

表观遗传修饰调控铁死亡参与慢性阻塞性肺疾病的研究进展

蔡晓瑜¹, 高 枫², 黄 斌², 秦会平^{1,2}

(1. 桂林医学院, 桂林 541199; 2. 桂林医学院附属桂林市人民医院, 桂林 541002)

摘要 铁死亡是一种特殊的细胞程序性死亡,与自噬、凋亡等死亡方式不同,通常表现为线粒体缩小、膜密度增高和嵴减少等,铁死亡的发生机制主要与细胞内铁代谢系统失调、脂质过氧化、谷胱甘肽减少有关。慢性阻塞性肺疾病(COPD)已成为威胁人类健康的主要慢性呼吸系统疾病,吸入烟草或其他大气颗粒引起的慢性炎症、氧化应激和蛋白酶/抗蛋白酶失衡等致使COPD疾病发生。表观遗传修饰通过组蛋白或核酸序列修饰影响基因的可遗传表达,调控铁死亡相关通路中基因表达以放大或抑制铁死亡在COPD中的作用,为疾病发展提供潜在治疗靶点。本文就铁死亡机制、铁死亡与COPD、表观遗传修饰调控铁死亡参与COPD发病3个方面阐述在COPD疾病发生、发展中的作用,为COPD治疗提供参考。

关键词 铁死亡;慢性阻塞性肺疾病;脂质过氧化;表观遗传修饰

中图分类号:R563.9 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)08-1206-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.015

Progress in epigenetic modification of ferroptosis involved in chronic obstructive pulmonary disease

CAI Xiaoyu¹, GAO Feng², HUANG Bin², QIN Huiping^{1,2}. (1. Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2. Guilin People's Hospital Affiliated to Guilin Medical University, Guilin 541002, China)

Abstract Ferroptosis is a special type of programmed cell death, which is different from autophagy, apoptosis and other modes of death, and characterized by mitochondrial shrinkage, membrane density increase and ridge reduction. The mechanism of ferroptosis is mainly related to the dysregulation of intracellular iron metabolism system, lipid peroxidation, and reduction of glutathione. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has developed into a serious chronic respiratory disease threatening human health. Chronic inflammation, oxidative stress, and protease/antiprotease imbalance caused by inhalation of tobacco or other atmospheric particles contribute to the development of COPD. Epigenetic modifications affect the heritable expression of genes through histone or nucleic acid sequence modification, and regulate the expression of genes in the ferroptosis-related pathway to amplify or inhibit the role of ferroptosis in COPD. These modifications provide potential therapeutic targets for the disease progression. In this paper, the mechanism of ferroptosis, the relationship between ferroptosis and COPD, and epigenetic modifications regulating ferroptosis and participating in the pathogenesis of COPD are discussed in order to provide reference for the treatment of COPD.

Keywords ferroptosis; chronic obstructive pulmonary disease; lipid peroxidation; epigenetic modification

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的气道阻塞型呼吸系统疾病,以持续存在的气流受限和呼吸道症状为特征,常与暴露于空气中的污染物、吸烟、异常的炎症刺激以及宿主本身肺异常发育等有关。有害颗

粒引起的气道高反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶系统失调被认为是COPD的常见发病机制。香烟烟雾(cigarette smoke, CS)中含有6 000多种化合物^[1],促进脂质过氧化、气道炎症和氧化应激并破坏铁代谢平衡,导致COPD疾病发生。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82160014);广西自然科学基金资助项目(No. 2021GXNSFBA220071)

[通信作者] 秦会平, E-mail: Qhuiping02799@163.com

[收稿日期] 2024-07-06

铁死亡是Dixon等^[2]在2012年提出的一种铁依赖性细胞程序性死亡,铁离子过量、胱氨酸摄取障碍、谷胱甘肽耗竭、脂质过氧化产物积累等均是铁死亡的生化特征,铁代谢、氧化应激、脂质代谢等信号通路因子参与铁死亡全程调控。铁死亡已被证实与癌症、缺血再灌注损伤、肝肾系统、骨骼、神经系统等多类疾病的发生相关。全表观基因组关联研究(epigenome-wide association studies, EWAS)发现,COPD患者的甲基化水平高于非COPD患者,且同时患有COPD和肺癌两种疾病患者的甲基化水平最高^[3],近年来研究发现,铁死亡可经表观遗传修饰参与COPD发病,为后续经表观遗传修饰靶点治疗COPD提供新思路。

