

网络出版时间： 网络出版地址：

◇ 综 述 ◇

铁死亡与肠道疾病的研究进展

王晓鸽^{1,2}, 李泽伦², 康丽杰², 马世博², 崔凯歌², 许二平²

(¹ 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆病科, 郑州 450000;

² 河南中医药大学, 河南省仲景方药现代研究重点实验室, 郑州 450046)

摘要 铁死亡是 2012 年发现的一种新的、非凋亡形式的细胞死亡模式, 备受人们关注。铁死亡参与了结直肠癌, 肠道缺血再灌注损伤、功能性胃肠病和炎症性肠病等多种肠道疾病的发生和发展, 涉及炎症、免疫、肠上皮功能障碍等多种病理机制, 现通过对近年来肠道疾病铁死亡相关机制的研究文献进行归纳及总结, 探索铁死亡在不同的肠道疾病中发挥的角色和作用。

关键词 结直肠癌; 肠道缺血再灌注损伤; 功能性胃肠病; 炎症性肠病; 铁死亡; 作用机制

中图分类号 R 574

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492 (2025) 08 - 1554 - 06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2025.08.027

肠道是人体消化、吸收营养物质及排泄代谢废物的重要器官, 具有非常强大的免疫及神经调节功能。肠道上皮细胞和肠道微生物、免疫系统是维持肠道功能平衡稳态的三大关键要素^[1]。其中肠上皮细胞由紧密相连的单层柱状上皮细胞构成, 是肠黏膜抵御外环境和微生物攻击的第一道防御屏障^[2], 此外, 肠道免疫系统通过模式识别受体与微生物代谢产物的动态互作, 持续优化菌群结构并强化上皮屏障功能^[1]。近年研究^[3]揭示, 程序性细胞死亡的精密调控对肠道稳态维持具有决定性意义。除经典凋亡途径外, 自噬、焦亡、铁死亡等程序性和非程序性细胞死亡机制通过差异化的分子机制参与上皮更新和免疫调节。这些死亡通路发生时空失调时, 可引发肠屏障完整性破坏、异常免疫激活及微生

物移位, 导致病理状态下的肠道急性和慢性炎症损伤状态, 甚至发生“炎-癌”转化^[4]。

铁死亡 (Ferroptosis) 是 2012 年发现的一种铁依赖性的、脂质过氧化和质膜损伤共同诱发的促炎性的细胞死亡方式^[5]。与细胞内脂质活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过量蓄积, 降解失调有关^[6-7]。发生铁死亡的细胞在形态上与其它细胞死亡形式不同, 主要表现为线粒体体积变小, 双层膜的密度增高, 嵴减少、消失等特征^[8]。铁死亡的本质是细胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 被耗尽, 或谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失活, 不能够通过催化谷胱甘肽还原酶来清除细胞内的脂质过氧化物, 使脂质过氧化物在细胞内大量蓄积, 诱导细胞出现铁死亡^[9]。脂质 ROS 清除剂 GPX4 的降低和前列腺素内过氧化物合酶 2 (Prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2) 的 mRNA 水平升高是铁死亡的关键特征^[10]。研究^[11-14]显示肠道黏膜屏障的破坏与铁死亡密切相关, 铁死亡参与了肠道多种疾病的发生和发展, 可导致结直肠癌、功能性胃肠病、

2025 - 03 - 07 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82104776)

作者简介: 王晓鸽, 女, 副主任医师, 硕士生导师;

许二平, 男, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: xuerp-ing1228@163.com

blastocyst transfer cycles.

