

## 脂质过氧化在免疫功能调节作用中的研究进展

陈新星<sup>1,2,3</sup>, 欧阳淑桦<sup>1,2,3</sup>, 栗原博<sup>1,2,3</sup>, 李怡芳<sup>1,2,3</sup>, 吴燕萍<sup>1,2,3\*</sup>, 何蓉蓉<sup>1,2,3</sup>

(1. 暨南大学, 广东省疾病易感性及中医药研发工程技术研究中心, 广东 广州 510632; 2. 暨南大学, 中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632; 3. 暨南大学, 广东省中药药效物质基础及创新药物研究重点实验室, 广东 广州 510632)

**摘要:** 机体的免疫功能在疾病的发生发展中具有不可忽视的作用。脂质过氧化物是细胞执行铁死亡的关键效应分子, 对各类免疫细胞的功能和存活起着关键作用, 并参与了多种疾病的病理进程。脂质过氧化与免疫细胞功能密切相关。免疫细胞中大量的脂质过氧化物累积, 可导致免疫细胞自身发生铁死亡, 直接影响免疫细胞功能; 非免疫细胞通过脂质过氧化介导细胞铁死亡并释放信号分子调控免疫细胞功能, 二者共同影响机体稳态。本文就脂质过氧化在免疫功能调节作用中的最新研究进展进行综述, 浅析脂质过氧化与免疫细胞之间的关系, 并为靶向干预细胞脂质过氧化与免疫治疗治疗疾病的潜在策略提供理论基础。

**关键词:** 脂质过氧化; 免疫细胞; 铁死亡; 免疫治疗

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)11-3230-12

## The role of lipid peroxidation in modulating immune function

CHEN Xin-xing<sup>1,2,3</sup>, OUYANG Shu-hua<sup>1,2,3</sup>, KURIHARA Hiroshi<sup>1,2,3</sup>, LI Yi-fang<sup>1,2,3</sup>,  
WU Yan-ping<sup>1,2,3\*</sup>, HE Rong-rong<sup>1,2,3</sup>

(1. Guangdong Engineering Research Center of Chinese Medicine and Disease Susceptibility, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 2. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 3. Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**Abstract:** The immune system plays a pivotal role in the pathogenesis and progression of diseases. Lipid peroxidation, as a key effector molecule in the execution of ferroptosis, exerts critical effects on the functionality and survival of various immune cells and is involved in the pathological processes of multiple diseases. There is accumulating evidence suggesting the presence of ferroptosis in immune cells as well. Lipid peroxidation is closely associated with immune cell function. Accumulation of lipid peroxidation products in immune cells can lead to ferroptosis, directly impacting immune cell function. Non-immune cells, through lipid peroxidation-mediated cell death, release signaling molecules that regulate immune cell function. They jointly influence the body's homeostasis. This article provides a comprehensive review of the latest research progress on the regulatory role of lipid peroxidation in immune function. It analyzes the relationship between lipid peroxidation and immune cells, and provides a theoretical foundation for potential strategies targeting cellular lipid peroxidation and immunotherapy in the treatment of diseases.

**Key words:** lipid peroxidation; immune cell; ferroptosis; immunotherapy

收稿日期: 2023-05-08; 修回日期: 2023-06-09.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174054); 广东省基础与应用基础研究基金 (2023B1515040016, 2020A151110388); 广东省珠江人才计划创新团队项目 (2017BT01Y036); 珠江学者计划项目 (GDUPS2019).

\*通讯作者 Tel: 86-20-85221559, E-mail: wuyanping@jnu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0592

免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、T细胞和B细胞)与疾病的预后密切相关。脂质过氧化是一种复杂的脂质代谢,异常的脂质过氧化被报道参与了癌症、神经退行性疾病、感染性疾病、动脉粥样硬化、心脏缺血再灌注损伤等多种疾病的病理过程<sup>[1,2]</sup>。目前研究已证明,由大量脂质过氧化驱动的细胞铁死亡是一种新型调节性细胞死亡方式<sup>[3]</sup>。脂质过氧化物特别是磷脂过氧化物是细胞执行铁死亡的关键效应分子<sup>[4]</sup>,并与多种免疫反应相关<sup>[5]</sup>。因此,免疫细胞与细胞脂质过氧化之间存在复杂且密切的关系。免疫细胞中大量的脂质过氧化物累积,导致免疫细胞自身发生铁死亡,直接影响免疫细胞功能;非免疫细胞通过脂质过氧化介导细胞铁死亡并释放信号分子调控免疫细胞功能,二者共同影响机体稳态。因此,本文将对脂质过氧化在免疫功能调节作用与免疫细胞之间的关系进行综述,期望为靶向干预细胞脂质过氧化与免疫疗法治疗疾病的潜在策略提供新思路。

### 1 免疫细胞脂质过氧化的发生机制

免疫细胞是机体免疫功能的主要承担者,免疫细胞脂质过氧化引起人们的密切关注。脂质过氧化由复杂的脂质代谢引起,历经起始、传播、终止3个阶段,涉及酶促和非酶促两个途径。脂质过氧化多发生在含有多不饱和脂肪酸的磷脂中,细胞内的多不饱和脂肪酸容易掺入到膜磷脂中作为脂质过氧化的起始底物。具体过程是多不饱和脂肪酸在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthase long chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)的催化下生成含有多不饱和脂肪酸的磷脂<sup>[6]</sup>。含有多不饱和脂肪酸的磷脂通过酶促反应[如花生四烯酸脂氧合酶15(arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15)或细胞色素P450氧化还原酶(cytochrome P450 oxidoreductase, POR)氧化反应]或非酶促氧化反应生成以碳为中心的自由基(L•); L•与氧气生成过氧自由基(LOO•), LOO•又攻击含有多不饱和脂肪酸的磷脂生成非自由基氢过氧化物(LOOH)和其他自由基等初级氧化产物;两个LOO•生成一个LOOH和氧气,氧气又被循环利用到该反应中<sup>[7]</sup>。此外,初级氧化产物经进一步氧化生成次级氧化物,次级氧化物又进一步氧化形成最终氧化产物[如4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4HNE)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、氧化修饰蛋白质的分解产物等]<sup>[8,9]</sup>。细胞脂质过氧化过程中细胞膜上磷脂过氧化物的累积,会影响细胞膜的完整性和流动性,使细胞膜发生破裂导致细胞发生铁死亡。

细胞脂质过氧化过程主要涉及氧化还原系统、氨

基酸代谢、铁代谢等多个途径。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是主要抗脂质过氧化和调控铁死亡的抗氧化酶,不同免疫细胞及其亚型对GPX4的需求存在差异性<sup>[10-14]</sup>。GPX4的活性中心是硒代半胱氨酸,GPX4催化还原型谷胱甘肽转化为氧化型的谷胱甘肽,将毒性的脂质氢过氧化物转化为无毒的脂质醇<sup>[15]</sup>,从而保护细胞膜免受损伤。GPX4执行功能需要System xc<sup>-</sup>系统转运半胱氨酸合成谷胱甘肽为其提供电子体<sup>[2]</sup>。通过间接或直接抑制GPX4诱导细胞脂质过氧化而发生铁死亡,可能表现的形态学特征为线粒体嵴消失、线粒体变小、膜密度增加等;生物化学特征为铁含量和活性氧增加、谷胱甘肽耗竭及磷脂过氧化物的累积。近期研究通过全基因组学和CRISPR/Cas9筛选技术发现,独立于GPX4抗氧化系统的FSP1/CoQ10轴<sup>[16,17]</sup>和GCH1/BH4轴<sup>[18]</sup>也是调控脂质过氧化的机制之一,然而免疫细胞通过这两个方式调控细胞脂质过氧化仍需进一步探索。铁代谢紊乱是巨噬细胞脂质过氧化物累积的重要原因,细胞内铁离子将电子转给胞内氧或通过芬顿反应活化过氧化氢生成羟基自由基,与脂质反应形成脂质过氧化物。一些免疫细胞摄取的脂肪酸和脂蛋白的水平较高<sup>[14,19]</sup>,更易发生脂质过氧化,并且其自身抗氧化能力不足难以阻止脂质过氧化物的累积,进一步导致细胞发生铁死亡。本课题组研究发现,无论细胞是通过哪种途径发生铁死亡,其最终的表现形式都与胞内脂质过氧化物累积有关<sup>[20]</sup>。此外,特异性水解磷脂sn-2酯键的钙非依赖性磷脂酶A2β(calcium-independent phospholipase A2beta, iPLA2β)的功能异常会加剧细胞中磷脂过氧化物的堆积<sup>[21]</sup>。由此可见,脂质过氧化物特别是磷脂过氧化物的累积可能是免疫细胞发生铁死亡的重要效应物质。

