+} 浓度和丙二醛(*malondialdehyde*, MDA)水平升高,诱发 GCs 铁死亡^[50]。在镉暴露引发鸡肝脏毒性研究中,镉暴露导致鸡肝细胞线粒体浓缩、嵴断裂,MDA 含量显著升高,抗氧化酶 GSH-Px 及 SOD 活性显著降低,GPx4 表达显著降低,ACSL4 和环氧合酶 2 (*prostaglandin-endoperoxide synthase 2*, PTGS2) 表达显著升高,导致肝脏内脂质过氧化物蓄积、铁代谢紊乱,进而诱发铁死亡,促进肝脏炎症损伤;镉暴露和铁死亡激活剂均能诱导鸡肝癌细胞(*leghorn male hepatoma cell*, LMH)铁死亡,并促进炎症因子的释放,铁死亡抑制剂极显著抑制了镉诱导的 LMH 细胞线粒体损伤和炎症因子释放^[51]。这一现象在人体肝毒性研究中同样存在,镉暴露引起的肝毒性研究发现,镉暴露可以呈剂量依赖性诱导人正常肝细胞(*human normal liver cells*, LO2)铁死亡,与对照组相比,镉暴露可剂量依赖性下调 GPx4、SLC7A11 等蛋白表达^[52]。硒缺乏引发肉鸡肝脏损伤,通过微小 RNA (*microRNA*)筛选获得具有硒缺乏特异性的 miR-129-3p,研究发现 miR-129-3p 通过靶向抑制 SLC7A11 表达,诱导肝细胞铁死亡,为硒缺乏导致的肝脏损伤机制研究提供了新的参考^[53]。

新型持久性有机污染物在畜禽体内的转化和致病过程中也存在铁死亡现象。有机磷阻燃剂 2-乙基己基二苯基磷酸酯(2-ethylhexyl

diphenyl phosphate, EHDPHP)对哺乳动物及家禽均具有毒性作用, EHDPHP 可通过氧化应激和铁死亡对鸡肝脏造成损伤,促进炎症因子的合成和分泌,并且影响鸡的生长发育。EHDPHP 暴露导致鸡肝细胞线粒体萎缩、线粒体嵴减少、部分细胞线粒体嵴消失;肝组织中的氧化应激水平、铁含量均随 EHDPHP 灌服量的增加而升高,并导致肝组织核因子 κB (*nuclear factor- κB* , NF- κB)、IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α)的 mRNA 表达上调^[54]。邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(*di-2-ethylhexyl phthalate*, DEHP)是一种广泛使用的增塑剂。研究发现, DEHP 通过影响铁代谢、System Xc⁻/GPx4 和脂质代谢途径,诱导肾脏内铁蓄积和氧化应激,同时激活 AMPK/ULK1-PLIN2 信号通路诱导肾脏脂滴自噬并释放大量的游离脂肪酸,进一步促进肾脏的铁死亡进程,揭示了脂滴自噬与肾脏铁死亡之间的潜在联系^[27]。DEHP 暴露通过上调 TfR1 破坏睾丸支持细胞内铁稳态,诱导铁死亡,进而引起小鼠睾丸支持细胞结构和功能受损^[55]。

3 靶向铁死亡在畜禽疾病干预中的潜在价值

病原感染后,通过拮抗免疫应答、诱导细胞损伤、毒素破坏等机制诱导宿主细胞及组织病理损伤,铁死亡已经被广泛证实参与了上述病理生理学过程^[7,33,40,49]。靶向铁死亡实现对畜禽疾病的干预存在较大的潜在应用价值。一方面,促进细胞铁死亡可以抑制病原体的增殖;另一方面,抑制宿主细胞铁死亡可以减轻病原感染引发的组织损伤。

铁死亡是溶瘤病毒杀伤肿瘤细胞的有效途径,溶瘤病毒精准定位并感染肿瘤细胞,通过裂解肿瘤细胞、激活免疫应答,达到杀伤并清

除肿瘤细胞的目的,且该机制不影响正常细胞生长;NDV可通过诱导肿瘤细胞发生铁死亡,通过抑制 System Xc⁻ 诱导神经胶质瘤细胞 U251 铁死亡促进病毒复制,可能成为溶瘤 NDV 杀伤肿瘤细胞的新机制^[5]。Erastin 可以显著抑制 PEDV 在非洲绿猴肾细胞(verda reno cell, Vero)中的复制,erastin 处理后,Vero 细胞中 Nrf2、ACSL4 和 GPx4 基因的表达显著上调,且 3 个基因的表达与 PEDV 感染所诱导的表达呈负相关关系,推测 erastin 通过调控 Vero 细胞铁死亡抑制 PEDV 的复制^[36]。