Key words endometriosis; preimplantation genetic testing; euploid; frozen-thawed blastocyst transfer; clinical pregnancy rate; live birth rate

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82071613); Major Science and Technology Project of Anhui Province (No. 202003a07020012); Industry-University-Research Innovation Fund in Colleges and Universities of China (No. 2023HT055); Science and Technology Project of Yan'an (No. 2022SLSFGG-047)

Corresponding author Zhou Ping, E-mail: zhoup_325@aliyun.com

肠道缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 和炎症性肠病模型中肠黏膜细胞的死亡。该文献就近年来铁死亡在不同肠道疾病中的研究进展做一综述。

1 IRI 与铁死亡

IRI 是发生于肠道组织的再灌注损伤,再灌注初期随着血流的恢复导致大量线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 释放,引发肠上皮细胞氧化损伤、死亡,肠黏膜屏障受损,促进炎症因子释放及细菌易位^[15]。同时在多种病理因素的共同作用下,可导致多脏器功能障碍等并发症,严重威胁患者健康。研究^[16]表明,细胞内脂质活性氧积累是铁死亡参与肠缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤的关键机制。

Deng et al^[16] 在小鼠肠 I/R 体内模型和小肠类器官缺氧再复氧 (hypoxia-reoxygenation, H/R) 体外模型中发现肠 I/R 导致肠上皮细胞广泛的铁死亡,诱发肠道菌群紊乱和代谢产物变化,肠道菌群代谢产物辣椒素酯 (capsiate) 可通过激活辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 来促进 GPX4 的表达,进而抑制 I/R 诱导的铁死亡,缓解肠道损伤。Li et al^[12] 研究发现 Acyl-CoA 合成酶长链家族成员 4 (Acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 是调节脂质组成的关键酶,可促进铁死亡的发生,特殊蛋白 1 (stable protein one, Sp1) 是促进 ACSL4 表达的关键转录因子,可通过促进细胞铁死亡,引起肠 I/R 中的肠损伤,使用罗格列酮和 siRNA 在体内和体外实验中抑制缺血/缺氧诱导的 ACSL4 激活,在再灌注前抑制 ACSL4 可防止铁死亡和细胞死亡。

Li et al^[12] 还证实过表达 GPX4 可抑制肠道 I/R 引起的铁死亡,另有研究^[17] 表明肠道 I/R 铁死亡早期可以在一定程度上激活免疫系统,同时肠 I/R 损伤后存在许多与铁死亡和免疫相关的差异表达基因 (HSPA5、GDF15、TNFAIP3、HMOX1、CXCL2 和 IL-6),这些差异表达基因可能是潜在的治疗靶点,提示铁死亡与肠 I/R 损伤后免疫细胞浸润,免疫系统激活密切相关。Feng et al^[18] 研究表明血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 过度激活介导的铁从血红素释放和随后产生的羟基自由基脂质过氧化是导致肠道 I/R 铁死亡的原因。以上均提示铁死亡与肠道 I/R 的发生密切相关,抑制 I/R 诱导的铁死亡,可以缓解肠道损伤,为肠 I/R 的临床治疗提供思路。

2 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 与铁死亡

IBD 是由遗传易感宿主所处环境因素 (如饮食) 之间的复杂相互作用引起的慢性特发性肠道炎症性疾病^[19]。ω-6 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs)、花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 食物的摄入与体内脂质代谢的异常增加了 IBD 的发生风险^[20]。从分子机制角度分析,PUFAs 比饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸更易发生脂质过氧化作用,脂质过氧化作用 (lipid peroxidation, LPO) 是指多不饱和脂肪酸和脂质的氧化变质,在 PUFAs 相关的磷脂中,含有 AA 的磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 是通过脂质过氧化作用促使细胞发生铁死亡的关键磷脂,因此脂质过氧化被称为是铁死亡的直接杀手^[21]。

在 IBD 的病理进程中,免疫细胞的异常激活也与铁死亡通路存在显著关联。巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞在炎症部位大量浸润,释放出大量的 ROS 和促炎细胞因子。这些 ROS 不仅直接损伤肠上皮细胞,还通过诱导脂质过氧化作用,驱动铁死亡进程。其中,中性粒细胞释放的髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 可以催化产生大量的 ROS,促使脂质过氧化反应的发生,进而导致肠上皮细胞铁死亡^[13]。

