

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.024

综 述

# 程序性细胞死亡与 NLRP3 炎性小体在脓毒症相关急性肺损伤中的研究进展

黄冰燕,李书贤综述 梁群审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目( 82374400); 黑龙江省“双一流”新一轮建设学科协同创新成果建设项目 ( LJGXCG2022-097)

作者单位: 150040 黑龙江哈尔滨 黑龙江中医药大学( 黄冰燕、李书贤); 黑龙江中医药大学附属第一医院急诊、重症医学科( 梁群)

通信作者: 梁群 E-mail: liangqun1@sina.com

**【摘要】** 脓毒症相关急性肺损伤(SA-ALI) 是重症感染常见的危重并发症。其核心病理机制涉及焦亡、铁死亡、自噬等程序性细胞死亡(PCD) 形式与 NOD 样受体蛋白 3( NLRP3) 炎性小体之间的相互作用。焦亡通过 GSDMD 介导细胞裂解及炎性因子释放, 直接破坏肺泡-毛细血管屏障; 铁死亡通过脂质过氧化加剧内皮与上皮损伤; 自噬则对 NLRP3 活化及线粒体稳态起双向调控作用。三者通过 NLRP3 这一枢纽紧密互作, 共同驱动炎症反应级联放大与组织损伤。靶向“PCD-NLRP3 轴”有望为 SA-ALI 的临床干预提供新思路。

**【关键词】** 脓毒症相关急性肺损伤; 程序性细胞死亡; NLRP3 炎性小体; 作用机制

**【中图分类号】** R631; R563 **【文献标识码】** A

## Research progress on programmed cell death and the NLRP3 inflammasome in sepsis-associated acute lung injury

Huang Bingyan\*, Li Shuxian, Liang Qun.\* Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang Harbin 150040, China  
Funding program: National Natural Science Foundation of China ( 82374400); Heilongjiang "Double First-Class" Discipline Collaborative Innovation Achievement Construction Project ( LJGXCG2022-097)

Corresponding author: Liang Qun, E-mail: liangqun1@sina.com

**【Abstract】** Sepsis-associated acute lung injury (SA-ALI) is a common and critical complication of severe infection. Its core pathological mechanism involves the interaction between forms of programmed cell death (PCD)—including pyroptosis, ferroptosis, and autophagy—and the NLRP3 inflammasome. Pyroptosis, mediated by GSDMD, leads to cell lysis and the release of inflammatory factors, directly damaging the alveolar-capillary barrier. Ferroptosis exacerbates endothelial and epithelial injury through lipid peroxidation. Autophagy plays a dual regulatory role in NLRP3 activation and mitochondrial homeostasis. These three PCD pathways interact closely through the NLRP3 hub, collectively driving the amplification of inflammatory cascades and tissue injury. Targeting the "PCD-NLRP3 axis" may offer novel strategies for the clinical intervention of SA-ALI.

**【Key words】** Sepsis-associated acute lung injury; Programmed cell death; NLRP3 inflammasome; Mechanism

脓毒症相关急性肺损伤(sepsis-associated acute lung injury, SA-ALI) 是脓毒症最常见、最危重的靶器官损伤之一, 25% ~ 50% 的脓毒症患者可进展为急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征<sup>[1]</sup>。其病理特征主要表现为免疫反应过度激活、肺泡-毛细血管屏障破坏及弥漫性肺水肿<sup>[2]</sup>。传统以细胞因子风暴为核心的炎症反应学说, 难以充分解释 SA-ALI 病程进展迅速、难以逆转的临床特点。

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD) 是由基因调控的细胞有序死亡方式。以焦亡、铁死亡与自噬为代表的 PCD 在 SA-ALI 发生发展中起关键调控作用, 成为连接感染信号与肺组织结构损伤的核心桥梁<sup>[1]</sup>。PCD 不仅直接介导肺泡上皮

和内皮细胞的死亡, 还通过释放大量损伤相关分子模式及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎因子, 推动局部损伤向全身性炎症风暴发展。NOD 样受体蛋白 3( NLRP3) 炎性小体作为一种多蛋白复合物, 是先天免疫系统感应危险信号的关键平台, 其活化后能够切割并激活下游 Caspase-1, 进而介导 IL-1 $\beta$ /IL-18 的成熟与释放, 并启动焦亡。