### 2 免疫细胞脂质过氧化介导疾病的发生发展

众所周知,机体的免疫系统对疾病的发生发展有着不可忽视的作用。机体的免疫细胞主要由先天性免疫细胞(巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、粒细胞等)和适应性免疫细胞(T细胞和B细胞)组成。免疫细胞就像驻扎在机体内的军队,通过免疫防御、免疫监视和免疫自稳三大功能破坏和排斥进入人体的外来有害物质,或清除自身所产生的损伤细胞和肿瘤细胞等,以维持人体的健康。一旦免疫细胞中的脂质过氧化物大量累积进而发生铁死亡,那么这支强大的军队将无法守护机体的健康。免疫细胞发生脂质过氧化后机体的免疫功能受损,导致疾病易感性增加,但是对自身免疫性疾病可能发挥着促进或抑制作用。

#### 2.1 先天免疫细胞脂质过氧化参与疾病进程 巨噬

细胞作为先天免疫系统中重要的组成成分,是抵抗疾病的第一道防线,具有强大的识别、吞噬和清除异物的功能。近年来的研究表明,巨噬细胞会发生脂质过氧化参与疾病的进展。值得关注的是,巨噬细胞在不同刺激下极化为M1促炎型巨噬细胞和M2抗炎型巨噬细胞,二者共同调控机体的炎症状况或疾病进展<sup>[22]</sup>。由于巨噬细胞内表达的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平不同,M1型和M2型巨噬细胞对脂质过氧化的敏感性存在差异(图1a)。与M2型巨噬细胞相比,M1型巨噬细胞表达更高水平的iNOS,iNOS产生的一氧化氮作用于15-脂氧合酶生成的脂质中间体,阻止脂质过氧化过程,因此M1型巨噬细胞对脂质过氧化及其介导的铁死亡具有更高的抵抗性<sup>[23]</sup>。有趣的是,高表达iNOS的M1型巨噬细胞易扩散并发挥远距离保护作用,防止对脂质过氧化敏感的其他细胞死亡<sup>[23]</sup>。然而,iNOS高表达会对顺铂诱导的肿瘤细胞的凋亡产生耐药性,促进肿瘤增殖和转移<sup>[24]</sup>。其次,在iNOS低表达的M2型巨噬细胞中,缺乏iNOS的独特抗氧化保护作用,脂质过氧化关键抗氧化因子GPX4对M2型巨噬细胞抵抗脂质过氧化的重要性不言而喻(图1a)。在寄生虫感染或炎症消退后期,GPX4缺陷小鼠的M2型巨噬细胞内大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积并发生铁死亡,然而极化为M1型巨噬细胞不易发生脂质过氧化,通过吞噬作用消除病原体<sup>[25]</sup>。iNOS表达受损会促进巨噬细胞中的铁积累,影响巨噬细胞的免疫功能,进而降低肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)和干扰素 $\gamma$ (interferon gamma, IFN- $\gamma$ )等细胞因子的产生,最后无法抑制细菌病原体<sup>[26]</sup>。此外,增加细胞抗氧化调节因子核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)、谷氨酸半胱氨酸连接酶、溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)的表达水平,可以保护脂多糖诱导的实验性急性肺损伤模型中的巨噬细胞免受脂质过氧化和铁死亡,从而发挥调节炎症、免疫反应和延缓肺损伤的作用<sup>[27]</sup>。以上相关研究提示,NRF2、iNOS和GPX4是巨噬细胞抵抗脂质过氧化进而发生铁死亡的关键效应因子。

巨噬细胞铁代谢功能和脂质过氧化水平密切相关。巨噬细胞吞噬红细胞后,降解血红蛋白而获得大量的铁离子,过量的铁离子进一步促进脂质过氧化而引起巨噬细胞铁死亡,导致巨噬细胞免疫活性受损,但是生理性的噬红细胞作用对巨噬细胞的功能没有太大的影响(图1a)。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、铁蛋白和转铁蛋白的有效表达对保护巨噬细

胞由噬红细胞作用引起的铁死亡尤其关键。对于轻度增强的噬红细胞作用,巨噬细胞通过增加HO-1的表达从血红素中释放铁离子,并将铁离子储存在铁蛋白中,从而保护其免受氧化损伤<sup>[28]</sup>。然而快速输入大量红细胞时,HO-1来不及响应迅速增强的噬红细胞作用,巨噬细胞内ROS和脂质过氧化水平及前列腺素-内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)表达增加,导致巨噬细胞铁死亡而数量骤减、吞噬功能损伤<sup>[29]</sup>。疟疾、免疫球蛋白G介导的溶血性输血反应、温型自身免疫性溶血性贫血、镰状细胞病或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症所致的噬红细胞作用增强诱导巨噬细胞铁死亡,引起机体免疫功能障碍,进而产生一个较坏的疾病预后。除了红细胞能够诱发铁过载外,在结核分枝杆菌感染期间结核分枝杆菌诱导铁蛋白发生自噬,铁水平升高促进脂质过氧化,促使巨噬细胞发生铁死亡<sup>[30]</sup>。此外,细胞内高水平的铁离子可诱导巨噬细胞产生TNF- $\alpha$ ,促进巨噬细胞向M1型极化,而导致组织炎症<sup>[31]</sup>。总而言之,不同分型巨噬细胞脂质过氧化的水平和抗氧化的能力具有一定的差异性。巨噬细胞发生大量脂质过氧化后驱动细胞铁死亡,显著影响了机体的促炎与抗炎稳态,免疫功能严重受损,使机体的第一道防线破防,加快相关疾病进程。

除了巨噬细胞外,中性粒细胞也是先天免疫系统的重要组成部分,通常优先被招募到病灶,通过吞噬作用、脱颗粒及释放中性粒细胞胞外诱捕网发挥其免疫功能。中性粒细胞脂质过氧化在自身免疫性疾病系统性红斑狼疮中已有报道<sup>[10]</sup>。系统性红斑狼疮患者血清中的自身抗体IgG和I型干扰素水平的长期升高,促进转录抑制剂cAMP响应性元素调节剂 $\alpha$ 与GPX4启动子结合,引起中性粒细胞大量脂质过氧化,随后刺激自身反应性B细胞和树突细胞形成一个正反馈回路,促进系统性红斑狼疮的病程发展(图1b)。然而,利用脂质过氧化诱导剂RSL3直接抑制小鼠中性粒细胞中GPX4的活性,增加铁蛋白自噬和线粒体ROS,诱导小鼠中性粒细胞脂质过氧化会缓解小鼠气道炎症<sup>[32]</sup>(图1b)。因此,中性粒细胞脂质过氧化与疾病之间并不是单一的促进或抑制的关系,深入了解中性粒细胞脂质过氧化与疾病背后的机制能够更好地为临床治疗提供依据。

**2.2 适应性免疫细胞脂质过氧化参与疾病进展** T细胞作为适应性免疫的重要组成部分,起源于骨髓并在胸腺中成熟。根据T细胞功能和表面标志不同可简单分为辅助T细胞、细胞毒T细胞、调节/抑制T细胞和记忆T细胞。已有相关研究表明,T细胞的活性和功能均受到脂质过氧化的调控。富含亚油酸饮食能诱导小