研究^[22] 发现克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 中的小肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 表现出 GPX4 活性受损以及 LPO 的迹象,提示 GPX4 是肠道铁死亡发生的保护性因素,GPX4 可以通过抑制 PUFAs 特别是 AA 触发 IECs 的细胞因子反应,从而抑制脂质过氧化 (LPO) 和铁死亡。

Horniblow et al^[23] 研究发现 IBD 患者结肠内游离铁的毒性作用也对疾病的进展及预后有着重要影响。健康人从饮食中摄取的铁在小肠内被吸收,然而,当饮食摄入超过营养需求时,如摄入过多含铁食物比如红肉^[24],多余的未吸收的铁就会进入结肠,结肠内游离铁通过多种机制促进疾病的发生和进展,包括 ROS 的产生和随后的 DNA 损伤和/或脂质过氧化,从而加重结肠炎症及肠道菌群的紊乱^[25-26]。而通过铁螯合去除铁离子可以逆转这些有害影响^[27-28]。此外,过量的膳食铁能够改变肠道表观遗传修饰,这可能是铁死亡调节疾病进展的另一种机制,醌受体氧化还原酶 1 (NADPH: quinone oxidoreductase 1, NQO1) 和谷胱甘肽过氧化酶 2 (glu-

tationeperoxidase2, GPX2) 去甲基化与人肠道组织铁离子含量之间存在显著的正相关性, 这表明这些铁离子介导的表现遗传修饰可能存在于富含铁的肠细胞中, 结肠的慢性铁暴露导致显著的表现基因组低甲基化, 诱导肠上皮细胞氧化应激和铁死亡的发生^[23]。

SLC6A14 作为溶质载体 (solute carrier, SLC) 转运蛋白家族蛋白中的一员, 是一种新的铁死亡调节因子, 在多种结肠疾病中表达上调, 包括溃疡性结肠炎 (ulcer colitis, UC)^[29]。Chen et al^[30] 证明了 SLC6A14 在 UC 患者、动物模型和铁死亡细胞模型中高表达, 在机制上, SLC6A14 通过 C/EBP β -PAK6 轴诱导铁过载和谷胱甘肽消耗, 最终导致脂质过氧化和铁死亡, 促进 UC 的进展。总之, IBD 的发生与过量膳食铁和多不饱和脂肪酸的摄入等多种因素引起的肠道上皮细胞氧化应激和铁死亡密切相关。

在铁死亡调控机制方面, 最新研究发现 ACSL4 通过催化 AA 或肾上腺酸 (adrenic acid, AdA) 与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 的酯化反应, 显著降低多不饱和脂肪酸磷脂 (PUFA-PLs) 的生成, 从而有效抑制 IBD 肠道黏膜细胞的铁死亡进程^[21]。Zhu et al^[13] 开发的零价硒修饰普鲁士蓝纳米酶 (Se-HMPB) 通过抑制 UC 和 CD 模型中的铁死亡和 T 细胞分化来重建肠道屏障, 显示出缓解 IBD 的巨大潜力。此外中药活性成分也可以通过作用于正核因子-E2 相关因子 2 (nuclearfactor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2)/HO-1、GSH/GPX4 等通路, 阻断肠上皮细胞铁死亡的病理进展, 进而起到治疗 UC 的作用^[31], 这些干预策略为 IBD 的临床治疗提供了创新性解决方案。

3 功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 与铁死亡

FGIDs 是由各种病理机制引起的, 包括胃肠道感觉或运动功能的改变、黏膜低度炎症细胞浸润和菌群失调引起的免疫激活等, 但因其缺乏器质性疾病的诊断证据, 故被称为一组排它性诊断疾病, 目前还没有确定的生物标志物, 给临床诊断及治疗造成一定困扰^[11]。Avinash et al^[11] 通过多组学和化学计量学集成来描述肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS)、功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD)、FD/IBS 症状重叠患者和对照组的血浆生化特征的研究发现, 有 4 条通路在 IBS 条件下表达显著升高, 这些途径包括甲状腺激素代谢、胆固醇代谢、