在 SA-ALI 中, NLRP3 炎性小体处于关键枢纽位置: 它不仅是焦亡的核心激活平台, 通过 Caspase-1/GSDMD 途径触发细胞裂解性死亡<sup>[3]</sup>; 同时也是铁死亡相关氧化脂质及线粒体应激信号的重要感应器, 形成代谢紊乱与炎症反应的双向促进机制<sup>[4]</sup>。正常情况下, 自噬通过清除受损线粒体、降解炎性小体

组分及抑制活性氧积累,对 NLRP3 活化起重要负向调控作用<sup>[5]</sup>。然而在 SA-ALI 中,自噬功能常发生障碍,导致 NLRP3 活性失控,焦亡与铁死亡相互增强,形成恶性正反馈环路,持续加剧肺组织损伤<sup>[1]</sup>。这一“PCD-NLRP3 轴”很可能是 SA-ALI 快速进展及当前抗炎治疗应答不佳的重要分子基础<sup>[1,6]</sup>。因此,深入阐明不同 PCD 方式在 SA-ALI 中的分子机制、交互网络及其与 NLRP3 炎性小体的动态调控关系,对推动 SA-ALI 的精准治疗具有重要意义。

### 1 焦亡(pyroptosis)与 NLRP3 炎性小体

焦亡是一种由炎性小体激活、Gasdermin 家族蛋白介导的裂解性程序性细胞死亡。其特征主要表现为细胞膜形成 GSDMD 孔洞、胞内容物外泄及大量 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等促炎因子的释放<sup>[7]</sup>。在 SA-ALI 中,肺泡上皮细胞、肺微血管内皮细胞及免疫细胞均表现出显著的焦亡激活,已成为驱动炎症反应放大与屏障功能破坏的关键病理机制之一<sup>[8]</sup>。焦亡主要由经典与非经典两条信号通路触发。经典通路中,NLRP3 炎性小体组装并激活 Caspase-1,后者裂解 GSDMD 并促进 IL-1 $\beta$ /IL-18 的成熟与释放;非经典通路中,细菌脂多糖可直接激活人 Caspase-4/5 或小鼠 Caspase-11,同样依赖 GSDMD 裂解诱发细胞焦亡,并可通过激活 NLRP3 炎性小体放大炎症反应<sup>[7]</sup>。大量临床前研究证实,NLRP3 介导的焦亡在肺损伤进程中具有决定性作用,其激活可直接损伤肺泡上皮细胞,增加血管通透性,并促使巨噬细胞过度分泌炎性介质,从而推动疾病的发生与发展<sup>[8-9]</sup>。

从细胞特异性角度看,肺内不同细胞的焦亡各具特点。肺泡巨噬细胞作为炎症反应的枢纽,常通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路上调 NLRP3 表达,是启动焦亡与炎症反应放大的关键细胞<sup>[8,10]</sup>。肺泡上皮细胞发生焦亡则直接破坏上皮屏障,导致肺泡塌陷与气体交换障碍<sup>[11]</sup>。肺微血管内皮细胞焦亡则显著增加血管通透性并激活凝血相关通路,促进微血栓形成,进而加重微循环障碍与组织缺氧<sup>[12-13]</sup>。NLRP3 炎性小体的激活常依赖于线粒体 ROS 积累、K<sup>+</sup>外流等触发信号,提示氧化应激和离子稳态在焦亡调控中扮演重要角色<sup>[7]</sup>。

近年来研究重点集中在针对 NLRP3 炎性小体、GSDMD 及下游 Caspase 的抑制剂开发上,例如 NLRP3 特异性抑制剂 MCC950、GSDMD 寡聚化抑制剂及 Caspase-1/11 阻断剂等,同时通过抗氧化与代谢调节干预上游激活信号也显示出潜在价值<sup>[7]</sup>。此外,部分天然活性成分及现有药物再利用也提示其具有抑制焦亡的作用,但这些效果往往依赖于早期干预窗口,且在不同细胞类型及疾病不同阶段的反应存在差异<sup>[14-15]</sup>。综上,焦亡作为关键的程序性细胞死亡方式,与 NLRP3 炎性小体之间形成紧密的“激活-放大”调控轴:NLRP3 不仅是焦亡的核心启动者,也协同介导不同细胞类型间的炎症信号传递。在 SA-ALI 的发病过程中,该轴的过度激活是导致肺泡-毛细血管屏障破坏和炎症反应风暴的关键分子事件。

### 2 铁死亡(ferroptosis)与 NLRP3 炎性小体

铁死亡是一种铁依赖的、以脂质过氧化为主要特征的程序性细胞死亡。其典型特征包括细胞内游离 Fe<sup>2+</sup>蓄积、脂质过氧化物显著升高、谷胱甘肽(GSH)耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶 4