铁死亡可以被激活,作为宿主防御机制,用于抑制胞内病原体。铁蓄积可能是宿主对抗侵袭性 RNA 病毒的有效途径,草鱼呼肠孤病毒(grass carp reovirus, GCRV)感染后,伊氏梭菌转铁蛋白受体 1 (*Ctenopharyngodon idella* transferrin receptor 1, CiTfR1)等相关基因表达上调,CiTfR1 通过诱导细胞内不稳定铁池(labile iron pool, LIP)积累诱导细胞内氧化应激,抑制 GCRV 感染和促进细胞增殖;在细胞中添加 50 μmol/L 柠檬酸铁铵(ferric ammonium citrate, FAC),能够有效降低细胞内 GCRV 病毒载量,并提高了细胞存活率,表明铁可以作为一种药用添加剂,用于抑制动物病毒感染^[56]。

姜黄素通过抑制铁死亡,减轻黄曲霉毒素 B1 (aflatoxin B1, AFB1)诱导的鸭肾脏毒性。姜黄素通过降低 MDA 和 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)的表达水平,改善线粒体相关抗氧化酶和 Nrf2 通路的表达,抑制 AFB1 诱导的线粒体氧化应激,并通过核受体辅激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)途径抑制铁蛋白自噬,从而促进铁稳态的恢复,减轻 AFB1 诱导的肾脏细胞铁死亡,缓解 AFB1 诱发的雏鸭生长迟缓和肾脏结构损伤^[57]。

此外,靶向铁死亡可能是应对冠状病毒感染引起过度炎症反应的潜在治疗方法,在冠状病毒感染模型研究中,铁死亡抑制剂可以抑制感染后的病毒增殖、炎症因子释放和细胞合胞体形成^[36]。

4 总结与展望

铁死亡的研究最早始于肿瘤细胞试验,随着相关研究的开展,铁死亡被证实广泛参与了机体病理损伤的生物学过程。在兽医研究领域,相继发现了铁死亡参与 NDV^[5]、*Mtb*^[39]等病原感染致病,以及卵泡闭锁^[47]、镉暴露损伤^[49]等病理过程,为畜禽疾病的致病机制研究提供了新的方向。然而,相关研究多处于早期阶段,部分疾病中铁死亡的研究仅限于证实存在这一细胞死亡形式,而未系统开展相应机制探究,畜禽病原调控细胞铁死亡的机制有待于深入研究,如铁死亡是否作为某一疾病的主要致病机制;疾病发展过程中,铁死亡与其他细胞死亡形式的时空效应及作用关系;铁死亡与宿主免疫及对炎症反应的促进作用和机制等。此外,对铁死亡标记物及检测方法的研究也十分必要,以便于高效便捷地检测畜禽病理损伤中的组织铁死亡水平。

综上所述,解析畜禽疾病中铁死亡的信号转导途径和主要转录调节因子,阐释铁死亡在畜禽疾病发展致病的作用机制,挖掘可能存在的预防和治疗靶点,将为防治畜禽疾病、提升畜牧业高质量发展提供重要指导,值得更深入研究和探索。