铁死亡和精氨酸和脯氨酸代谢通路。铁死亡代谢通路方面, 通过液相色谱-质谱 (LC-MS) 技术研究发现 IBS 患者血清铁传递蛋白 (P02787), 血浆铜蓝蛋白 (P00450), 辅酶 Q10 (coenzyme Q10), 谷氨酸 (glutamate) 表达上调, 提示铁死亡参与 IBS 的发病机制与细胞内铁代谢异常、甲羟戊酸途径及脂质过氧化作用密切相关。

4 肠道恶性肿瘤与铁死亡

肠道恶性肿瘤主要表现为结直肠癌 (colorectal cancer, CRC), 结直肠癌在我国的发病率居恶性肿瘤的第二位, 病死率居第四位。并且 2000—2016 年以来, 结直肠癌的发病率和病死率均呈逐年上升的趋势^[32]。大量研究^[33] 表明, 铁死亡在肿瘤抑制中起着关键作用, 促进肿瘤细胞铁死亡可以清除癌细胞, 为癌症治疗提供新的机会。

同时癌症治疗耐药性的产生仍然是一个巨大挑战, 近年来研究^[34] 显示铁死亡也与癌症治疗耐药密切相关, 诱导铁死亡可以逆转化疗、靶向治疗和免疫治疗等常用治疗方法的耐药性, 主要通过典型的 GPX4 调节途径、铁代谢途径和脂类代谢途径 3 个途径来逆转耐药。

随着对非凋亡性细胞调节性死亡的研究的深入, 铁死亡在 CRC 的发病机制及逆转药物耐药方面逐渐引起人们的重视^[14]。CRC 是唯一维持循环和肠腔两种铁摄取来源的恶性肿瘤, 肿瘤细胞通过铁转运蛋白、二价金属转运蛋白-1 (divalentmetal-ion transporter-1, DMT1) 的过度表达来上调肠腔铁吸收, 摄入大量红肉 (其中含有大量血红素铁) 的人和患有铁过载疾病的患者得结直肠癌的风险增加。Schwartz et al^[35] 以铁调素 hepcidin 作为切入点, 发现肠道上皮铁调素-铁转运蛋白信号传导是 CRC 局部铁处理的核心, 控制肿瘤发生和癌症进展。

Doll et al^[33] 研究发现可以通过上调 ACSL4 激发细胞铁死亡以用于结直肠癌的治疗。Sharma et al^[36] 研究发现中药穿心莲联合化疗药物 5FU 治疗结直肠癌具有协同作用, 铁死亡的激活和 b-catenin/wnt 信号通路的抑制是穿心莲抗癌和化疗药物敏化作用的关键介质。

抑癌基因 p53 是铁死亡相关结直肠恶性肿瘤的关键调控因子^[37]。AA 能量代谢在 CRC 中经常发生突变的癌基因和抑癌基因 (如 p53) 已被证明可通过驱动代谢底物的摄取和代谢来改变这些通路。然而, 抑制糖酵解可导致向磷酸戊糖途径 (pentose