1 铁死亡

区别于细胞凋亡、自噬、焦亡、坏死等常见的程序性细胞死亡,铁死亡以大量铁离子积累和脂质过氧化为特征,表现为线粒体缩小、嵴密度降低和线粒体膜破裂等形态学改变。铁稳态破坏导致的氧化应激、脂质过氧化以及上皮细胞凋亡均与COPD的发病息息相关。

1.1 铁代谢

饮食中的铁离子主要为氧化铁(Fe^{3+}),经十二指肠和空肠肠细胞吸收入血后,须转化为氧化亚铁(Fe^{2+})或同辅助因子(如血红素、转铁蛋白等)结合才能发挥相关生理作用。胞外的 Fe^{3+} 与转铁蛋白结合成复合体,经膜蛋白转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR)转运至胞内后进入溶酶体,在前列腺6次跨膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)的作用下, Fe^{3+} 被还原成 Fe^{2+} 并由二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)转入不稳定铁池(labile iron pools, LIP)储存,铁泵蛋白可将多余的 Fe^{2+} 泵出胞外,维持细胞内的铁稳态调节。多余的铁以存储铁蛋白的形式储存在肝脏、脾脏和骨髓等组织中,机体内存在多种铁调节蛋白,它们通过调节铁的吸收、运输和储存来动态调控机体内铁代谢平衡。铁摄入增加、相关蛋白异常表达、铁衍生物积累、铁自噬等增加机体内铁离子浓度,过量的铁离子参与芬顿反应生成过氧化氢(H_2O_2)和高活性羟基自由基^[4],并与

胞膜上多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)发生脂质过氧化反应,产生大量活性氧(ROS)破坏氧化平衡,同时血红素蛋白经 O^{2-} 、 H_2O_2 氧化后释放 Fe^{2+} ,进一步诱导铁死亡发生。

1.2 脂质过氧化及抗氧化系统

脂质过氧化是ROS氧化生物膜生成4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, 4-HNE)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等脂质过氧化物,造成细胞结构功能改变,生物膜受损,甚至细胞死亡的过程,脂质过氧化反应在铁死亡发生过程中处于核心地位。而谷胱氨酸—胱氨酸反向转运体是机体内最重要的铁死亡防御系统,通过促进胞内外谷氨酸和胱氨酸的运输交换,提供合成谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase 4, GPX4)必要辅助因子谷胱甘肽(glutathione, GSH),GPX4将过氧化物解毒为相应的醇以发挥其抗氧化功能,抑制该转运体的活性可使GPX4清除ROS的能力下降,致使机体内积累过量的ROS和 Fe^{2+} 破坏原有的氧化还原平衡,增加铁死亡敏感性。机体内发生铁代谢失调时产生一系列ROS簇,这些氧自由基除了与PUFAs生成脂质过氧化物以外,还可产生脂质自由基,后者继续与多余的PUFAs反应产生脂质过氧化氢,而脂质过氧化氢在与 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 接触后可生成脂质过氧化自由基,引发脂质过氧化的连锁效应,进一步放大铁死亡的作用。许多酶类在脂质过氧化过程中起到重要作用,酰基辅酶A合酶(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)将特定的PUFAs(如花生四烯酸、肾上腺酸)和相应的辅酶A连接^[5],在溶血磷脂酰转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)作用下生成磷脂,参与细胞膜磷脂组成和类固醇代谢,对铁死亡起到正向调控作用^[6]。LOXs是一种非血红素含铁双加氧酶,目前认为LOXs和磷脂酰乙醇胺结合蛋白1形成稳定的复合物,上调磷脂酰乙醇胺(PEs)表达和促铁死亡发生^[7],但LOXs只与部分条件下铁死亡相关,对铁死亡促进COPD发病并不起到关键作用。细胞色素P450氧化还原酶(cytochrome P450 oxidoreductase, POR)促进电子从还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸转移到细胞色素P450,通过 H_2O_2 生成和铁依赖性芬顿反应促进脂质过氧化反应,且POR广泛存在于多种癌细胞中,在铁死亡中的作用有待进一步研究^[8]。