作者贡献声明

雷迪:数据收集和处理及论文撰写;徐博艺:数据收集和处理及参与论文讨论;方仁东:论文构思和设计、论文修改;王鸿志:论文构思和设计、数据收集和处理、论文修改及参与论文讨论。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, SKOUTA R, ZAITSEV EM, GLEASON CE, PATEL DN, BAUER AJ, CANTLEY AM, YANG WS, MORRISON B, STOCKWELL BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] LI J, CAO F, YIN HL, HUANG ZJ, LIN ZT, MAO N, SUN B, WANG G. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(2): 88.
- [3] FENG SJ, TANG D, WANG YC, LI X, BAO H, TANG CB, DONG XJ, LI XN, YANG QX, YAN Y, YIN ZJ, SHANG TT, ZHENG KX, HUANG XF, WEI ZH, WANG KJ, QI SQ. The mechanism of ferroptosis and its related diseases[J]. *Molecular Biomedicine*, 2023, 4(1): 33.
- [4] CHENG JH, TAO J, LI BQ, SHI Y, LIU HL. Swine influenza virus triggers ferroptosis in A549 cells to enhance virus replication[J]. *Virology Journal*, 2022, 19(1): 104.
- [5] KAN XJ, YIN YC, SONG CP, TAN L, QIU XS, LIAO Y, LIU WW, MENG SS, SUN YJ, DING C. Newcastle-disease-virus-induced ferroptosis through nutrient deprivation and ferritinophagy in tumor cells[J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102837.
- [6] 李政清. 铁死亡在 NIBV 致痛风鸡肾脏损伤中的作用[D]. 南昌: 江西农业大学硕士学位论文, 2023.
LI ZQ. Role of iron death in renal injury of gout chickens induced by NIBV[D]. Nanchang: Master's Thesis of Jiangxi Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [7] WANG F, WANG RL, LIU HF. The acute pulmonary toxicity in mice induced by *Staphylococcus aureus*, particulate matter, and their combination[J]. *Experimental Animals*, 2019, 68(2): 159-168.
- [8] DOLMA S, LESSNICK SL, HAHN WC, STOCKWELL BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296.
- [9] LI Q, HAN XN, LAN X, GAO YF, WAN JR, DURHAM F, CHENG T, YANG J, WANG ZY, JIANG C, YING MY, KOEHLER RC, STOCKWELL BR, WANG J. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90777.
- [10] YANG WS, STOCKWELL BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends in Cell Biology*, 2016, 26(3): 165-176.
- [11] XIE Y, HOU W, SONG X, YU Y, HUANG J, SUN X, KANG R, TANG D. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2016, 23(3): 369-379.
- [12] SEIBT TM, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, 133: 144-152.
- [13] ISHIMOTO T, NAGANO O, YAE T, TAMADA M, MOTOHARA T, OSHIMA H, OSHIMA M, IKEDA T, ASABA R, YAGI H, MASUKO T, SHIMIZU T, ISHIKAWA T, KAI K, TAKAHASHI E, IMAMURA Y, BABA Y, OHMURA M, SUEMATSU M, BABA H, SAYA H. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system Xc⁻ and thereby promotes tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 387-400.
- [14] WANG LY, LIU YC, DU TT, YANG H, LEI L, GUO MQ, DING HF, ZHANG JR, WANG HB, CHEN XG, YAN CH. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2020, 27(2): 662-675.
- [15] YANG WS, STOCKWELL BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chemistry & Biology*, 2008, 15(3): 234-245.
- [16] XU CX, SUN SG, JOHNSON T, QI R, ZHANG SY, ZHANG J, YANG K. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity[J]. *Cell Reports*, 2021, 35(11): 109235.
- [17] YANG WS, SriRAMARATNAM R, WELSCH ME, SHIMADA K, SKOUTA R, VISWANATHAN VS, CHEAH JH, CLEMONS PA, SHAMJI AF, CLISH CB, BROWN LM, GIROTTI AW, CORNISH VW, SCHREIBER SL, STOCKWELL BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPx4[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [18] YANATORI I, KISHI F. DMT1 and iron transport[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2019, 133: 55-63.
- [19] KAGAN VE, MAO GW, QU F, ANGELI JP, DOLL S, CROIX CS, DAR HH, LIU B, TYURIN VA, RITOV VB, KAPRALOV AA, AMOSCATO AA, JIANG JF, ANTHONYMUTHU T, MOHAMMADYANI D, YANG Q, PRONETH B, KLEIN-SEETHARAMAN J, WATKINS S, BAHAR I, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(1): 81-90.
- [20] FRAZER DM, ANDERSON GJ. The regulation of iron transport[J]. *BioFactors*, 2014, 40(2): 206-214.
- [21] FILLEBEEN C, CHARLEBOIS E, WAGNER J, KATSAROU A, MUI J, VALI H, GARCIA-SANTOS D, PONKA P, PRESLEY J, PANTOPOULOS K. Transferrin receptor 1 controls systemic iron homeostasis by fine-tuning hepcidin expression to hepatocellular iron load[J]. *Blood*, 2019, 133(4): 344-355.
- [22] KAKHLON O, CABANTCHIK ZI. The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002, 33(8): 1037-1046.
- [23] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG YL, MEENA JK, KIM J, ZHUANG L, TYAGI S, MA L, WESTBROOK TF, STEINBERG GR, NAKADA D, STOCKWELL BR, GAN BY. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis[J]. *Nature Cell Biology*, 2020, 22(2): 225-234.