(GPX4)活性下降<sup>[16]</sup>。近年研究表明,铁死亡在脓毒症多器官损伤中起关键作用。在脓毒症相关急性肺损伤(SA-ALI)中,铁死亡因直接破坏肺泡-毛细血管屏障并放大炎症反应,已成为核心病理机制之一。研究显示,铁死亡不仅导致屏障结构破坏,还可激活 NLRP3 炎性小体,推动肺损伤从可逆阶段向不可逆阶段发展<sup>[17-18]</sup>。

铁死亡的分子机制主要围绕“铁代谢失衡”与“脂质过氧化”两条轴线展开。脓毒症状态下,全身炎症反应及铁稳态失调导致细胞内游离 Fe<sup>2+</sup>升高,进而通过 Fenton 反应产生大量活性氧(ROS),加剧氧化应激与脂质过氧化<sup>[19]</sup>。同时,富含多不饱和脂肪酸的膜磷脂在脂氧合酶(LOXs)等作用下持续过氧化,破坏膜完整性并损害细胞功能<sup>[20]</sup>。当 GPX4 活性下降时,细胞清除脂质过氧化物的能力随之减弱,从而触发铁死亡级联反应<sup>[21]</sup>。在 SA-ALI 中,肺微血管内皮细胞是铁死亡的主要靶点之一。脓毒症引起内皮细胞铁摄取增加、抗氧化能力下降,使其易发生铁死亡。内皮细胞铁死亡可导致紧密连接蛋白(如 ZO-1、occludin)表达减少与细胞骨架重构,从而增加血管通透性,诱发血管渗漏、肺泡水肿与蛋白渗出<sup>[17]</sup>。同时,受损的内皮细胞释放促凝物质,参与微血栓形成,加重局部缺血<sup>[22]</sup>。此外,II 型肺泡上皮细胞对铁死亡亦高度敏感,表现为 GPX4 表达降低、线粒体功能受损和脂质过氧化增强,导致肺泡表面活性物质合成减少、肺泡塌陷及修复障碍<sup>[23-24]</sup>。

铁死亡不仅直接造成结构性损伤,还能通过释放氧化磷脂及损伤相关分子模式(DAMP)等,激活巨噬细胞并促进炎症因子产生,形成炎症反应放大环路<sup>[25]</sup>。更为关键的是,铁死亡过程中积累的游离 Fe<sup>2+</sup>、脂质过氧化物及线粒体损伤信号,可直接或间接激活 NLRP3 炎性小体,促进 IL-1 $\beta$ /IL-18 成熟释放,从而加剧炎症反应<sup>[18]</sup>。此外,焦亡形成的细胞膜孔道可加速细胞间铁离子交换,进一步提升铁死亡敏感性,形成“铁死亡-焦亡-NLRP3”相互促进的恶性循环<sup>[26]</sup>。这表明,铁死亡不仅是驱动炎症反应的重要过程,也是激活 NLRP3 炎性小体的一个关键上游环节。

基于上述机制,针对铁死亡的干预策略成为研究热点。铁螯合剂(如去铁胺)可降低游离铁水平,抑制 Fenton 反应并减少 ROS 生成,从而减轻脂质过氧化与肺水肿<sup>[27]</sup>;GPX4 稳定剂或类似物能够恢复细胞的抗氧化防御功能,抑制膜脂过氧化并阻断铁死亡级联反应<sup>[21]</sup>;激活系统 Xc<sup>-</sup>功能或补充半胱氨酸前体(如 N-乙酰半胱氨酸)可提高细胞 GSH 储备,促进 GPX4 活性恢复并抑制脂质过氧化<sup>[28]</sup>;LOXs 抑制剂或维生素 E 衍生物则可阻断脂质过氧化链式反应,减轻铁死亡及其下游炎症反应后果<sup>[29]</sup>。同时,多种天然产物及中药成分也显示出通过调控 Nr1/2/GPX4 等通路抑制铁死亡、减轻肺损伤的潜力<sup>[30-31]</sup>。值得注意的是,抑制铁死亡不仅有助于维持屏障完整性,还可阻断其介导的 NLRP3 活化,具有双重保护效应。