phosphate pathway, PPP) 的代谢重组, PPP 产生还原型辅酶 II (triphosphopyridine nucleotide, NADPH), NADPH 是 GPX4 将氧化谷胱甘肽 (glutathione disulfide, GSSG) 转化为 GSH 的辅因子, 以及铁死亡抑制因子 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 使用的辅酶 Q10 再生的辅因子。NADPH 可以作为 NADPH 氧化酶的电子供体, 产生超氧自由基, 促进铁死亡, 抑制磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 Hippo 信号通路可激活铁死亡, AA 的代谢产物之一前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 与肿瘤免疫逃避和化疗耐药相关, 非甾体抗炎药可抑制 PTGS2 产生 PGE2, 数十年来一直被用于 CRC 的化学预防, 最近的数据显示它们作为免疫调节剂的前景^[38]。唐道林^[39]研究发现在结直肠癌细胞中 p53 还可以直接结合二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4), 从而将之束缚在细胞核内, DPP4 便不能到细胞质中结合 NADPH 氧化酶 1 (NADPH Oxidase 1, NOX1) 来促进铁死亡的发生。饮食中的 ω -3 多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的潜在抗癌作用吸引了广泛关注, 一项超过 1 000 例结直肠癌患者的队列研究表明, 在酸性癌细胞环境中, PUFA 会发生过氧化并诱导铁死亡, 从而介导抗肿瘤作用。应用脂质代谢抑制剂 DGATi (二酰基甘油酰基转移酶抑制剂) 后, ω -3 PUFA 的抗肿瘤作用进一步增强。提示应用 ω -3 PUFA 可以有效地补充药理学疗法, 是一种潜在的辅助性抗肿瘤方法^[40]。此外, 中药活性成分也可以诱导肿瘤细胞发生铁死亡, 从而发挥抗肿瘤作用, 例如, 重楼皂苷 II 可以诱导肝癌 HepG2 细胞铁死亡^[41]。以上证据提示 CRC 细胞似乎对铁死亡很敏感, 通过诱导这些癌细胞发生铁死亡, 可达到治疗 CRC 的效果。

5 小结与展望

铁死亡作为一种新型促炎性的非凋亡细胞死亡方式, 在肠道急性与慢性炎症损伤及肠道恶性肿瘤的发生发展中发挥了重要作用。综上所述, 铁死亡在肠道疾病中发挥着双刃剑的角色, 抑制铁死亡可以抑制肠 I/R、IBD 及 FGIDs 疾病中肠道黏膜损伤, 诱导铁死亡可以促进 CRC 肿瘤细胞的死亡, 逆转化疗、靶向治疗以及免疫治疗等常用治疗方法中的耐药性, 对于铁死亡参与 IBS 等功能性肠病的研究证据较少, 需要更加全面深入的研究来阐明 FGIDs 的

发病机制和铁死亡的相关性。同时期待未来有指示铁死亡严重程度的生物标志物的出现, 指导针对不同肠道疾病铁死亡现象的干预和调节。因此铁死亡信号通路是治疗肠道疾病的一个非常有意义的治疗靶点, 而中药活性成分和纳米材料技术的突破为铁死亡靶向干预提供了新思路, 值得进一步深入探讨和研究。

参考文献

- [1] Subramanian S, Geng H, Tan X D. Cell death of intestinal epithelial cells in intestinal diseases[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2020, 72(3): 308–24.
- [2] Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5): e338. doi:10.1038/emmm.2017.20.
- [3] Patankar J V, Becker C. Cell death in the gut epithelium and implications for chronic inflammation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 543–56. doi:10.1038/s41575-020-0326-4.
- [4] 熊 寰, 朱亿豪, 胡志乔, 等. 铁死亡在结直肠癌疾病中的研究进展[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2021, 10(1): 86–9. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2021.01.013.
- [4] Xiong H, Zhu Y H, Hu Z Q, et al. Research progress of ferroptosis in colorectal diseases[J]. *Chin J Colorectal Dis Electron Ed*, 2021, 10(1): 86–9. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2021.01.013.
- [5] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–82. doi:10.1038/s41580-020-00324-8.
- [6] Hao S, Liang B, Huang Q, et al. Metabolic networks in ferroptosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5405–11. doi:10.3892/ol.2018.8066.
- [7] Luo E F, Li H X, Qin Y H, et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(2): 124–37. doi:10.4239/wjd.v12.i2.124.
- [8] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369–79. doi:10.1038/cdd.2015.158.
- [9] Zhao L, Peng Y, He S, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 642–54. doi:10.1007/s10120-021-01159-8.
- [10] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1–2): 317–31. doi:10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [11] Karpe A V, Liu J W, Shah A, et al. Utilising lipid and, arginine and proline metabolism in blood plasma to differentiate the biochemical expression in functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS)[J]. *Metabolomics*, 2022, 18(6): 38. doi:10.1007/s11306-022-01900-z.