- [24] TANAKA A, YAMAMOTO A, MUROTA K, TSUJIUCHI T, IWAMORI M, FUKUSHIMA N. Polyunsaturated fatty acids induce ovarian cancer cell death through ROS-dependent MAP kinase activation[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 493(1): 468-473.
- [25] DOLL S, PRONETH B, TYURINA YY, PANZILIUS E, KOBAYASHI S, INGOLD I, IRMLER M, BECKERS J, AICHLER M, WALCH A, PROKISCH H, TRÜMBACH D, MAO GW, QU F, BAYIR H, FÜLLEKRUG J, SCHEEL CH, WURST W, SCHICK JA, KAGAN VE, ANGELI JPF, CONRAD M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(1): 91-98.
- [26] LIU J, KUANG FM, KROEMER G, KLIONSKY DJ, KANG R, TANG DL. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Cell Chemical Biology*, 2020, 27(4): 420-435.
- [27] 祝宇. 脂滴自噬在 DEHP 诱导鹌鹑肾脏铁死亡中的作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学硕士学位论文, 2023.
ZHU Y. Role of lipid autophagy in DEHP-induced iron death in quail kidney[D]. Harbin: Master's Thesis of Northeast Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [28] LEE YS, LEE DH, CHOUDRY HA, BARTLETT DL, LEE YJ. Ferroptosis-induced endoplasmic reticulum stress: cross-talk between ferroptosis and apoptosis[J]. *Molecular Cancer Research*, 2018, 16(7): 1073-1076.
- [29] SKONIECZNA M, CIESLAR-POBUDA A, SAENKO Y, FOKSINSKI M, OLINSKI R, RZESZOWSKA-WOLNY J, WIECHEC E. The impact of DIDS-induced inhibition of voltage-dependent anion channels (VDAC) on cellular response of lymphoblastoid cells to ionizing radiation[J]. *Medicinal Chemistry*, 2017, 13(5): 477-483.
- [30] SUN XF, OU ZH, CHEN RC, NIU XH, CHEN D, KANG R, TANG DL. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184.
- [31] JIANG L, KON N, LI TY, WANG SJ, SU T, HIBSHOOSH H, BAER R, GU W. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [32] 印云聪. HA 蛋白糖基化位点对 H5 亚型禽流感病毒感染哺乳动物的毒力影响及机制研究[D]. 扬州: 扬州大学博士学位论文, 2020.
YIN YC. Effect of glycosylation site of HA protein on virulence of H5 subtype avian influenza virus in mammals and its mechanism[D]. Yangzhou: Doctoral Dissertation of Yangzhou University, 2020 (in Chinese).
- [33] 王鸿志. 新型鸭正呼吸肠孤病毒致病性及其诱导巨噬细胞铁死亡的机制研究[D]. 泰安: 山东农业大学博士学位论文, 2022.
WANG HZ. Pathogenicity of a novel duck reovirus and its mechanism of inducing iron death in macrophages[D]. Tai'an: Doctoral Dissertation of Shandong Agricultural University, 2022 (in Chinese).
- [34] 闫普普, 刘欣, 林冰, 刘佳丽, 夏瑾瑾, 黄永熙, 白若男, 刘国平, 杨小林, 郭利伟. 基于生物信息学探讨猪繁殖与呼吸综合征病毒感染特征及银花甘草汤防治机制[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(10): 4196-4209.