### 3 自噬(autophagy)与 NLRP3 炎性小体

自噬是依赖溶酶体的细胞内降解过程,通过清除受损细胞器、错误折叠蛋白及外源病原体维持内环境稳态。与焦亡、铁死亡等以促炎或破坏性为主的死亡方式不同,自噬在适度时具

有保护作用,但其在过度激活或通量阻滞时会加重肺组织损伤<sup>[32]</sup>。脓毒症诱发的线粒体损伤、代谢紊乱与氧化应激可显著改变自噬水平,其最终效应取决于炎症反应强度与细胞类型。Zhao 等<sup>[33]</sup>研究表明,适度自噬通过维持线粒体功能、清除活性氧及限制炎症信号传导,从而抑制包括焦亡、铁死亡等多种程序性细胞死亡途径;相反,在能量严重耗竭或炎症反应剧烈放大的情况下,自噬功能受损或通量阻滞会加剧 PCD,导致肺损伤恶化。

从细胞特异性看,自噬在不同肺部细胞中的作用存在差异。在 II 型肺泡上皮细胞中,自噬通过清除受损线粒体、促进板层小体形成和表面活性物质合成维持肺泡稳定<sup>[34]</sup>;自噬功能障碍则导致细胞凋亡增加、屏障功能下降及线粒体脂肪酸氧化受阻,削弱其对中性粒细胞炎症反应的调控能力<sup>[35]</sup>。在肺微血管内皮细胞中,适度自噬可维持紧密连接蛋白与线粒体稳态,减轻血管通透性;而在重度炎症反应或缺氧条件下,自噬过度激活可能引起能量耗竭,并促进凝血异常与微血栓形成<sup>[36]</sup>。此外,巨噬细胞的自噬活性在限制过度炎症反应、调节免疫应答中也发挥重要作用。

自噬与 NLRP3 炎性小体之间存在紧密的双向调控关系。一方面,自噬可通过选择性清除 NLRP3 炎性小体组分、抑制 Caspase-1 活化并减少 mtROS/mtDNA 泄漏,从而限制 NLRP3 介导的焦亡<sup>[37]</sup>;线粒体自噬(mitophagy)则通过清除损伤线粒体和减少 DAMPs 释放维持炎症反应平衡,是阻断脓毒症炎症反应失控的重要屏障<sup>[38]</sup>。另一方面,当自噬功能障碍时,NLRP3 活化增强、GSDMD 裂解增加,焦亡途径被放大,同时脂质过氧化和铁超载进一步促进铁死亡<sup>[39]</sup>。值得注意的是,焦亡与铁死亡导致的线粒体损伤及氧化脂质积累也会抑制自噬通量,从而形成“自噬障碍-NLRP3 过度激活-PCD 放大”的恶性循环。

基于自噬在 SA-ALI 中的双重作用,目前干预策略主要围绕调控自噬活性与维持自噬通量两方面展开。通过激活 AMPK 或抑制 mTOR 等途径增强保护性自噬,有助于维持自噬-线粒体稳态,从而抑制 NLRP3 炎性小体的活化与焦亡<sup>[40-41]</sup>;另一方面,促进溶酶体生成或自噬体-溶酶体融合,可恢复受阻的自噬流,避免损伤相关物质的积累,并减轻 NLRP3 介导的炎症反应<sup>[42]</sup>。值得注意的是,针对不同细胞类型及疾病阶段的自噬状态进行时序与空间上的精准调控,对实现治疗效应至关重要。一些天然产物及中药活性成分(如乌苷 A、黄连素)已显示出通过促进线粒体自噬或改善自噬通量来抑制 NLRP3 活化的潜力,为 SA-ALI 的精准干预提供了新方向<sup>[43-44]</sup>。

#### 4 程序性细胞死亡与 NLRP3 炎性小体的相互作用网络

研究表明,焦亡、铁死亡与自噬在 SA-ALI 中并非独立发生,而是通过密切的分子交互共同驱动炎症反应级联放大,形成以 NLRP3 炎性小体为核心的调控网络<sup>[1]</sup>。具体而言,焦亡所释放的 IL-1 $\beta$ 、IL-18 及多种 DAMPs 可激活肺泡上皮和血管内皮细胞应激反应,进而促进铁死亡相关的脂质过氧化;而铁死亡产生的氧化脂质与 DAMPs 又能进一步激活 NLRP3 炎性小体,增强焦亡信号并形成正反馈环。与此同时,自噬功能一旦受损,活化的 NLRP3 复合物与损伤线粒体无法被及时清除,导