- [12] Li Y, Feng D, Wang Z, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2284–99. doi:10.1038/s41418-019-0299-4.
- [13] Zhu D, Wu H, Jiang K, et al. Zero-valence selenium-enriched Prussian blue nanozymes reconstruct intestinal barrier against inflammatory bowel disease *via* inhibiting ferroptosis and T cells differentiation[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(12): e2203160. doi:10.1002/adhm.202203160.
- [14] 陈保祥, 田顺化, 江从庆. 细胞死亡与结直肠癌: 铁死亡、自噬、细胞焦亡[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(3): 409–17.
- [14] Chen B X, Tian S H, Jiang C Q. Cell death and colorectal cancer: ferroptosis, autophagy, pyroptosis [J]. *Chin J Exp Surg*, 2022, 39(3): 409–17.
- [15] Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A, et al. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion[J]. *Redox Rep*, 2017, 22(1): 1–9. doi:10.1080/13510002.2016.1229893.
- [16] Deng F, Zhao B C, Yang X, et al. The gut microbiota metabolite capsiate promotes Gpx4 expression by activating TRPV1 to inhibit intestinal ischemia reperfusion-induced ferroptosis [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–21. doi:10.1080/19490976.2021.1902719.
- [17] Zhu L, Lian W, Yao Z, et al. Integrated analysis of ferroptosis and immunity-related genes associated with intestinal ischemia/reperfusion injury[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2397–411. doi:10.2147/JIR.S351990.
- [18] Feng Y D, Ye W, Tian W, et al. Old targets, new strategy: apigenin-7-O- β -d-(6"-p-coumaroyl)-glucopyranoside prevents endothelial ferroptosis and alleviates intestinal ischemia-reperfusion injury through HO-1 and MAO-B inhibition [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 184: 74–88. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.033.
- [19] Uhlig H H, Powrie F. Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 755–81. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053055.
- [20] Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, et al. Association of dietary fatty acid intake with the development of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(5): 617–28. doi:10.1093/ibd/izaa140.
- [21] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81–90. doi:10.1038/nchembio.2238.
- [22] Mayr L, Grabherr F, Schwärzler J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1775. doi:10.1038/s41467-020-15646-6.
- [23] Hornblow R D, Pathak P, Balacco D L, et al. Iron-mediated epigenetic activation of NRF2 targets[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 101: 108929. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108929.
- [24] Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, et al. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 838. doi:10.3389/fimmu.2017.00838.
- [25] Constante M, Frago G, Lupien-Meilleur J, et al. Iron supplements modulate colon microbiota composition and potentiate the protective effects of probiotics in dextran sodium sulfate-induced colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(5): 753–66. doi:10.1097/MIB.0000000000001089.
- [26] Werner T, Wagner S J, Martínez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis[J]. *Gut*, 2011, 60(3): 325–33. doi:10.1136/gut.2010.216929.
- [27] Gasche C, Lomer M E, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases [J]. *Gut*, 2004, 53(8): 1190–7. doi:10.1136/gut.2003.035758.
- [28] Chieppa M, Galleggiante V, Serino G, et al. Iron chelators dictate immune cells inflammatory ability: potential adjuvant therapy for IBD[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(16): 2289–98. doi:10.2174/1381612823666170215143541.
- [29] Ruffin M, Mercier J, Calmel C, et al. Update on SLC6A14 in lung and gastrointestinal physiology and physiopathology: focus on cystic fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(17): 3311–23. doi:10.1007/s00018-020-03487-x.
- [30] Chen Y, Yan W, Chen Y, et al. SLC6A14 facilitates epithelial cell ferroptosis via the C/EBP β -PAK6 axis in ulcerative colitis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 563. doi:10.1007/s00018-022-04594-7.
- [31] Wang Y, Hao Y, Yuan L, et al. Ferroptosis: a new mechanism of traditional Chinese medicine for treating ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1379058. doi:10.3389/fphar.2024.1379058.
- [32] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1–9. doi:10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [33] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91–8. doi:10.1038/nchembio.2239.
- [34] Zhang C, Liu X, Jin S, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 47. doi:10.1186/s12943-022-01530-y.
- [35] Schwartz A J, Goyert J W, Solanki S, et al. Hepcidin sequesters iron to sustain nucleotide metabolism and mitochondrial function in colorectal cancer epithelial cells[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(7): 969–82. doi:10.1038/s42255-021-00406-7.
- [36] Sharma P, Shimura T, Banwait J K, et al. Andrographis-mediated chemosensitization through activation of ferroptosis and suppression of β -catenin/Wnt-signaling pathways in colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(10): 1385–94. doi:10.1093/carcin/bgaa090.