YAN PP, LIU X, LIN B, LIU JL, XIA JJ, HUANG YX, BAI RN, LIU GP, YANG XL, GUO LW. Exploring of the infection characteristics of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and the prevention and control mechanism of Yinhua Gancao Decoction based on bioinformatics[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2023, 50(10): 4196-4209 (in Chinese).
- [35] TANG XZ, WANG C, SUN WF, WU WX, SUN SH, WAN J, ZHU GS, MA NN, MA XP, XU RH, YANG QS, DAI YD, ZHOU L. Evaluating anti-viral effect of tylvalosin tartrate on porcine reproductive and respiratory syndrome virus and analyzing the related gene regulation by transcriptomics[J]. *Virology Journal*, 2023, 20(1): 79.
- [36] ZHANG HL, LI YG, YANG RM, XIAO L, DONG SM, LIN JX, LIU G, SHAN H. Erastin inhibits porcine epidemic diarrhea virus replication in Vero cells[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1142173.
- [37] LINKERMANN A. Death and fire-the concept of necroinflammation[J]. *Cell death and differentiation*, 2019, 26(1): 1-3.
- [38] 黄家望, 马心悦, 冯芷莹, 王康宇, 刘卓琳, 李玲. A 型流感病毒通过激活 HIF-1 α /iNOS/VEGF 信号通路诱导肺上皮细胞铁死亡的机制[J]. *微生物学通报*, 2024, 51(1): 306-322.
HUANG JW, MA XY, FENG ZY, WANG KY, LIU ZL, LI L. Mechanism of influenza A virus inducing ferroptosis in lung epithelial cells by activating the HIF-1 α /iNOS/VEGF signaling pathway[J]. *Microbiology China*, 2024, 51(1): 306-322 (in Chinese).
- [39] AMARAL EP, COSTA DL, NAMASIVAYAM S, RITEAU N, KAMENYEVA O, MITTEREDER L, MAYER-BARBER KD, ANDRADE BB, SHER A. A major role for ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-induced cell death and tissue necrosis[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2019, 216(3): 556-570.
- [40] HU H, ZHANG GD, TIAN MX, GUAN X, YIN Y, DING C, YU SQ. *Brucella abortus* rough-type mutant induces ferroptosis and more oxidative stress in infected macrophages[J]. *Pathogens*, 2023, 12(10): 1189.
- [41] ZHANG GD, HU H, YIN Y, TIAN MX, BU ZG, DING C, YU SQ. *Brucella* manipulates host cell ferroptosis to facilitate its intracellular replication and egress in RAW_{264.7} macrophages[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(5): 577.
- [42] HU H, ZHANG GD, TIAN MX, YIN Y, BAO YQ, GUAN X, DING C, YU SQ. *Brucella rough* RB51 infection activates P53-Slc7a11-Gpx4/GSH pathway to induce ferroptosis to attenuate the intracellular survival on macrophages[J]. *Veterinary Microbiology*, 2024, 298: 110224.
- [43] 李宇航. Gsta1 在小鼠乳腺炎乳腺上皮细胞铁死亡中的作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2023.
LI YH. Effect and mechanism of Gsta1 on iron death of mammary epithelial cells in mice with mastitis[D].