致炎症信号持续累积,推动上述恶性循环不断加剧。在该网络中,NLRP3 炎性小体处于中心枢纽地位,整合来自不同 PCD 通路的危险信号,并放大最终的炎症效应。

该交互网络在肺内呈现显著的细胞间协同效应。作为炎症反应调控的核心,肺泡巨噬细胞通过释放炎症细胞因子和 DAMPs,持续激活上皮细胞、内皮细胞及其他免疫细胞,从而加剧 NLRP3 依赖性死亡过程;而上皮与内皮损伤则破坏肺泡-毛细血管屏障完整性,促使炎症介质向肺间质及全身循环扩散,最终引发或加重全身炎症反应<sup>[45-48]</sup>。Zheng 等<sup>[9]</sup>研究发现,发生焦亡的上皮细胞可释放 DAMPs,进而激活巨噬细胞和中性粒细胞,而内皮细胞焦亡则直接增加血管通透性,促进炎症细胞外渗,形成细胞间炎症反应级联传递的恶性循环。

在 SA-ALI 的发生发展中,焦亡、铁死亡与自噬的失衡通过 NLRP3 炎性小体这一共同通路,协同推动了疾病的恶化。在分子层面,泛凋亡(PANoptosis)为理解多种程序性死亡通路的协同激活提供了整合性框架。该概念指细胞在同一应激条件下可同时或序贯激活焦亡、凋亡和坏死性凋亡等多条死亡通路,并通过形成 PANoptosome 复合体协调细胞死亡和炎症信号<sup>[49]</sup>。Yang 等<sup>[50]</sup>在 SA-ALI 相关模型及单细胞测序中发现,肺内上皮与内皮细胞可同时表达焦亡、铁死亡及凋亡相关标志物,表明多通路协同激活可能是 SA-ALI 病情急剧恶化的重要机制。此外,单细胞 RNA 测序及空间组学等新技术可揭示不同细胞群体中 PCD 状态与 NLRP3 活性的异质性,并追踪关键炎症分子在肺组织中的时空动态,为系统解析 PCD-NLRP3 交互网络提供关键数据支持<sup>[51]</sup>。针对 SA-ALI 的治疗,单一靶点的干预可能效果有限,而同时靶向 NLRP3 炎性小体及多个关键 PCD 节点的联合策略,有望更有效地阻断这一恶性网络。

#### 5 总结与展望

SA-ALI 是由多种细胞与信号通路共同介导的危重并发症,其病理核心在于失控的炎症反应与肺泡-毛细血管屏障的严重破坏。本综述系统阐述了焦亡、铁死亡与自噬等程序性细胞死亡方式与 NLRP3 炎性小体之间构成了一个紧密相互作用的调控网络。焦亡通过 GSDMD 孔道形成及 IL-1 $\beta$ /IL-18 释放加剧炎症反应;铁死亡导致的脂质过氧化与线粒体损伤不仅直接破坏肺屏障,还可激活 NLRP3,进而增强焦亡;而自噬功能紊乱则削弱了其 NLRP3 活化的负向调控作用。在 SA-ALI 的病理过程中,这三者通过 NLRP3 炎性小体这一核心枢纽,形成了一个相互促进、级联放大的恶性循环。NLRP3 炎性小体因此成为整合与放大不同 PCD 信号的核心枢纽,驱动形成“PCD-NLRP3-炎症反应”正反馈环路。相比单一的细胞死亡方式或炎症反应通路,这一共同作用网络是导致 SA-ALI 病情迅速恶化、组织修复困难及传统抗炎治疗疗效有限的更深层原因。

焦亡与铁死亡是该网络的主要效应器,直接介导了肺组织的结构性损伤,而 NLRP3 炎性小体则是启动和放大这一损伤过程的核心开关,自噬的失衡则为这一恶性循环的持续提供了条件。三者相互依存,共同决定疾病转归。因此,未来的防治策略应从单一抗炎转向多靶点调控,旨在同时抑制 NLRP3 的过度活化、阻断焦亡与铁死亡的执行环节,并恢复自噬的保护功能。

未来研究应聚焦于:运用单细胞与空间组学技术构建 SA-ALI 多维病理图谱;靶向 GSDMD、GPX4、自噬节点及 NLRP3 等枢纽,发展多途径联合治疗策略;建立基于 PCD 与 NLRP3 标志物的分子分型以指导个体化治疗。此外,应进一步阐明 PANoptosis 在整合多种细胞死亡信号中的作用及其与 NLRP3 的交互机制,为寻找新的治疗窗口提供理论依据。总之,深入揭示 PCD-NLRP3 轴在 SA-ALI 中的作用并推动其向临床转化,有望为改善患者预后开辟崭新途径。

参考文献

[1] Shen Y ,He Y ,Pan Y ,et al.Role and mechanisms of autophagy ,ferroptosis and pyroptosis in sepsis-induced acute lung injury [J].Frontiers in Pharmacology ,2024 ,15: 1415145. DOI: 10. 3389/fphar. 2024.1415145.