鼠产生大量的ROS和脂质过氧化物,使T细胞线粒体功能障碍并发生凋亡,进而影响T细胞的分化和抗肿瘤功能<sup>[33]</sup>。清道夫受体血小板糖蛋白4 (platelet glycoprotein 4, CD36) 是游离脂肪酸和氧化脂质的转运蛋白<sup>[34]</sup>, CD36介导肿瘤浸润CD8<sup>+</sup> T细胞吸收氧化型低密度脂蛋白,通过增加细胞的脂质过氧化物而促进铁死亡<sup>[19]</sup> (图1c)。因此, T细胞的抗氧化功能对细胞存活非常重要,尤其是GPX4的表达水平(图1c)。GPX4缺失的T细胞易发生脂质过氧化,难以维持正常的发育和生理功能。肿瘤浸润CD8<sup>+</sup> T细胞脂质过氧化是一种新颖的免疫抑制方式,进一步促进了肿瘤细胞的增殖和加快癌症进程, GPX4过表达后可恢复肿瘤浸润CD8<sup>+</sup> T细胞的抗肿瘤免疫功能<sup>[19]</sup>。此外, GPX4缺失的CD4<sup>+</sup> T细胞和CD8<sup>+</sup> T细胞发生脂质过氧化后,无法清除血液中的淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒颗粒,加速急性淋巴细胞脉络丛脑膜炎的发展<sup>[11]</sup>。然而, GPX4缺失对调节性T细胞的扩增和存活不产生影响<sup>[11]</sup>。研究显示,特异性敲除GPX4的调节性T细胞可增加促炎因子的产生,促进抗肿瘤免疫应答,从而抑制小鼠的肿瘤生长<sup>[12]</sup>。同时,调节性T细胞的脂质过氧化并不会引起明显的自身免疫反应<sup>[12]</sup>。由于GPX4是一种含硒蛋白,补充硒可增强T<sub>H1</sub>细胞中GPX4的表达,使T细胞免受脂质过氧化并提高体液免疫力<sup>[13]</sup>。以上研究提示,诱导不同类型T细胞脂质过氧化调节免疫功能具有不同的效果,研究者应谨慎对待T细胞脂质过氧化的治疗,避免产生相反的效果。

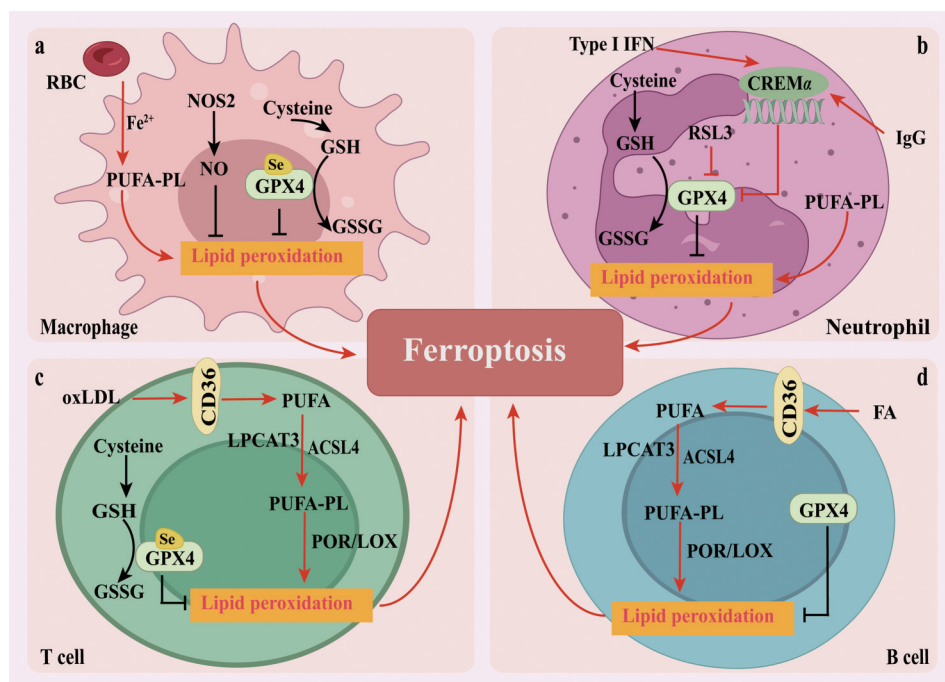
B细胞也是适应性免疫的重要组成部分,能够针对特定的抗原释放特异性抗体,是体内唯一能产生抗体的细胞。B细胞和T细胞一样,具有不同的亚型,包括B1细胞、B2细胞、边缘区B细胞(MZ)、滤泡B细胞和调节B细胞。研究表明, B细胞的不同亚型对脂质过氧化的敏感性不一致,滤泡B细胞与B1、MZ B细胞对GPX4介导的脂质过氧化敏感性存在明显差异<sup>[14]</sup> (图1d)。进一步研究发现, B1细胞和MZ B细胞具有相似的代谢需求,二者均表达比滤泡B细胞更高水平的脂肪酸转运蛋白CD36,因此二者吸收高水平的脂肪酸,更容易发生脂质过氧化而导致铁死亡(图1d)。正是由于不同代谢水平的差异性, GPX4缺陷对滤泡B细胞的发育、稳态维持、生发中心和抗体反应影响不大,却明显抑制B1细胞和MZ B细胞的发育、稳态维持,提示GPX4缺陷的小鼠B细胞可能无法产生正常的抗体反应抵御感染性微生物的入侵。然而, B细胞在生理状态下不会轻易发生脂质过氧化,只有在特定的刺激或诱导下才会发生脂质过氧化。当暴露苯环境中, B淋巴细胞通过调节二氢乳清酸脱氢酶和脂氧合酶12

的表达诱导脂质过氧化物和ROS的大量累积,从而导致B淋巴细胞铁死亡<sup>[35]</sup>。此时,血清中Fe<sup>2+</sup>的水平相对减少,铁蛋白和TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等炎症因子水平增加,表现出明显的炎症性贫血现象。此外,在一些B细胞病变的疾病中也发现了大量脂质过氧化的踪迹。B细胞在转化为永生淋巴母细胞样细胞系这一过程中,脂质过氧化水平逐渐提高,随之其对铁死亡也更加敏感<sup>[36]</sup>。由于EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染或者器官移植后B细胞迅速增殖为对铁死亡高度敏感的永生淋巴母细胞,引起淋巴组织增生性疾病等,可以考虑将细胞脂质过氧化作为临床治疗的一个新策略。

### 3 铁死亡细胞释放信号分子调控免疫细胞功能

细胞受损或死亡时会释放或在质膜的外表面暴露危险相关信号分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs),如高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)、腺嘌呤核苷三磷酸和钙网蛋白等。一些DAMPs被视为免疫系统的辅助或危险信号<sup>[37,38]</sup>,在免疫原性细胞死亡中发挥着至关重要的作用。最新研究发现,细胞大量脂质过氧化物累积介导的铁死亡是具有免疫原性的<sup>[39]</sup>。研究者在小鼠纤维肉瘤MCA205细胞中给予脂质过氧化物诱导剂RSL3作用不同时间后发现,作用RSL3短时间(1 h)的细胞与骨髓来源的树突细胞共孵育后诱导骨髓来源的树突细胞成熟,而作用RSL3长时间(24 h)的细胞可被巨噬细胞吞噬清除。进一步研究证实,早期由脂质过氧化物驱动的铁死亡细胞释放免疫原性细胞死亡的标志性DAMPs,即HMGB1和腺嘌呤核苷三磷酸;而晚期铁死亡细胞却无DAMPs的释放。由此可见,早期铁死亡是免疫原性细胞死亡;晚期铁死亡则是耐受性细胞死亡。

DAMPs介导的免疫原性,可以通过不同受体或信号通路发挥作用。免疫细胞上广泛表达的模式识别受体,如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和嘌呤能受体等可与DAMPs结合<sup>[40]</sup>,发挥促进炎症和激活免疫系统的作用<sup>[37,41]</sup> (图2)。在心脏移植手术后,心肌细胞大量脂质过氧化后释放出DAMPs,介导血管内皮细胞中的TLR4/TIR结构域衔接蛋白/I型干扰素信号通路将嗜中性粒细胞招募到受损的心肌中,引发心脏移植后的炎症级联反应<sup>[42]</sup>。除了上述通路外, DAMPs还可通过TLR4介导髓样分化因子88影响免疫细胞发挥作用。如HMGB1通过与树突细胞的TLR4/髓样分化因子88信号通路结合唤起垂死细胞的免疫原性,激活树突细胞并诱导其成熟引发免疫反应<sup>[43]</sup>。此外, HMGB1在脂质过氧化驱动的铁死亡细胞中以自噬依赖的方式被释放,并与晚期糖基化终产物特异性受体