2 铁死亡促进 COPD 发展的机制

铁死亡在各种疾病中的作用近年来被广泛研究,涉及癌症、心血管系统、肺部疾病等,许多癌症抑制因子与铁死亡相交联,通过调节铁代谢诱导肿瘤细胞发生铁死亡,可抑制肿瘤转移。如抑癌基因 *p53* 通过抑制 *SCL7A11* 表达影响胱氨酸摄取并促进铁死亡发生,后者参与构成谷氨酸—胱氨酸转运体,过表达后可抑制 ROS 诱导的铁死亡并增强 *p53* 的抑癌作用^[9]。ACSL4 参与脂质过氧化诱导铁死亡

致使血管内皮细胞损伤,铁积累触发泡沫细胞产生和平滑肌细胞钙化参与动脉粥样硬化疾病形成,一旦斑块破裂将进一步加重缺血再灌注损伤^[10]。空气污染物、有害颗粒、CS 暴露后产生一系列 ROS 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 引发氧化应激、炎症反应以及细胞衰老等,同样在吸入 PM_{2.5} 后,人肺上皮细胞内的 ROS 和铁含量升高,GPX4 和 GSH 水平降低,对铁死亡敏感性升高^[11],这些均提示铁死亡参与并促进 COPD 的发病过程,下文就相关机制(图1)进行叙述。