[2] Zhou K ,Qin Q ,Lu J.Pathophysiological mechanisms of ARDS: A narrative review from molecular to organ-level perspectives [J].Respiratory Research ,2025 ,26( 1) : 54. DOI: 10. 1186/s12931-025-03137-5.

[3] Fu J ,Wu H.Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J].Annual Review of Immunology ,2023 ,41( 1) : 301-316. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207.

[4] Chen Y ,Fang ZM ,Yi X ,et al.The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways [J].Cell Death&Disease ,2023 ,14( 3) : 205. DOI: 10.1038/s41419-023-05716-0.

[5] Gupta S ,Cassel SL ,Sutterwala FS ,et al.Regulation of the NLRP3 inflammasome by autophagy and mitophagy [J]. Immunological Reviews ,2025 ,329( 1) : e13410. DOI: 10.1111/imr.13410.

[6] Shutong L ,Yu J ,Jia W ,et al.HO-1/autophagic flux axis alleviated sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome [J].Cellular Signalling ,2022 ,100: 110473. DOI: 10.1016/j.cellsig. 2022.110473.

[7] Liu Y ,Pan R ,Ouyang Y ,et al.Pyroptosis in health and disease: Mechanisms ,regulation and clinical perspective [J].Signal Transduction and Targeted Therapy ,2024 ,9( 1) : 245. DOI: 10.1038/s41392-024-01958-2.

[8] Gu W ,Zeng Q ,Wang X ,et al.Acute lung injury and the NLRP3 inflammasome [J].Journal of Inflammation Research ,2024 ,17: 3801-3813. DOI: 10.2147/JIR.S464838.

[9] Zheng Y ,Huang Y ,Xu Y ,et al.Ferroptosis ,pyroptosis and necroptosis in acute respiratory distress syndrome [J].Cell Death Discovery ,2023 ,9( 1) : 91. DOI: 10.1038/s41420-023-01369-2.

[10] Cui Y ,Yang Y ,Tao W ,et al. Neutrophil extracellular traps induce alveolar macrophage pyroptosis by regulating NLRP3 deubiquitination ,aggravating the development of septic lung injury [J].Journal of Inflammation Research ,2023 ,16: 861-877. DOI: 10. 2147/JIR.S366436.

[11] 李增攀 ,方建江 ,周挺 ,等. Caspase-1 介导的细胞焦亡在脓毒症小鼠急性肺损伤的作用 [J].中华急诊医学杂志 ,2022 ,31( 4) : 531-533. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.04.018.

[12] Zhu C ,Liang Y ,Luo Y ,et al.Role of pyroptosis in hemostasis activation in sepsis [J].Frontiers in Immunology ,2023 ,14: 1114917. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114917.

[13] Yu F ,Zhang Z ,Leng Y ,et al.O-GlcNAc modification of GSDMD attenuates LPS-induced endothelial cells pyroptosis [J].Inflammation Research ,2024 ,73( 1) : 5-17. DOI: 10.1007/s00011-023-01812-1.

[14] Hu Y ,Li H ,Zhang X ,et al. Identification of two repurposed drugs targeting GSDMD oligomerization interface I to block pyroptosis [J].Cell Chemical Biology ,2024 ,31( 12) : 2024-2038. e7. DOI: 10.1016/j.chembiol.2024.10.002.

[15] Liu B ,Yu J. Anti-NLRP3 inflammasome natural compounds: An update [J].Biomedicines ,2021 ,9( 2) : 136. DOI: 10.3390/biomedicines9020136.

[16] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms ,physiological functions ,and therapeutic applications [J].Cell ,2022 ,185( 14) : 2401-2421. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003.

[17] Shen K ,Wang X ,Wang Y ,et al. miR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J].Redox Biology ,2023 ,62: 102655. DOI: 10.1016/j.redox. 2023.102655.

[18] Xie SS ,Deng Y ,Guo S ,et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation [J].Scientific Reports ,2022 ,12( 1) : 3056. DOI: 10.1038/s41598-022-06848-7.