**Figure 1** Overview of lipid peroxidation in immune cells. a: Lipid peroxidation in macrophage. Inhibition of Cyst(e)ine/GSH/GPX4 axis, erythrophagocytosis and ferritin autophagy-induced increase of iron storage promote lipid peroxidation mediated-ferroptosis in macrophages. M1 macrophages with high expression of iNOS resist lipid peroxidation and protect cells from ferroptosis. Lipid peroxidation is triggered by a large accumulation of ROS in glutathione peroxidase 4 (GPX4)-deficient M2 macrophage. Lipid peroxidation in macrophage influences the function of phagocytosis and polarization; b: Lipid peroxidation in neutrophil. High levels of autoantibodies IgG and type I interferons can promote cAMP-responsive element modulator alpha (CREM $\alpha$ ) transcriptional repressing the expression of GPX4, which trigger the lipid peroxidation of neutrophils, affect the function of neutrophils on inflammatory regulation and phagocytosis; c: Lipid peroxidation in T cell. The scavenger receptor CD36-mediated the uptake of oxLDL increases cellular lipid peroxidation and induces T cell ferroptosis; d: Lipid peroxidation in B cell. Lipid peroxidation can cause different responses in specific B cell subtypes. High expression of CD36 in B cell increases the uptake of PUFA, resulting in lipid peroxidation-mediated ferroptosis

(advanced glycosylation end product-specific receptor, AGER) 相结合, 介导巨噬细胞极化和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[44,45]</sup>。除了 HMGB1 外, 其他 DAMPs 也能调控免疫细胞功能。脂质过氧化产物 4HNE 是细胞发生氧化应激的标志物, 与炎症密切相关<sup>[46]</sup>。在健康人嗜中性粒细胞中, 4HNE 抑制嗜中性粒细胞的吞噬作用, 促进炎症发生<sup>[47]</sup>; 而在肺纤维化的发病过程中, 4HNE 将嗜中性粒细胞招募到肺部并增加炎症因子 IL-6 的水平促进炎症<sup>[48]</sup>, 进一步验证了 4HNE 是促进炎症发生的重要因素。脂质过氧化诱导的氧化损伤释放的另一种特殊的 DAMPs—8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHG) 是氧化 DNA 损伤的主要产物, 与 4HNE 一样在一定程度上诱导炎症。8-OHG 与配体环 GMP-AMP 合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, CGAS) 结合干扰素基因蛋白刺激因子 (stimulator of interferon genes, TMEM173, 也称为 STING) 通路介导巨噬细胞迁移和活化, 产生异常细胞因子, 尤其是 IL-6 和 iNOS<sup>[49]</sup>。此外, 铁死亡肿瘤细胞释放的 KRAS 蛋白

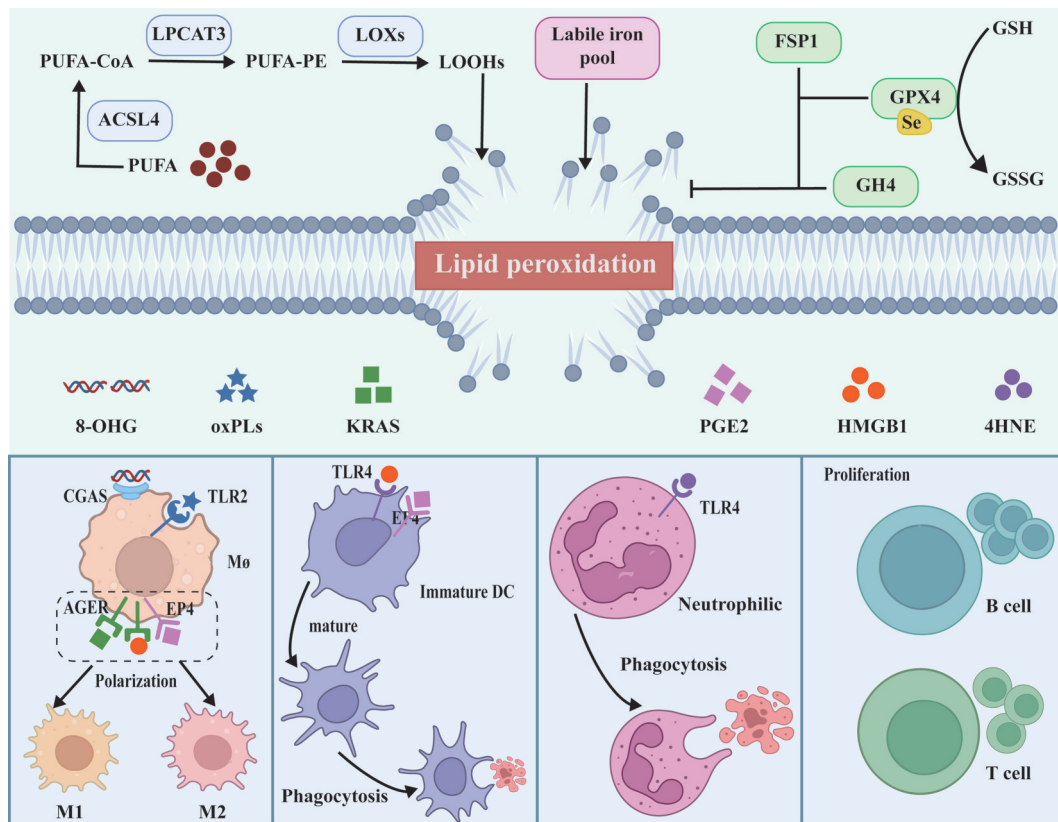
具有调控肿瘤微环境中巨噬细胞极化的作用。在胰腺导管癌中, 肿瘤细胞在氧化应激情况下释放出 KRAS<sup>G12D</sup>, 诱导巨噬细胞极化为 M2 型, 抑制抗肿瘤免疫反应从而促进肿瘤的发生, 加速胰腺导管癌患者的死亡<sup>[50]</sup>。同时, 发生脂质过氧化的肿瘤细胞高表达 PTGS2<sup>[51]</sup>, 释放大量的免疫抑制因子前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)。PGE<sub>2</sub> 不仅是一种炎症因子, 也是一种 DAMPs。研究表明, PGE<sub>2</sub> 通过 EP4 受体作用于树突细胞或通过其他受体亚型作用于 T 细胞, 诱导 Th1 分化和 Th17 细胞扩增<sup>[51]</sup>, 最终导致慢性炎症和自身免疫性疾病的加剧<sup>[52]</sup>; 同时也能通过 EP4 受体使巨噬细胞的表型从抗肿瘤 M1 型向促肿瘤 M2 型极化<sup>[53]</sup>。此外, PEG<sub>2</sub> 通过诱导骨髓来源抑制细胞 (MDSCs) 的分化抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化, 从而阻断适应性免疫反应<sup>[54]</sup>。

脂质过氧化过程中释放的信号分子对免疫细胞功能的调控不仅局限于普通免疫细胞, 还可介导神经系统中神经胶质细胞的功能。脂质过氧化过程产生的

DAMPs 通过免疫途径来激活神经胶质细胞, 产生 IL-1、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\alpha$ 、IL-10、IL-18 等炎症因子引起神经炎症<sup>[55-57]</sup>。长期处于病理条件下的神经胶质细胞会导致中枢神经系统的慢性神经炎症和神经元变性。另外, 脂质过氧化过程中激活的核因子  $\kappa$ B 信号通路和脂质过氧化损伤也很可能会促进神经炎症<sup>[58,59]</sup>。由此可见, 具有免疫原性的脂质过氧化细胞通过分泌 DAMPs 调控机体不同免疫细胞的功能 (图 2)。

除了上述常见的 DAMPs 外, 是否还有其他物质可作为新的 DAMPs 触发脂质过氧化细胞的免疫原性呢? 研究发现, 与野生型肿瘤细胞相比, 凋亡肿瘤细胞更易被巨噬细胞吞噬。该现象与凋亡肿瘤细胞表面富含氧化磷脂酰丝氨酸有关, 而氧化磷脂酰丝氨酸的水解则会损伤巨噬细胞的吞噬作用<sup>[60]</sup>。此外, 1-硬脂酰基-2-15-氢过氧 (Hp)-花生四烯酰基-*sn*-甘油-3-磷脂酰乙醇胺作为铁死亡肿瘤细胞表面上的关键“吃我”信号, 通过识别巨噬细胞上的 TLR2 蛋白介导吞噬作用, 从而