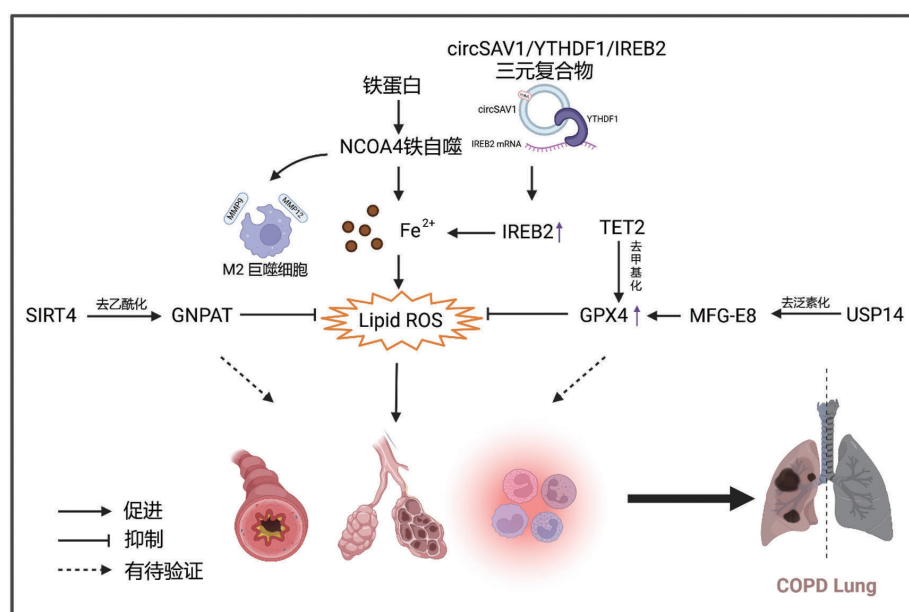


图1 表观遗传修饰调控铁死亡参与慢阻肺的相关机制

2.1 铁自噬与 COPD

细胞内的铁多数与铁蛋白结合成非生物利用形式,当颗粒物中的铁沉积在肺部破坏铁代谢平衡时,游离铁参加芬顿反应引起氧化应激和脂质过氧化。有研究报道铁蛋白降解发生自噬时可释放不稳定铁,依赖于核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)发生的铁自噬增加游离铁含量,导致肺上皮细胞铁死亡。NCOA4是一种选择性货物受体,与铁蛋白结合后递送至溶酶体,降解铁蛋白并释放游离铁^[12]。当细胞内铁水平较高时,泛素 E3 连接酶 2 (E3 ubiquitin protein ligase 2, HERC2)与 NCOA4 相互作用并激活其功能,同时维持 NCOA4—铁蛋白复合物功能稳定,靶向蛋白酶

体启动铁自噬致使铁过载^[13]。在部分铁自噬过程中下调 NCOA4 表达可减少铁蛋白降解并抑制铁死亡,而 NCOA4 的过表达会加速铁离子积累并促铁死亡发生,这表明铁蛋白自噬介导的铁蛋白降解在促进铁死亡中的特定作用^[14]。Yoshida 等^[15]经体外实验表明在香烟提取物 (cigarette smoke extract, CSE) 暴露期间小鼠肺组织中 NCOA4 表达更高, CSE 组小鼠表现为更高水平的脂质过氧化、肺泡腔扩大以及小气道狭窄等 COPD 表征更明显,而使用 siRNA 干扰 NCOA4 表达后显著降低了铁死亡程度,保护细胞免受过度脂质过氧化,同样在临床上 COPD 患者肺组织内 NCOA4 含量高于健康人,且第 1 秒用力肺活量 (FEV1) 有所下降,提示铁自噬参

与诱导气道阻塞并恶化气道功能进而促进COPD发展。与HERC2相反,铁蛋白重链1蛋白可与NCOA4的C端结构域结合,在铁离子高浓度时负性调控NCOA4从而抑制铁蛋白自噬^[16]。NCOA4还可通过靶向铁死亡促进巨噬细胞M2极化,M2型巨噬细胞参与肺泡壁的破坏,促使MMP9和MMP12水平升高,介导炎症细胞聚集并加重局部炎症反应,破坏肺泡细胞外基质和蛋白酶/抗蛋白酶系统平衡,最终造成不可逆的呼吸道重构,导致肺气肿发生^[17]。

2.2 泛素化修饰铁死亡相关基因与COPD

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)通过发挥同铁自噬类似的蛋白降解功能影响细胞内铁水平和蛋白表达。UPS由泛素、泛素活化酶(E1)、结合酶(E2)、连接酶(E3)、蛋白酶体以及蛋白质底物构成,泛素标记相应蛋白质,后被蛋白酶体识别降解。E3泛素连接酶TRIM46与GPX4相互作用,促进GPX4泛素化和加速蛋白降解导致铁死亡,同样的作用在某些抗癌化合物中也可体现^[18];黄芩苷通过泛素降解影响核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)的稳定性,从而抑制其下游靶点GPX4引发铁死亡^[19]。蛋白质的泛素化可以被去泛素酶(DUBs)所逆转,肿瘤抑制因子BRCA1相关蛋白1(BRCA1-associated protein 1, BAP1)是一种H2A去泛素化酶,降低SLC7A11启动子上的H2A泛素化水平以抑制SLC7A11表达,影响胱氨酸摄取并诱导铁死亡^[20]。乳脂球表皮生长因子8(milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8)参与多种生理过程,如减轻炎症、促进血管生成、抗纤维化等,有研究表明,MFG-E8可以促进GPX4和SLC711A表达,减轻脂质过氧化程度并降低细胞损伤^[20-21]。泛素特异性蛋白酶14(ubiquitin-specific protease 14, USP14)是MFG-E8的去泛素化酶,可稳定并上调MFG-E8表达,增强其抗氧化活性以保护支气管上皮细胞。上调USP14/MFG-E8轴在增强抗氧化作用同时逆转脂质过氧化物MDA和ROS的积累^[22],从而抑制CSE诱导的铁死亡,在抵抗CSE诱导支气管上皮细胞凋亡的过程中发挥重要作用。泛素化修饰与COPD的发病广泛相关,通过调控铁死亡通路相关基因表达影响COPD进程,MFG-E8作为调控铁死亡的关键因子,有望成为COPD的治疗靶点,但目前