[19] 张梦菲 ,於江泉 ,郑瑞强.铁死亡在脓毒症中的研究进展 [J].中华危重病急救医学 ,2022 ,34( 9) : 985-990. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220329-00313.

[20] Mortensen MS ,Ruiz J ,Watts JL. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis [J].Cells ,2023 ,12( 5) : 804. DOI: 10.3390/cells12050804.

[21] Shimizu J ,Murao A ,Nofi C ,et al.Extracellular C1RIP promotes GPX4-mediated ferroptosis in sepsis [J].Frontiers in Immunology ,2022 ,13: 903859. DOI: 10.3389/fimmu.2022.903859.

[22] 宋景春.目标导向的凝血复衡策略-重症凝血诊疗新理念 [J].血栓与止血学 ,2024 ,30( 2) : 47-51. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213. 2024.02.001.

[23] Zhang H ,Liu J ,Zhou Y ,et al. Neutrophil extracellular traps mediate m6A modification and regulates sepsis-associated acute lung injury by activating ferroptosis in alveolar epithelial cells [J].International Journal of Biological Sciences ,2022 ,18( 8) : 3337-3357. DOI: 10.7150/ijbs.69141.

[24] Zhang W ,Sun Z ,Cheng W ,et al. Impaired GPX4 activity elicits ferroptosis in alveolar type II cells promoting PHMG-induced pulmonary fibrosis development [J].Ecotoxicology and Environmental Safety ,2024 ,281: 116680. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.116680.

[25] Feng Z ,Meng F ,Huo F ,et al. Inhibition of ferroptosis rescues M2 macrophages and alleviates arthritis by suppressing the HMGB1/TLR4/STAT3 axis in M1 macrophages [J].Redox Biology ,2024 ,75: 103255. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103255.

[26] Schaefer SL ,Hummer G. Sublytic gasdermin-D pores captured in atomistic molecular simulations [J].Elife ,2022 ,11: e81432. DOI: 10.7554/eLife.81432.

[27] Jiang W ,Liu J ,Cui J ,et al. Ferroptosis plays a crucial role in lung cell damage caused by ventilation stretch [J].Free Radical Biology and