sophageal squamous cell carcinoma (ESCC) being the predominant pathological type. The exact etiology of ESCC remains incompletely understood. With advances in 16S rRNA gene sequencing and metagenomics, microbial dysbiosis has been suggested to play a significant role in the pathogenesis of ESCC. Currently, research on the relationship between microorganisms and ESCC is still in its early stages. This review summarizes the association between oral and esophageal microbiota and ESCC, factors influencing microbial composition, and microbial communities linked to ESCC prognosis, which may contribute to early detection and optimized treatment strategies for ESCC.

Key words esophageal squamous cell carcinoma; microbiome; oral microbiota; esophageal microbiota; 16S rRNA gene sequencing

Fund programs National Natural Science Foundation of China(No. 81972571); National Key Clinical Specialty Construction Open Joint Fund Science and Technology Research Project(No. ZLKFJJ20230504)

Corresponding author Gao Shegan, E-mail: gsg112258@163.com

(上接第 1558 页)

- [37] Xu C, Liu Z, Xiao J. Ferroptosis: a double-edged sword in gastrointestinal disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12403. doi: 10.3390/ijms222212403.
- [38] Yan H, Talty R, Johnson C H. Targeting ferroptosis to treat colorectal cancer[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(3): 185–8. doi: 10.1016/j.tcb.2022.11.003.
- [39] Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692–704. doi:10.1016/j.celrep.2017.07.055.
- [40] Dierge E, Debock E, Guillaud C, et al. Peroxidation of n-3 and

n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1701–15. e5. doi:10.1016/j.cmet.2021.05.016.

- [41] 张慧中,倪健,彭胡麟玥,等. 重楼皂苷 II 诱导肝癌 HepG2 细胞铁死亡作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 105–112.
- [41] Zhang H Z, Ni J, Peng H L, et al. Mechanism of polyphyllin II in induction of ferroptosis in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(17): 105–12. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20240629.

Research progress on ferroptosis and intestinal diseases

Wang Xiaoge^{1,2}, Li Zelun², Kang Lijie², Ma Shibo², Cui Kaige², Xu Erping²

(¹Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; ²Dept of Henan Key Laboratory of Modern Research on Zhongjing's Herbal Formulae, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

Abstract Ferroptosis, a novel, non-apoptotic form of cell death discovered in 2012, has garnered significant attention. It is implicated in the pathogenesis and progression of various intestinal diseases, including colorectal cancer, intestinal ischemia-reperfusion injury, functional gastrointestinal disorders, and inflammatory bowel disease. These processes involve multiple pathological mechanisms such as inflammation, immune dysregulation, and intestinal epithelial dysfunction. By reviewing and summarizing recent literature on ferroptosis-related mechanisms in intestinal diseases, this article explores the roles and effects of ferroptosis in different intestinal pathologies.

Key words colorectal cancer; ischemia–reperfusion injury; functional gastrointestinal disorders; inflammatory bowel disease; Ferroptosis; mechanism

Fund program National Natural Science Foundation of China(No. 82104776)

Corresponding author Xu Erping, E-mail: xuerping1228@163.com