仍未有具体研究证明MFG-E8减轻COPD的病理改变和病情进展。

2.3 甲基化修饰调控铁死亡基因参与COPD发生、发展

甲基化修饰是重要的表观遗传修饰之一,其底物包括DNA、RNA和蛋白质,甲基转移酶催化活性甲基至目标物质上,去甲基化酶、甲基化识别酶等参与到这一动态过程中,调节靶基因的表达、RNA加工和衰变以及影响蛋白质活性并指导蛋白质翻译、定位和信号传导^[23]。甲基化修饰影响相关调节因子表达并通过炎症、免疫功能等调控下游靶向通路,参与到COPD、肺癌等呼吸系统疾病发展中。

2.3.1 m6A修饰调控铁死亡参与COPD发生

m6A修饰是最常见的RNA甲基化修饰,既往甲基化转移酶(methyltransferases, MTs)以METTL3、METTL14多见,近几年METTL16开始得到关注。m6A修饰是一种高度动态的修饰,通过调控氧化应激相关的基因的转录和翻译参与CSE诱导铁死亡发生,进而影响COPD疾病进展^[24]。Xia等^[25]发现,支气管上皮细胞暴露于CS中可升高METTL3表达,CSE诱导METTL3过表达介导m6A修饰促进microRNA-93成熟靶向双特异性磷酸酶2(dual-specificity phosphatase2, DUSP2)激活JNK通路,致使MMP9和MMP12水平升高和弹性蛋白降解,破坏肺泡壁结构诱导肺气肿发生。其团队在后续对吸烟健康人体和吸烟COPD患者肺组织circRNA-seq分析发现,circSAV1在吸烟者和COPD患者血清中含量较高,且与COPD GOLD分期进展呈正相关关系,敲低circSAV1后CSE诱导的LIP积累减少,铁死亡程度受到抑制^[26]。铁反应元件结合蛋白2(iron responsive element binding protein 2, IREB2)是一种RNA结合蛋白,通过影响铁稳态的mRNA的翻译和稳定来调节细胞中的铁水平,IREB2在肺中水平较高时促进LIP积累并干扰铁稳态诱发氧化应激和炎症反应^[27]。CS暴露下的小鼠肺组织内m6A修饰水平升高,建立m6A修饰后的circSAV1可募集YTHDF1形成circSAV1/YTHDF1/IREB2三元复合物促进IREB2 mRNA翻译,IREB2积累增加诱导肺上皮细胞发生铁死亡致使肺气肿发生,同时气道上皮细胞发生铁死亡可造成气道重塑,加速COPD的疾病进展^[26]。实验表明,COPD小鼠模型中circSAV1表达

降低抑制了4-HNE积累,敲除circSAV1后减少CSE诱导的肺泡上皮细胞直径改变、增厚肺泡细胞周围细胞外基质并减弱气道高反应程度,降低肺泡细胞对铁死亡的敏感性,从而减缓COPD病情进展,血清circSAV1有望作为COPD的临床生物标志物并从RNA层面上为其治疗提供思路,但在临床上具体治疗应用仍需大量实验结果验证。