- Medicine ,2023 ,209: 84-95. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.381.
- [28] Tan R ,Ge C ,Yan Y ,et al.Deciphering ferroptosis in critical care: Mechanisms , consequences , and therapeutic opportunities [ J ]. Frontiers in Immunology ,2024 ,15: 1511015. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1511015.
- [29] Zhang L ,Luo YL ,Xiang Y ,et al.Ferroptosis inhibitors: Past ,present and future [J].Frontiers in Pharmacology , 2024 ,15: 1407335. DOI: 10.3389/fphar.2024.1407335.
- [30] Chen T ,Ding L ,Zhao M ,et al.Recent advances in the potential effects of natural products from traditional Chinese medicine against respiratory diseases targeting ferroptosis [J].Chinese Medicine ,2024 , 19( 1) : 49. DOI: 10.1186/s13020-024-00918-w.
- [31] Liu Z ,Zheng X ,Li N ,et al.Baicalein suppresses inflammation and attenuates acute lung injury by inhibiting glycolysis via HIF-1 $\alpha$  signaling [J].Molecular Medicine Reports ,2025 ,31( 1) : 18. DOI: 10.3892/mmr.2024.13383.
- [32] Liu SZ ,Yao SJ ,Yang H ,et al.Autophagy: Regulator of cell death [J]. Cell death&disease ,2023 ,14( 10) : 648. DOI: 10.1038/s41419-023-06154-8.
- [33] Zhao J ,Liang Q ,Fu C ,et al.Autophagy in sepsis-induced acute lung injury: Friend or foe? [ J ]. Cellular Signalling ,2023 ,111: 110867. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110867.
- [34] Li X ,Wang L ,Hao J ,et al.The role of autophagy in lamellar body formation and surfactant production in type 2 alveolar epithelial cells [J].International Journal of Biological Sciences ,2022 ,18( 3) : 1107-1119. DOI: 10.7150/ijbs.64285.
- [35] Chung KP ,Cheng CN ,Chen YJ , et al. Alveolar epithelial cells mitigate neutrophilic inflammation in lung injury through regulating mitochondrial fatty acid oxidation [J].Nature Communications ,2024 , 15( 1) : 7241. DOI: 10.1038/s41467-024-51683-1.
- [36] 卢子龙 ,宋从宽 ,赖凯 ,等.内皮细胞自噬在急性肺损伤中调控机制研究进展 [J].中华实用诊断与治疗杂志 ,2022 ,36( 10) : 1077-1080. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.10.025.
- [37] Lin Y ,Li Z , Wang Y , et al. CCDC50 suppresses NLRP3 inflammasome activity by mediating autophagic degradation of NLRP3 [ J ]. EMBO Reports , 2022 , 23 ( 5) : e54453. DOI: 10.15252/embr.202154453.
- [38] Liu Q ,Wu J ,Zhang X ,et al.Circulating mitochondrial DNA-triggered autophagy dysfunction via STING underlies sepsis-related acute lung injury [J]. Cell Death&Disease ,2021 ,12( 7) : 673. DOI: 10.1038/s41419-021-03961-9.
- [39] Kim JW ,Nam SA ,Koh ES ,et al.The impairment of endothelial autophagy accelerates renal senescence by ferroptosis and NLRP3 inflammasome signaling pathways with the disruption of endothelial barrier [J].Antioxidants ,2024 ,13( 8) : 886. DOI: 10.3390/antiox13080886.
- [40] Liu B ,Wang Z ,He R ,et al.Buformin alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis through an AMPK-dependent pathway [J].Clinical Science ,2022 ,136( 4) : 273-289. DOI: 10.1042/CS20211156.
- [41] Li X ,Zeng Q ,Yao R ,et al.Rapamycin mitigates organ damage by autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation in sepsis [ J ]. Histol Histopathol ,2024 ,39( 9) : 1167-1177. DOI: 10.14670/HH-18-706.
- [42] Fang Q ,Jing G ,Zhang Y ,et al.Erbin accelerates TFEB-mediated lysosome biogenesis and autophagy and alleviates sepsis-induced inflammatory responses and organ injuries [J].Journal of Translational Medicine ,2023 ,21( 1) : 916. DOI: 10.1186/s12967-023-04796-y.
- [43] Qiu J ,Chen Y ,Zhuo J ,et al.Urolithin A promotes mitophagy and suppresses NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells and MPTP-induced Parkinson's disease model [J].Neuropharmacology ,2022 ,207: 108963. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.108963.
- [44] Sun J ,Zeng Q ,Wu Z ,et al.Berberine inhibits NLRP3 inflammasome activation and proinflammatory macrophage M1 polarization to accelerate peripheral nerve regeneration [ J ]. Neurotherapeutics ,2024 ,21( 4) : e00347. DOI: 10.1016/j.neurot.2024.e00347.
- [45] 董岩 ,贾依娜尔·吐尔逊古丽·麦麦提 ,等.抑制 AKR1B1 表达通过调控巨噬细胞极化改善大鼠脓毒症所致急性肺损伤 [J].河北医药 ,2024 ,46( 15) : 2245-2250. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.15.001.
- [46] 王慧霞 ,安友仲.腺苷 A2B 受体激活减轻脓毒症诱导的急性肺损伤及肺微血管内皮炎症损伤 [J].中国临床新医学 ,2024 ,17( 2) : 138-144. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.02.03.
- [47] 郭晓生 ,傅子石 ,尉洁 ,等.巨噬细胞在脓毒症急性肺损伤中的研究进展 [J].疑难病杂志 ,2025 ,24( 9) : 1134-1138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.021.
- [48] Osorio-Valencia S ,Zhou B.Roles of macrophages and endothelial cells and their crosstalk in acute lung injury [J].Biomedicines ,2024 ,12( 3) : 632. DOI: 10.3390/biomedicines12030632.
- [49] Chen W ,Gullett JM ,Tweedell RE ,et al.Innate immune inflammatory cell death: PANoptosis and PANoptosomes in host defense and disease [ J ]. European Journal of Immunology , 2023 , 53 ( 11) : 2250235. DOI: 10.1002/eji.202250235.
- [50] Yang Z ,Kao X ,Huang N ,et al.Identification and analysis of PANoptosis-related genes in sepsis-induced lung injury by bioinformatics and experimental verification [ J ]. Journal of Inflammation Research , 2024 ,17: 1941-1956. DOI: 10.2147/JIR.S452608.
- [51] Kang Z ,Huang Q ,Zhen N ,et al.Heterogeneity of immune cells and their communications unveiled by transcriptome profiling in acute inflammatory lung injury [ J ]. Frontiers in Immunology , 2024 , 15: 1382449. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1382449.

( 收稿日期: 2026-03-15)