对铁死亡癌细胞进行有效地清除<sup>[61]</sup>。磷脂过氧化物、Hp-花生四烯酰基-磷脂酰乙醇胺和 Hp-肾上腺酰基-磷脂酰乙醇胺被鉴定为促铁死亡信号的标志物<sup>[21]</sup>。由此可见, 氧化磷脂 (oxidized phospholipids, oxPLs) 可能是一种新的 DAMPs。然而, iPLA2 $\beta$  能够优先水解氧化磷脂消除脂质过氧化, 被认为是调控磷脂过氧化物的关键靶标。在肿瘤细胞中, iPLA2 $\beta$  表达的抑制能够显著促进肿瘤细胞的脂质过氧化<sup>[62]</sup>。iPLA2 $\beta$  突变导致磷脂过氧化物的堆积, 增加神经元细胞铁死亡的敏感性, 促进帕金森病的发生发展<sup>[21]</sup>。iPLA2 $\beta$  还影响巨噬细胞的极化作用, iPLA2 $\beta$  的激活有利于巨噬细胞向 M1 型极化, 分泌促炎因子抑制免疫反应; 而 iPLA2 $\beta$  的缺失则有利于巨噬细胞向 M2 型极化, 分泌抗炎因子介导免疫反应<sup>[63]</sup>。综合以上文献猜测, iPLA2 $\beta$  是调节脂质过氧化发挥免疫原性作用的关键靶标, 其自身也具有调控免疫细胞功能的作用, 但背后的深入机制仍需进一步剖析。



**Figure 2** Lipid peroxidation dysregulates immune response through DAMPs. The cell with lipid peroxidation releases DAMPs, including HMGB1, KRAS<sup>G12D</sup>, 4HNE, 8-OHG. HMGB1 activates TLR4 signaling contributing to the activation and maturation of dendritic cell. Besides, HMGB1 and KRAS<sup>G12D</sup> interacting with advanced glycation end products (AGER) promote the M2 polarization of macrophage. 4HNE activates TLR4 signaling in neutrophil resulting in the inhibition of phagocytosis and increase inflammatory factor IL-6 release. The binding of 8-OHG and DNA sensor cyclic GMP-AMP (CGAS) activates the STING pathway, which promotes the activation, migration, and abnormal cytokines production of macrophage. Oxidized phospholipids (oxPLs) navigate phagocytosis by interacting with TLR2 on macrophage, indicates that oxPLs might be a potential DAMPs released from ferroptotic cells. DC: Dendritic cell; M $\phi$ : Macrophage; M1: Pro-inflammatory M1 macrophage; M2: Anti-inflammatory M2 macrophage

#### 4 免疫细胞介导细胞脂质过氧化

在通常的认知中,免疫细胞的主要功能就是产生免疫应答。然而,免疫细胞也通过诱导细胞脂质过氧化促进细胞死亡影响疾病的进程,如免疫细胞通过分泌细胞因子使肿瘤细胞发生脂质过氧化进而发生铁死亡。研究发现,中性粒细胞在胶质母细胞瘤中通过将含有髓过氧化物酶的颗粒转移到肿瘤细胞中,诱导肿瘤细胞发生铁依赖性的脂质过氧化,进而杀伤肿瘤细胞<sup>[64]</sup>。此外,中性粒细胞基因表达谱也能介导神经元细胞大量脂质过氧化。中性粒细胞中受损的过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 导致乳铁蛋白转录水平降低,乳铁蛋白不能正常转运铁离子,累积的铁加剧神经元细胞发生脂质过氧化<sup>[65]</sup>。研究表明,中性粒细胞诱导的细胞脂质过氧化在肿瘤中会导致肿瘤坏死和较低的生存率,而发生在神经元中将导致脑出血性卒中患者的神经功能障碍和运动功能障碍等。

除了先天免疫细胞能够介导细胞发生脂质过氧化,适应性免疫细胞也能够发挥这样的作用。在癌症治疗中,CD8<sup>+</sup> T细胞活化后能够增强周围肿瘤细胞对脂质氧化的敏感性。CD8<sup>+</sup> T细胞分泌的IFN- $\gamma$ 通过下调肿瘤细胞中溶质载体家族成员SLC3A2和SLC7A11的表达抑制肿瘤细胞对胱氨酸的摄取和上调肿瘤细胞ACSL4蛋白水平及抑制肿瘤细胞GPX4蛋白水平,诱导肿瘤细胞发生脂质过氧化进而发生铁死亡<sup>[66,67]</sup>。在胱氨酸和蛋氨酸缺乏症中发现,激活的B细胞中转录因子4介导的易位基因1可促进肝细胞脂质过氧化和铁死亡,而使用综合应激反应抑制剂能够缓解细胞死亡<sup>[68]</sup>。此外,免疫细胞也可介导免疫细胞发生脂质过氧化。巨噬细胞将丙酮酸激酶肌同工酶2激活的T淋巴细胞的细胞外囊泡吞噬后,巨噬细胞的铁积累和脂质过氧化水平增加,进而促进小鼠腹主动脉瘤的发展<sup>[69]</sup>。综上所述,免疫细胞能够通过特殊的方式诱导细胞脂质过氧化,在一定程度上促进疾病的进展,这和研究者之前所认知的免疫细胞的保护功能不相一致。但是由于目前关于这方面的研究仍较少,这也值得研究者后续对其进行关注和探讨。

#### 5 开发脂质过氧化调节剂与免疫治疗联合策略的发展潜力

大量研究表明,脂质氧化的发生或抑制都会导致病理性细胞死亡和恶性疾病<sup>[1,2,70]</sup>。因此,研究者可根据不同情况采用脂质过氧化诱导剂或抑制剂特异性地调控细胞脂质过氧化治疗疾病。根据不同的作用机制可将脂质过氧化诱导剂分为抑制Xc-系统(erastin)、抑制或降解GPX4型(RSL3、FIN56)、消耗辅酶Q10型(iFSP1)和诱导脂质过氧化型(青蒿素)等;常见的脂

质过氧化抑制剂主要是铁螯合剂(去铁胺、姜黄素)、抗氧化剂(ferrostatin-1、liproxstatin-1、维生素E)及脂氧合酶抑制剂(黄芩素、PD146176)等。通过调研发现,脂质过氧化与免疫系统之间的关系很微妙,二者之间存在双向调控,共同影响疾病的进程。免疫治疗是近年来比较新颖的临床治疗方案,通过靶向机体的免疫系统,人为地增强或抑制机体免疫力,从而达到治疗疾病的目的。因此,通过双重靶向脂质过氧化和免疫治疗很可能进一步提高临床治疗效果,也将为临床治疗带来新希望。在此,本文就肿瘤、神经退行性疾病、病毒感染性疾病和其他类型疾病总结和讨论脂质过氧化与免疫治疗相结合的作用。

**5.1 抗肿瘤** 肿瘤细胞常常通过自身代谢诱导T细胞功能障碍而逃避免疫细胞的监管和清除,靶向肿瘤细胞脂质过氧化提高免疫监管功能是近年来新颖的治疗方案。然而,在治疗肿瘤的过程中,由于脂质过氧化诱导剂的非特异性靶向作用,治疗肿瘤的同时也损伤了免疫细胞的功能,这使目前脂质过氧化诱导剂应用于临床肿瘤治疗中存在局限性。对此研究者提出,诱导肿瘤细胞脂质过氧化时应联合免疫疗法提高抗肿瘤疗效,尤其是将免疫检查点阻断剂与脂质过氧化诱导剂相结合受到广泛关注。研究表明,免疫检查点阻断剂PD-L1刺激CD8<sup>+</sup> T细胞产生IFN- $\gamma$ 抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运系统的活性,诱导肿瘤细胞脂质过氧化和发生铁死亡并增加T细胞抗肿瘤免疫功能<sup>[66]</sup>。三阴性乳腺癌的管腔雄激素受体亚型中氧化磷脂酰胆碱和谷胱甘肽代谢上调,而使用GPX4抑制剂联合抗PD-1阻断剂会增加肿瘤细胞脂质过氧化,同时募集更多的免疫细胞提高抗肿瘤免疫反应<sup>[71]</sup>。此外,放疗也能诱导肿瘤细胞脂质过氧化及铁死亡。放疗激活的ATM和免疫治疗激活的CD8<sup>+</sup> T细胞分泌的IFN- $\gamma$ 协同抑制SLC7A11的表达,抑制肿瘤细胞对胱氨酸的摄取,导致肿瘤细胞脂质过氧化而增强肿瘤细胞的铁死亡<sup>[72]</sup>。有趣的是,通常认知的粒细胞型髓源性抑制细胞(PMN-MDSCs)具有负向调节抗肿瘤免疫的功能。在免疫功能正常小鼠的肿瘤微环境中的PMN-MDSCs会自发脂质过氧化,并释放脂质介质导致T细胞功能障碍,而通过运用脂质过氧化阻断剂liproxstatin-1和抗PD-1则会抑制肿瘤的增长<sup>[73]</sup>。总之,在肿瘤微环境中除了癌细胞外,还有许多不同类型的免疫细胞,在采用靶向脂质氧化的方法治疗癌症过程中,如何平衡好不同类型细胞对脂质氧化的易感性是个严峻的考验。