- Changchun: Master's Thesis of Jilin University, 2023 (in Chinese).
- [44] YANG MX, LU ZJ, LI FL, SHI F, ZHAN FB, ZHAO LJ, LI YN, LI J, LIN L, QIN ZD. *Escherichia coli* induced ferroptosis in red blood cells of grass carp (*Ctenopharyngodon idella*)[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2021, 112: 159-167.
- [45] PARADKAR PN, de DOMENICO I, DURCHFORT N, ZOHN I, KAPLAN J, WARD DM. Iron depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 866-874.
- [46] LIM D, KIM KS, JEONG JH, MARQUES O, KIM HJ, SONG M, LEE TH, KIM JI, CHOI HS, MIN JJ, BUMANN D, MUCKENTHALER MU, CHOY HE. The hepcidin-ferroportin axis controls the iron content of *Salmonella*-containing vacuoles in macrophages[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2091.
- [47] MA RN, FANG L, CHEN L, WANG XN, JIANG J, GAO LZ. Ferroptotic stress promotes macrophages against intracellular bacteria[J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2266-2289.
- [48] 渠欢. 孤儿核受体 ROR γ 调控霉菌毒素诱导仔猪肝肠细胞铁死亡的作用机制研究[D]. 扬州: 扬州大学博士学位论文, 2023.
- QU H. Study on the mechanism of ROR γ , an orphan nuclear receptor, regulating iron death in hepatointestinal cells of piglets induced by mycotoxin[D]. Yangzhou: Doctoral Dissertation of Yangzhou University, 2023 (in Chinese).
- [49] 张雷. 呕吐毒素危害断奶仔猪生长性能和肠道健康的机制研究[D]. 武汉: 华中农业大学博士学位论文, 2022.
- ZHANG L. Study on the mechanism of vomiting toxin endangering growth performance and intestinal health of weaned piglets[D]. Wuhan: Doctoral Dissertation of Huazhong Agricultural University, 2022 (in Chinese).
- [50] 董晓倩. 鹅卵泡液外泌体介导颗粒细胞铁死亡调控卵泡闭锁分子机制研究[D]. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2023.
- DONG XQ. Molecular mechanism of regulation of follicular atresia by iron death of granulosa cells mediated by goose follicular fluid exosomes[D]. Yangzhou: Master's Thesis of Yangzhou University, 2023 (in Chinese).
- [51] 陈敬宜, 于森, 张金洋, 樊堃, 杨桂君, 葛铭, 张瑞莉. 铁死亡参与镉暴露鸡肝损伤的研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2023, 54(2): 787-802.
- CHEN JY, YU M, ZHANG JY, FAN K, YANG GJ, GE M, ZHANG RL. Study on the involvement of ferroptosis in liver injury of cadmium-exposed chickens[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2023, 54(2): 787-802 (in Chinese).
- [52] 代重山, 汤树生, 王战辉, 沈建忠. 镉通过调控 MAPK-ATF5-线粒体 UPR 信号通路触发肝细胞凋亡和铁死亡的分子机制研究[C]//中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 北京: 中国毒理学会, 2023: 429.
- DAI CS, TANG SS, WANG ZH, SHEN JZ. Molecular mechanism of cadmium triggering hepatocyte apoptosis and ferroptosis by regulating the MAPK-ATF5 mitochondrial UPR signaling pathway[C]//Proceedings of the 10th National Toxicology Conference of the Chinese Society of Toxicology. Beijing: Chinese Society of Toxicology, 2023: 429 (in Chinese).
- [53] 张凯欣. MiR-129-3p 靶向 SLC7A11 参与缺硒肉鸡肝脏细胞铁死亡[D]. 哈尔滨: 东北农业大学硕士学位论文, 2021.
- ZHANG KX. MiR-129-3p targeted SLC7A11 involved in iron death in liver cells of selenium-deficient broilers[D]. Harbin: Master's Thesis of Northeast Agricultural University, 2021 (in Chinese).
- [54] 杨艺. 有机磷阻燃剂 EHDPPH 致鸡肝脏损伤机制的研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学硕士学位论文, 2023.
- YANG Y. Study on the mechanism of liver injury induced by organophosphorus flame retardant EHDPPH in chickens[D]. Harbin: Master's Thesis of Northeast Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [55] 赵一, 李金龙. 转铁蛋白受体介导的铁死亡参与邻苯二甲酸盐酯致小鼠睾丸血睾屏障损伤[C]//中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 北京: 中国毒理学会, 2023: 428.
- ZHAO Y, LI JL. Transferrin receptor-mediated ferroptosis contributes to phthalate-induced disruption of the blood-testis barrier in mice[C]//Proceedings of the 10th National Toxicology Conference of the Chinese Society of Toxicology. Beijing: Chinese Society of Toxicology, 2023: 429 (in Chinese).
- [56] WAN QY, LIAO ZW, RAO YL, YANG CR, JI JF, CHEN XH, SU JG. Transferrin receptor 1-associated iron accumulation and oxidative stress provides a way for grass carp to fight against reovirus infection[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(23): 5857.
- [57] LIU HY, HE Y, GAO XL, LI T, QIAO BX, TANG LX, LAN J, SU Q, RUAN ZY, TANG ZX, HU LM. Curcumin alleviates AFB1-induced nephrotoxicity in ducks: regulating mitochondrial oxidative stress, ferritinophagy, and ferroptosis[J]. *Mycotoxin Research*, 2023, 39(4): 437-451.