2.3.2 DNA甲基化修饰铁死亡基因参与COPD发生 DNA甲基化常发生在CpG岛,富含CpG岛的高甲基化通常会抑制基因表达。众所周知,Nrf2/GPX4轴是铁死亡经典的抗氧化通路,Vucic等^[28]经基因分析发现,COPD小气道中CSE暴露致使DNA甲基化表达异常,影响Nrf2氧化通路的基因表达。Nrf2启动子中的特定CpG位点发生超甲基化降低Nrf2表达,抑制Nrf2-GPX4通路诱导铁死亡,靶向该通路可能抑制铁死亡,为延缓或治疗COPD提供新策略^[29]。DNA甲基胞嘧啶双加氧酶2(DNA dioxxygenase ten-eleven translocation 2, TET2)是一种重要的DNA去甲基化酶,COPD患者肺组织中TET2表达下降,Zeng等^[30]发现,TET2通过影响氧化平衡来参与COPD铁死亡中,后续实验证明TET2对GPX4启动子发挥去甲基化酶活性上调其表达,调节GSH/GPX4轴发挥抗氧化作用抑制铁死亡,敲低TET2则增加GSH耗竭并加剧暴露于CS中小鼠的气道重塑和肺气肿程度,且与野生型小鼠相比,TET2基因敲除鼠的存活率明显降低。N-乙酰半胱氨酸(NAC)因其抗氧化和抗炎作用被广泛用于治疗呼吸系统疾病,长期应用NAC治疗可延缓COPD病情进展,同时NAC还可以通过DNA修复/保护机制来稳定DNA^[31]。针对COPD小鼠模型采用NAC联用低剂量DNA甲基化抑制剂进行治疗可减轻肺上皮细胞中线粒体损伤、脂质过氧化程度并显著提高GPX4表达,同时缓解CSE诱导的COPD肺气肿和小气道病变^[29],但其具体治疗方案和使用剂量仍有待考究。抗氧化剂联用甲基化抑制剂疗法可经进一步优化探索后应用于临床治疗中,并在临床上检验其用药的可持续性,多种药物联合使用可能成为DNA甲基化靶向治疗COPD的新方向。

2.4 乙酰化修饰铁死亡蛋白调控COPD发展

Sirtuins(SIRTs)家族蛋白是一类高度保守的组蛋白脱乙酰酶,由SIRT1~SIRT7这7个成员组成,

影响多种基本细胞功能的调节,包括葡萄糖和脂质代谢、维持线粒体稳态、DNA修复、氧化应激、细胞凋亡和炎症等途径^[32]。SIRT1通过调节COPD患者肺部NF- κ B依赖性促炎介质发挥抗炎、抗凋亡和抗氧化作用^[33]。SIRT3具有清除线粒体ROS、抗氧化防御以及降低氧化应激等作用。Zhang等^[34]研究表明,SIRT3可能通过上调锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)来抑制气道上皮细胞中的线粒体氧化应激,同时SIRT3可通过乙酰化修饰负性调节诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)蛋白,Nrf2可以改善暴露于CS后引起的线粒体功能障碍,直接结合SIRT3的启动子并上调其表达,进一步发放大Nrf2的抗氧化作用^[35]。吸烟诱导的炎症反应上调iNOS表达,Nrf2/SIRT3/iNOS轴有望成为长期吸烟引起慢性气道损伤疾病的治疗方向之一。甘油磷酸O-酰基转移酶(glyceronephosphate O-acyltransferase, GNPAT)调节磷脂原的产生可增加细胞对铁死亡的易感性。Li等^[36]发现,SIRT4催化GNPAT发生去乙酰化可增强其降解以降低磷脂和ROS水平,减缓脂质积累从而对CSE诱导的铁死亡发挥保护作用。缩醛磷脂生物合成酶首次被发现与CSE诱导的铁死亡相关,并且Li等^[36]证明SIRT4的去乙酰化作用可对铁死亡具有显著的保护作用,靶向以脂质代谢和氧化应激为标志的GNPAT酶可为COPD的疾病治疗提供新的方向。氧化应激、细胞凋亡和炎症反应是影响COPD发病的重要因素,SIRTs家族蛋白参与诱导炎症因子、自噬、细胞衰老及凋亡等多种途径,这些均与铁死亡及COPD发病机制相交叉,提示乙酰化修饰后续在调控铁死亡诱导COPD方面存在很大的探索潜能。