**5.2 抗神经退行性疾病** 神经退行性疾病发病率的上升给社会带来沉重的负担,并且神经退行性疾病

的治疗策略仍然有限。越来越多的证据表明, 脂质过氧化在一定程度上参与神经退行性疾病进程, 如阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等<sup>[74-77]</sup>。研究发现, 5×FAD 小鼠脑中的溶血磷脂和铁水平高出正常小鼠, 而小鼠过表达 GPX4 后其 AD 样认知障碍和神经变性被明显改善, 这提示研究者 AD 发病过程中可能存在着脂质过氧化<sup>[75]</sup>。在本课题组的前期研究中已发现, 磷脂过氧化驱动的氧化损伤和铁死亡是神经退行性疾病行为障碍、神经炎症及神经元丢失的潜在机制, 是增加神经退行性疾病易感性的关键<sup>[78-80]</sup>。利用 PD 诱导剂 6-OHDA 和脂质过氧化诱导剂 sorafenib 构建脂质过氧化的 PD 易感模型, 结果发现脂质过氧化可加剧 PD 样行为障碍和 DA 神经元丢失, 给予氧化抑制剂 Trolox 后可缓解 PD 样症状<sup>[81]</sup>。以上结果提示, 磷脂过氧化可能是神经元铁死亡敏感性增加的一个关键因素和 PD 发病的潜在机制<sup>[82]</sup>。

慢性神经炎症在神经退行性疾病中发挥重要的作用<sup>[83,84]</sup>, 脂质过氧化可以通过介导神经炎症而促进神经退行性疾病的发展<sup>[55,85]</sup>。转录因子 NRF2 在脂质过氧化中发挥重要的作用, 通过上调胱氨酸/谷氨酸反向转运系统和恢复 GPX4 活性等保护细胞免受脂质过氧化, 抑制神经炎症和改善线粒体功能, 进一步延缓 AD 的发生<sup>[86]</sup>。因此, 通过靶向 NRF2 治疗神经炎症有助于改善神经退行性疾病。近期研究发现, 银杏的银杏内酯 B 通过激活 NRF2 来抑制 SAMP8 小鼠大脑中的脂质过氧化, 减少认知障碍和神经变性<sup>[87]</sup>; 同时, 在银杏内酯 B 的治疗下, 星形胶质细胞和小胶质细胞的激活均被抑制, 相关炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等水平降低, 神经炎症得到进一步缓解。脂质过氧化阻断剂 liproxstatin-1 被证明可以抑制血红素诱导的 HT22 细胞的脂质过氧化, 减少小胶质细胞的活化, 缓解蛛网膜下腔出血后的神经功能障碍和神经炎症<sup>[88]</sup>。以上结果提示, 神经退行性疾病中, 脂质过氧化与神经炎症往往同时存在, 治疗策略也应同时考虑减少脂质过氧化效应和神经炎症, 使用脂质过氧化抑制剂靶向神经炎症联合免疫调节剂或者具有抗炎作用的药物可以提高对神经退行性疾病的治疗效果。

**5.3 抗病毒** 研究表明, 脂质过氧化驱动的铁死亡可能是病毒感染期间细胞发生死亡的方式之一<sup>[89,90]</sup>。已有研究表明, 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 导致的 COVID-19 中存在脂质过氧化和随后的铁死亡<sup>[91-93]</sup>, 但尚不清楚是感染直接诱发的还是后续的并发症。SARS-CoV-2、人类免疫缺陷病毒 1 型和乙型肝炎病毒的复制均需要铁参与<sup>[94,95]</sup>, 过量的铁激活

芬顿反应并促进细胞脂质过氧化, 导致不良的预后。此外, 磷脂过氧化过程中的关键酶 ACSL4 通过膜磷脂重塑介导病毒的复制、组装和释放<sup>[96]</sup>。ACSL4 促进肠道病毒柯萨奇病毒 A6 和其他 RNA 病毒的复制, 并通过促进脂质过氧化诱导细胞铁死亡, 而使用脂质过氧化抑制剂 Fer-1 或 ACSL4 抑制剂 (罗格列酮、吡格列酮) 可抑制病毒复制和细胞脂质过氧化, 提高对肠道病毒的治疗。如前文所述, 特异性缺失 GPX4 的传统 T 细胞易发生脂质过氧化, 而使用维生素 E 可以抗 T 细胞脂质过氧化和提高细胞活力, 显著增加对急性淋巴脉络丛脑膜炎病毒的清除能力<sup>[11]</sup>。因此, 维生素 E 可能从抑制脂质过氧化和提高机体免疫力两个方面抵御急性淋巴脉络丛脑膜炎病毒的侵袭。

大量研究证实, 氧化应激增加 ROS 和磷脂过氧化物的生成, 促进细胞发生铁死亡。本课题组前期研究也发现, 应激通过机体神经-内分泌-免疫网络等细胞中的一系列氧化病理损伤而增加病毒易感性<sup>[97,98]</sup>。应激激素皮质酮促进自噬蛋白 LC3 介导免疫关键调控蛋白 PML 自噬性降解, 增加单纯 I 型疱疹病毒对神经系统的损伤<sup>[99]</sup>。应激也抑制了线粒体抗病毒天然免疫通路, 通过激活 NF- $\kappa$ B 通路和炎症小体使机体对病毒激活的易感性增加<sup>[100]</sup>。以上研究结果提示, 应激通过磷脂过氧化或损伤抗病毒信号通路影响机体的免疫功能。因此, 采用脂质过氧化抑制剂减少脂质过氧化物、破坏病毒的复制和减少免疫细胞的损伤, 同时联用免疫调节剂来增加机体的免疫力很可能在一定程度上降低感染性疾病的易感性。

**5.4 抗其他类型疾病** 脂质过氧化已被证明参与动脉粥样硬化、缺血性或创伤性脑损伤和心血管相关疾病进展中<sup>[101-104]</sup>。脂质过氧化、铁超载和斑块内出血是晚期动脉粥样硬化的标志, 巨噬细胞摄取氧化修饰的低密度脂蛋白促进脂质过氧化进而形成泡沫细胞, 加速动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[105,106]</sup>。动脉粥样硬化晚期的铁超载可能促进 M2 抗炎型巨噬细胞脂质过氧化, 此时更多的巨噬细胞极化为 M1 促炎型巨噬细胞, 促进炎症反应<sup>[107]</sup>。研究表明, 运用脂质过氧化阻断剂 liproxstatin-1 可以减轻 VFEpoR 小鼠的脂质过氧化水平, 使巨噬细胞免受铁死亡, 进而阻碍动脉粥样硬化的发展<sup>[108]</sup>。然而, 在血液系统中, 往往是免疫细胞和内皮细胞相互作用进一步诱导血液系统性疾病。高同型半胱氨酸诱导 B 细胞产生致病性抗  $\beta$ 2 糖蛋白 1 从而介导肾脏脂质过氧化、脂肪酸和铁的积累, 导致肾小球内皮细胞铁死亡而加重高血压肾损伤<sup>[109]</sup>。此外, 前面提到的在苯环境中, B 细胞发生脂质过氧化而引起炎症性贫血, 均提示研究者可以通过靶向细胞脂质过氧化

治疗血液系统疾病<sup>[35]</sup>。

## 6 展望

综上所述,探究脂质过氧化与免疫系统之间的关系已经成为近年来的热点。目前已知,脂质过氧化产生的反应性醛类产物能够与蛋白质形成氧化特异性表位,以一种半抗原的形式被免疫系统识别。此外,免疫细胞通过分泌某种物质或者改变基因表达谱介导其他细胞发生脂质过氧化,脂质过氧化驱动铁死亡从而影响疾病的进程或损伤免疫应答。脂质过氧化驱动的垂死或死亡细胞释放出的DAMPs是早期铁死亡细胞具有免疫原性的重要因素,但其中是否还存在具有免疫原性的其他代谢产物或者细胞因子等值得研究者探讨和挖掘。

不同免疫细胞亚群对脂质过氧化的敏感性具有较大的差异性,对脂质过氧化关键通路和脂质过氧化调节剂的深入研究可有助于揭开脂质过氧化调控免疫细胞功能的复杂机制。目前,脂质过氧化在肿瘤免疫治疗方面有很大的进展,通过靶向脂质过氧化发挥抗肿瘤免疫,很大程度提高了肿瘤治疗的效果。然而,脂质过氧化和免疫结合治疗方式不仅仅只是与肿瘤相关,和其他疾病如神经变性、器官损伤等均有密切的关系。在非癌症疾病中,通过调节细胞脂质过氧化与免疫治疗双管齐下是否具有更好的疗效,暂时还没有确切的答案。因此,还需要更多的研究来确定免疫细胞中脂质过氧化分子机制以及脂质过氧化如何调节免疫系统与疾病之间的关系,如何扬长避短发挥脂质过氧化在免疫治疗中的作用还需要进一步探索。众所周知,中医药在调节免疫功能方面具有得天独厚的优势,目前也发现许多中药成分具有调控脂质过氧化的功能,如青蒿素、姜黄素、黄芩素等。运用中医药理论指导中药调控脂质过氧化和免疫功能是未来治疗疾病的新策略,将使中医药迈向更宽阔的舞台。

**作者贡献:** 陈新星完成文献的查阅和整理、起草文稿;吴燕萍完善内容和修改稿件;欧阳淑桦和栗原博提供了改进建议;吴燕萍、何蓉蓉和李怡芳为文章提供指导和思路。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171: 273-285.
- [2] Ge C, Zhang S, Mu H, et al. Emerging mechanisms and disease implications of ferroptosis: potential applications of natural products [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 774957.
- [3] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149: 1060-1072.
- [4] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPX4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185.
- [5] Weismann D, Binder CJ. The innate immune response to products of phospholipid peroxidation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818: 2465-2475.
- [6] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic peptides navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 81-90.
- [7] Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis [J]. *Chem Rev*, 2011, 111: 5944-5972.
- [8] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 266-282.
- [9] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438.
- [10] Li P, Jiang M, Li K, et al. Glutathione peroxidase 4-regulated neutrophil ferroptosis induces systemic autoimmunity [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22: 1107-1117.
- [11] 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: 555-568.
- [12] 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: 109235.
- [13] Yao Y, Chen Z, Zhang H, et al. Selenium-GPX4 axis protects follicular helper T cells from ferroptosis [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22: 1127-1139.
- [14] Muri J, Thut H, Bornkamm GW, et al. B1 and marginal zone B cells but not follicular B2 cells require GPX4 to prevent lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Cell Rep*, 2019, 29: 2731-2744.e4.
- [15] Yang WS, Sriramaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156: 317-331.
- [16] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575: 688-692.
- [17] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575: 693-698.
- [18] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6: 41-53.
- [19] Xu S, Chaudhary O, Rodríguez-Morales P, et al. Uptake of

- oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8<sup>+</sup> T cells in tumors [J]. *Immunity*, 2021, 54: 1561-1577.e7.
- [20] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. *Mol Cell*, 2022, 82: 2215-2227.
- [21] Sun WY, Tyurin VA, Mikulska-Ruminska K, et al. Phospholipase IPLA(2) $\beta$  averts ferroptosis by eliminating a redox lipid death signal [J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17: 465-476.
- [22] Murray PJ. Macrophage polarization [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 541-566.
- [23] Kapralov AA, Yang Q, Dar HH, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 278-290.
- [24] Perrotta C, Cervia D, Di Renzo I, et al. Nitric oxide generated by tumor-associated macrophages is responsible for cancer resistance to cisplatin and correlated with syntaxin 4 and acid sphingomyelinase inhibition [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1186.
- [25] Piattini F, Matsushita M, Muri J, et al. Differential sensitivity of inflammatory macrophages and alternatively activated macrophages to ferroptosis [J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51: 2417-2429.
- [26] Nairz M, Schleicher U, Schroll A, et al. Nitric oxide-mediated regulation of ferroportin-1 controls macrophage iron homeostasis and immune function in salmonella infection [J]. *J Exp Med*, 2013, 210: 855-873.
- [27] He R, Liu B, Xiong R, et al. Itaconate inhibits ferroptosis of macrophage *via* NRF2 pathways against sepsis-induced acute lung injury [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 43.
- [28] Recalcati S, Cairo G. Macrophages and iron: a special relationship [J]. *Biomedicines*, 2021, 9: 1585.
- [29] Youssef LA, Rebbaa A, Pampou S, et al. Increased erythrophagocytosis induces ferroptosis in red pulp macrophages in a mouse model of transfusion [J]. *Blood*, 2018, 131: 2581-2593.
- [30] 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: 556-570.
- [31] Recalcati S, Locati M, Gammella E, et al. Iron levels in polarized macrophages: regulation of immunity and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11: 883-889.
- [32] Chen HX. Inducing Ferroptosis-like Cell Death of Neutrophils Alleviates Airway Inflammation (诱导中性粒细胞非经典铁死亡缓解气道炎症的作用及机制研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2020.
- [33] Jin R, Hao J, Yi Y, et al. Dietary fats high in linoleic acids impair antitumor T-cell responses by inducing E-FABP-mediated mitochondrial dysfunction [J]. *Cancer Res*, 2021, 81: 5296-5310.
- [34] Abumrad N, Harmon C, Ibrahim A. Membrane transport of long-chain fatty acids: evidence for a facilitated process [J]. *J Lipid Res*, 1998, 39: 2309-2318.
- [35] Zhang W, Wang J, Liu Z, et al. Iron-dependent ferroptosis participated in benzene-induced anemia of inflammation through IRP1-DHODH-ALOX12 axis [J]. *Free Radical Biol Med*, 2022, 193: 122-133.
- [36] Burton EM, Voyer J, Gewurz BE. Epstein-barr virus latency programs dynamically sensitize B cells to ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119: e2118300119.
- [37] Tang D, Kang R, Coyne CB, et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity [J]. *Immunol Rev*, 2012, 249: 158-175.
- [38] Demuyneck R, Efimova I, Naessens F, et al. Immunogenic ferroptosis and where to find it? [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9: e003430.
- [39] Efimova I, Catanzaro E, Van Der Meeren L, et al. Vaccination with early ferroptotic cancer cells induces efficient antitumor immunity [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e001369.
- [40] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. *Nature*, 1997, 388: 394-397.
- [41] Zindl J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 493-518.
- [42] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/TRIF signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129: 2293-2304.
- [43] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Nat Med*, 2007, 13: 1050-1059.
- [44] Wen Q, Liu J, Kang R, et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510: 278-283.
- [45] Fan H, Tang HB, Chen Z, et al. Inhibiting HMGB1-rage axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 295.
- [46] Wang Y, Wang W, Yang H, et al. Intraperitoneal injection of 4-hydroxynonenal (4-HNE), a lipid peroxidation product, exacerbates colonic inflammation through activation of toll-like receptor 4 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 237-242.
- [47] Chacko BK, Wall SB, Kramer PA, et al. Pleiotropic effects of 4-hydroxynonenal on oxidative burst and phagocytosis in neutrophils [J]. *Redox Biol*, 2016, 9: 57-66.
- [48] Ansari SA, Keshava S, Pendurthi UR, et al. Oxidative stress product, 4-hydroxy-2-nonenal, induces the release of tissue factor-positive microvesicles from perivascular cells into circulation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41: 250-265.
- [49] Dai E, Han L, Liu J, et al. Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA sensor pathway [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 6339.
- [50] 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: 2069-2083.
- [51] Ma X, Aoki T, Narumiya S. Prostaglandin E<sub>2</sub>-EP4 signaling persistently amplifies CD40-mediated induction of IL-23 p19 expression through canonical and non-canonical NF- $\kappa$ B pathways [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13: 240-250.
- [52] Tsuge K, Inazumi T, Shimamoto A, et al. Molecular mechanisms underlying prostaglandin E<sub>2</sub>-exacerbated inflammation and immune diseases [J]. *Int Immunol*, 2019, 31: 597-606.
- [53] Wang X, Yao B, Wang Y, et al. Macrophage cyclooxygenase-2 protects against development of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2017, 66: 494-504.
- [54] Sinha P, Clements VK, Fulton AM, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 4507-4513.
- [55] Cheng Y, Song Y, Chen H, et al. Ferroptosis mediated by lipid reactive oxygen species: a possible causal link of neuroinflammation to neurological disorders [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5005136.
- [56] Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in toll-like receptor-mediated neuronal injury [J]. *Glia*, 2010, 58: 253-263.
- [57] Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells [J]. *Glia*, 2019, 67: 1017-1035.
- [58] Singh SS, Rai SN, Birla H, et al. NF- $\kappa$ B-mediated neuroinflammation in Parkinson's disease and potential therapeutic effect of polyphenols [J]. *Neurotoxic Res*, 2020, 37: 491-507.
- [59] Hua KF, Chou JC, Ka SM, et al. Cyclooxygenase-2 regulates NLRP3 inflammasome-derived IL-1 $\beta$  production [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230: 863-874.
- [60] Tyurin VA, Balasubramanian K, Winnica D, et al. Oxidatively modified phosphatidylserines on the surface of apoptotic cells are essential phagocytic 'eat-me' signals: cleavage and inhibition of phagocytosis by LP-PLA2 [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 825-835.
- [61] Luo X, Gong HB, Gao HY, et al. Oxygenated phosphatidylethanolamine navigates phagocytosis of ferroptotic cells by interacting with TLR2 [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1971-1989.
- [62] Chen D, Chu B, Yang X, et al. IPLA2 $\beta$ -mediated lipid detoxification controls p53-driven ferroptosis independent of GPX4 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 3644.
- [63] White TD, Almutairi A, Tusing YG, et al. The impact of the Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A(2) $\beta$  (IPLA(2) $\beta$ ) on immune cells [J]. *Biomolecules*, 2021, 11: 577.
- [64] Yee PP, Wei Y, Kim SY, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 5424.
- [65] Xiao Z, Shen D, Lan T, et al. Reduction of lactoferrin aggravates neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhagic stroke in hyperglycemic mice [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102256.
- [66] Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8<sup>+</sup> T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569: 270-274.
- [67] Kong R, Wang N, Han W, et al. IFN $\gamma$ -mediated repression of system xc(-) drives vulnerability to induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110: 301-314.
- [68] Cho JJ, Kim D, Kim EO, et al. Cystine and methionine deficiency promotes ferroptosis by inducing B-cell translocation gene 1 [J]. *Antioxidants*, 2021, 10: 1543.
- [69] Dang G, Li T, Yang D, et al. T lymphocyte-derived extracellular vesicles aggravate abdominal aortic aneurysm by promoting macrophage lipid peroxidation and migration *via* pyruvate kinase muscle isozyme 2 [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102257.
- [70] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31: 107-125.
- [71] Yang F, Xiao Y, Ding JH, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy [J]. *Cell Metab*, 2023, 35: 84-100.e8.
- [72] Lang X, Green MD, Wang W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis *via* synergistic repression of SLC7A11 [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9: 1673-1685.
- [73] Kim R, Hashimoto A, Markosyan N, et al. Ferroptosis of tumour neutrophils causes immune suppression in cancer [J]. *Nature*, 2022, 612: 338-346.
- [74] Ayton S, Portbury S, Kalinowski P, et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: a large cohort study and theoretical significance [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17: 1244-1256.
- [75] Chen L, Dar NJ, Na R, et al. Enhanced defense against ferroptosis ameliorates cognitive impairment and reduces neurodegeneration in 5 $\times$ FAD mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 1-12.
- [76] Bao WD, Pang P, Zhou XT, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1548-1562.
- [77] Ryan SK, Zelic M, Han Y, et al. Microglia ferroptosis is regulated by SEC24B and contributes to neurodegeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 12-26.
- [78] Lin XM, Sun WY, Duan WJ, et al. Phospholipid peroxidation: a key factor in "susceptibility" to neurodegenerative diseases [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 2154-2163.
- [79] Sun J, Lin XM, Lu DH, et al. Midbrain dopamine oxidation links ubiquitination of glutathione peroxidase 4 to ferroptosis of dopaminergic neurons [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133: e165228.
- [80] Wang M, Kurihara H, Li YF, et al. Phospholipid remodeling and Parkinson's disease [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57:

- 1557-1564.
- [81] Jiang YN, Guo YZ, Lu DH, et al. Tianma gouteng granules decreases the susceptibility of Parkinson's disease by inhibiting ALOX15-mediated lipid peroxidation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112824.
- [82] Duan WJ, Li YF, Kurihara H, et al. New discussion on the pathological mechanism of Parkinson's disease: oxidative death of dopaminergic neurons-ferroptosis and oxytosis [J]. *World Sci Technol Modern Tradit Chin Med Mater Med (世界科学技术-中医药现代化)*, 2018, 20: 823-833.
- [83] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 719-732.
- [84] Tang JJ, Huang LF, Deng JL, et al. Cognitive enhancement and neuroprotective effects of OABL, a sesquiterpene lactone in 5×FAD Alzheimer's disease mice model [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102229.
- [85] Ko CJ, Gao SL, Lin TK, et al. Ferroptosis as a major factor and therapeutic target for neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Biomedicines*, 2021, 9: 1679.
- [86] Qu Z, Sun J, Zhang W, et al. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 87-102.
- [87] Shao L, Dong C, Geng D, et al. Ginkgolide B protects against cognitive impairment in senescence-accelerated p8 mice by mitigating oxidative stress, inflammation and ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 572: 7-14.
- [88] Cao Y, Li Y, He C, et al. Selective ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 attenuates neurological deficits and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37: 535-549.
- [89] Wang MP, Joshua B, Jin NY, et al. Ferroptosis in viral infection: the unexplored possibility [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 1905-1915.
- [90] Xu XQ, Xu T, Ji W, et al. Herpes simplex virus 1-induced ferroptosis contributes to viral encephalitis [J]. *mBio*, 2023, 14: e0237022.
- [91] Jankauskas SS, Kansakar U, Sardu C, et al. COVID-19 causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells [J]. *Antioxidants*, 2023, 12: 326.
- [92] Nuskiewicz J, Sutkowy P, Wróblewski M, et al. Links between vitamin K, ferroptosis and SARS-COV-2 infection [J]. *Antioxidants*, 2023, 12: 733.
- [93] Han Y, Zhu J, Yang L, et al. SARS-COV-2 infection induces ferroptosis of sinoatrial node pacemaker cells [J]. *Circ Res*, 2022, 130: 963-977.
- [94] Georgiou NA, Van Der Bruggen T, Oudshoorn M, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in human mononuclear blood cells by the iron chelators deferoxamine, deferiprone, and bleomycin [J]. *J Infect Dis*, 2000, 181: 484-490.
- [95] Chen Y, Xu Y, Zhang K, et al. Ferroptosis in COVID-19-related liver injury: a potential mechanism and therapeutic target [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 922511.
- [96] Kung YA, Chiang HJ, Li ML, et al. Acyl-coenzyme a synthetase long-chain family member 4 is involved in viral replication organelle formation and facilitates virus replication *via* ferroptosis [J]. *mBio*, 2022, 13: e0271721.
- [97] Zhu SR, Luo X, Li YF, et al. Emotional stress-induced Shanghuo syndrome increases disease susceptibility [J]. *Chin J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2018, 43: 1529-1535.
- [98] Luo Z, Yan C, Li YF, et al. The latent infection of HSV-1 and stress-induced reactivation [J]. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2017, 33: 1185-1190.
- [99] Li W, Luo Z, Yan CY, et al. Autophagic degradation of PML promotes susceptibility to HSV-1 by stress-induced corticosterone [J]. *Theranostics*, 2020, 10: 9032-9049.
- [100] Luo Z, Liu LF, Jiang YN, et al. Novel insights into stress-induced susceptibility to influenza: corticosterone impacts interferon- $\beta$  responses by MFN2-mediated ubiquitin degradation of MAVS [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 202.
- [101] Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance [J]. *Am J Clin Nutr*, 1993, 57: 715S-724S; discussion 724S-725S.
- [102] Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid peroxidation products in human health and disease 2016 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2163285.
- [103] Zhong S, Li L, Shen X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 144: 266-278.
- [104] Chen Z, Jiang J, Fu N, et al. Targetting ferroptosis for blood cell-related diseases [J]. *J Drug Target*, 2022, 30: 244-258.
- [105] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. *J Mol Med*, 2017, 95: 1153-1165.
- [106] Lin L, Zhang MX, Zhang L, et al. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 809955.
- [107] Ouyang S, You J, Zhi C, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 782.
- [108] Liu W, Östberg N, Yalcinkaya M, et al. Erythroid lineage *Jak2V617F* expression promotes atherosclerosis through erythrophagocytosis and macrophage ferroptosis [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132: e155724.
- [109] Du X, Ma X, Tan Y, et al. B cell-derived anti-beta 2 glycoprotein I antibody mediates hyperhomocysteinemia-aggravated hypertensive glomerular lesions by triggering ferroptosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 103.