3 小结与展望

铁死亡作为热门研究目标,铁代谢失调、脂质过氧化、氧化应激已被证明是导致铁死亡发生的三大主因,围绕三者展开的通路研究表明铁死亡可诱发多种疾病发生。除经典的铁死亡发生机制外,本综述总结表观遗传修饰在调控铁死亡促进COPD疾病进展的作用,但表观遗传修饰影响COPD发展进程的具体机制及临床治疗方案仍有待探索。分子

靶向治疗可能成为治疗的新突破口,未来可针对甲基化、泛素化、乙酰化等表观遗传修饰探索更多的靶向通路和特异性药物,为临床治疗提供更多选择。

参考文献:

- [1] RAWLINSON C, MARTIN S, FROSINA J, et al. Chemical characterisation of aerosols emitted by electronic cigarettes using thermal desorption- gas chromatography - time of flight mass spectrometry[J]. *Journal of chromatography A*, 2017, 1497: 144-154.
- [2] 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.
- [3] HILLARY R F, MCCARTNEY D L, SMITH H M, et al. Blood-based epigenome-wide analyses of 19 common disease states: A longitudinal, population-based linked cohort study of 18,413 Scottish individuals[J]. *Plos medicine*, 2023, 20(7): e1004247.
- [4] CHEN X, YU C H, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis[J]. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2020, 8: 590226.
- [5] KÜCH E M, VELLARAMKALAYIL R, ZHANG I, et al. Differentially localized acyl- CoA synthetase 4 isoenzymes mediate the metabolic channeling of fatty acids towards phosphatidylinositol[J]. *Biochimica et biophysica acta-molecular and cell biology of lipids*, 2014, 1841(2): 227-239.
- [6] 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(1): 81-90.
- [7] WENZEL S E, TYURINA Y Y, ZHAO J M, et al. PEBP1 wards ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals[J]. *Cell*, 2017, 171(3): 628-641.
- [8] ZOU Y L, LI H X, GRAHAM E T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nature chemical biology*, 2020, 16(3): 302-309.
- [9] JIANG L, KON N, LI T Y, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [10] XU Y X, LI X H, CHENG Y, et al. Inhibition of ACSL4 attenuates ferroptotic damage after pulmonary ischemia-reperfusion[J]. *Faseb journal*, 2020, 34(12): 16262-16275.
- [11] WANG Y, LIAO S, PAN Z H, et al. Hydrogen sulfide alleviates particulate matter-induced emphysema and airway inflammation by suppressing ferroptosis[J]. *Free radical biology and medicine*, 2022, 186: 1-16.
- [12] LI J Y, FENG Y H, LI Y X, et al. Ferritinophagy: A novel insight into the double-edged sword in ferritinophagy-ferroptosis axis and human diseases[J]. *Cell proliferation*, 2024, 57(7): e13621.
- [13] ANANDHAN A, DODSON M, SHAKYA A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. *Science advances*, 2023, 9(5): eade9585.
- [14] GAO M H, MONIAN P, PAN Q H, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell research*, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [15] YOSHIDA M, MINAGAWA S, ARAYA J, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis[J]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 3145.
- [16] PANTOPOULOS K, PORWAL S K, TARTAKOFF A, et al. Mechanisms of mammalian iron homeostasis[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(29): 5705-5724.
- [17] LIU J X, ZHANG Z X, YANG Y, et al. NCOA4-mediated ferroptosis in bronchial epithelial cells promotes macrophage M2 polarization in COPD emphysema[J]. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2022, 17: 667-681.
- [18] ZHANG J F, QIU Q H, WANG H Y, et al. TRIM46 contributes to high glucose-induced ferroptosis and cell growth inhibition in human retinal capillary endothelial cells by facilitating GPX4 ubiquitination[J]. *Experimental cell research*, 2021, 407(2): 112800.
- [19] WEN R J, DONG X, ZHUANG H W, et al. Baicalin induces ferroptosis in osteosarcomas through a novel Nrf2/xCT/GPX4 regulatory axis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154881.
- [20] ZHANG Y L, SHI J J, LIU X G, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nature cell biology*, 2018, 20(10): 1181-1192.
- [21] LI J, XU X T, CAI X Y, et al. Milk fat globule-epidermal growth factor- factor 8 reverses lipopolysaccharide-induced microglial oxidative stress[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 2019(1): 2601394.
- [22] CUI Y N, LUO L J, ZENG Z H, et al. MFG-E8 stabilized by deubiquitinase USP14 suppresses cigarette smoke-induced ferroptosis in bronchial epithelial cells[J]. *Cell*

- death & disease, 2023, 14(1): 2.
- [23] AHMAD S, ZHANG X L, AHMAD A. Epigenetic regulation of pulmonary inflammation[J]. *Seminars in cell & developmental biology*, 2024, 154: 346-354.
- [24] XU L M, ZHOU L Y, YAN C X, et al. Emerging role of N6-methyladenosine RNA methylation in lung diseases [J]. *Experimental biology and medicine*, 2022, 247(20): 1862-1872.
- [25] XIA H B, WU Y, ZHAO J, et al. The aberrant cross-talk of epithelium-macrophages via METTL3-regulated extracellular vesicle miR-93 in smoking-induced emphysema [J]. *Cell biology and toxicology*, 2022, 38(1): 167-183.
- [26] XIA H B, WU Y, ZHAO J, et al. N6-Methyladenosine-modified circSAV1 triggers ferroptosis in COPD through recruiting YTHDF1 to facilitate the translation of IREB2 [J]. *Cell death and differentiation*, 2023, 30(5): 1293-1304.
- [27] MEYRON-HOLTZ E G, GHOSH M C, IWAI K, et al. Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis [J]. *The EMBO journal*, 2004, 23(2): 386-395.
- [28] VUCIC E A, CHARI R, THU K L, et al. DNA methylation is globally disrupted and associated with expression changes in chronic obstructive pulmonary disease small airways[J]. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2014, 50(5): 912-922.
- [29] ZHANG Z X, FU C L, LIU J X, et al. Hypermethylation of the Nrf2 promoter induces ferroptosis by inhibiting the Nrf2- GPX4 axis in COPD[J]. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2021, 16: 3347-3362.
- [30] ZENG Z H, LI T, LIU X M, et al. DNA dioxygenases TET2 deficiency promotes cigarette smoke induced chronic obstructive pulmonary disease by inducing ferroptosis of lung epithelial cell[J]. *Redox biology*, 2023, 67: 102916.
- [31] MOKRA D, MOKRY J, BAROSOVA R, et al. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(9): 1713.
- [32] WU Q J, ZHANG T N, CHEN H H, et al. The sirtuin family in health and disease[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2022, 7(1): 402.
- [33] RAJENDRASOZHAN S, YANG S- R, KINNULA V L, et al. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2008, 177(8): 861-870.
- [34] ZHANG M, ZHANG Y L, ROTH M, et al. Sirtuin 3 inhibits airway epithelial mitochondrial oxidative stress in cigarette smoke- induced COPD[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 2020(1): 7582980.
- [35] ZI Y W, WANG X H, ZI Y F, et al. Cigarette smoke induces the ROS accumulation and iNOS activation through deactivation of Nrf-2/SIRT3 axis to mediate the human bronchial epithelium ferroptosis[J]. *Free radical biology and medicine*, 2023, 200: 73-86.
- [36] LI C P, CHEN F, LIN L F, et al. CSE triggers ferroptosis via SIRT4-mediated GNPAT deacetylation in the pathogenesis of COPD[J]. *Respiratory research*, 2023, 24(1): 301.

本文引用格式:

蔡晓瑜, 高 枫, 黄 斌, 等. 表观遗传修饰调控铁死亡参与慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(8): 1206-1212. DOI: 10. 16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.015

CAI X Y, GAO F, HUANG B, et al. Progress in epigenetic modification of ferroptosis involved in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(8): 1206-1212. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.015