DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20263352

·综 述·

流感病毒与铁死亡相互作用及铁死亡抑制剂的抗流感病毒作用

王文博[1],李佳斐[1],胡 静[1],刘 媛[2]
(西部战区总医院 1. 疾病预防控制科;2. 检验科,四川 成都 610083)

[摘 要] 流行性感冒病毒(IFV)每年在全球造成较大的健康和经济负担,其致病机制仍需持续深入研究。IFV 引起不同类型的细胞死亡,包括凋亡、坏死和铁死亡。铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化细胞死亡途径,对抗氧化防御系统具有独特意义,可能与炎症有关。IFV 通过改变铁稳态、增加活性氧的积累和促进脂质过氧化作用等途径诱导铁死亡的发生。本文重点阐述 IFV 感染对激活铁死亡途径的影响及铁死亡抑制剂作为抗 IFV 治疗候选药物的现状,为相关研究提供新思路,也为开发新的抗病毒策略提供参考。

[关 键 词] 铁死亡;细胞死亡;流行性感冒病毒;炎症;氧化应激;脂质过氧化
[中图分类号] R373.1

Interaction between influenza virus and ferroptosis and the anti-influenza activity of ferroptosis inhibitors

WANG Wenbo[1], *LI Jiafei*[1], *HU Jing*[1], *LIU Yuan*[2] (1. *Department of Disease Control and Prevention*; 2. *Department of Clinical Laboratory*, *General Hospital of Western Theater Command*, *Chengdu* 610083, *China*)

[**Abstract**] Influenza virus (IFV) causes a considerable health and economic burden globally every year, and a comprehensive and in-depth understanding of its pathogenic mechanism is still needed. IFV causes different types of cell death, including apoptosis, necrosis and ferroptosis. Ferroptosis is an iron-dependent cell death pathway characterized by lipid peroxidation. It plays a unique role in regulating the antioxidant defense system and is potentially implicated in inflammatory responses. IFV induces ferroptosis by altering iron homeostasis, enhancing the accumulation of reactive oxygen species, and promoting lipid peroxidation. This article focuses on the impact of IFV infection on activation of the ferroptosis pathway and the current status of ferroptosis inhibitors as candidate drugs for anti-IFV therapy, providing new insights for related research and a reference for the development of new antiviral strategies.

[**Key words**] ferroptosis; cell death; influenza virus; inflammation; oxidative stress; lipid peroxidation

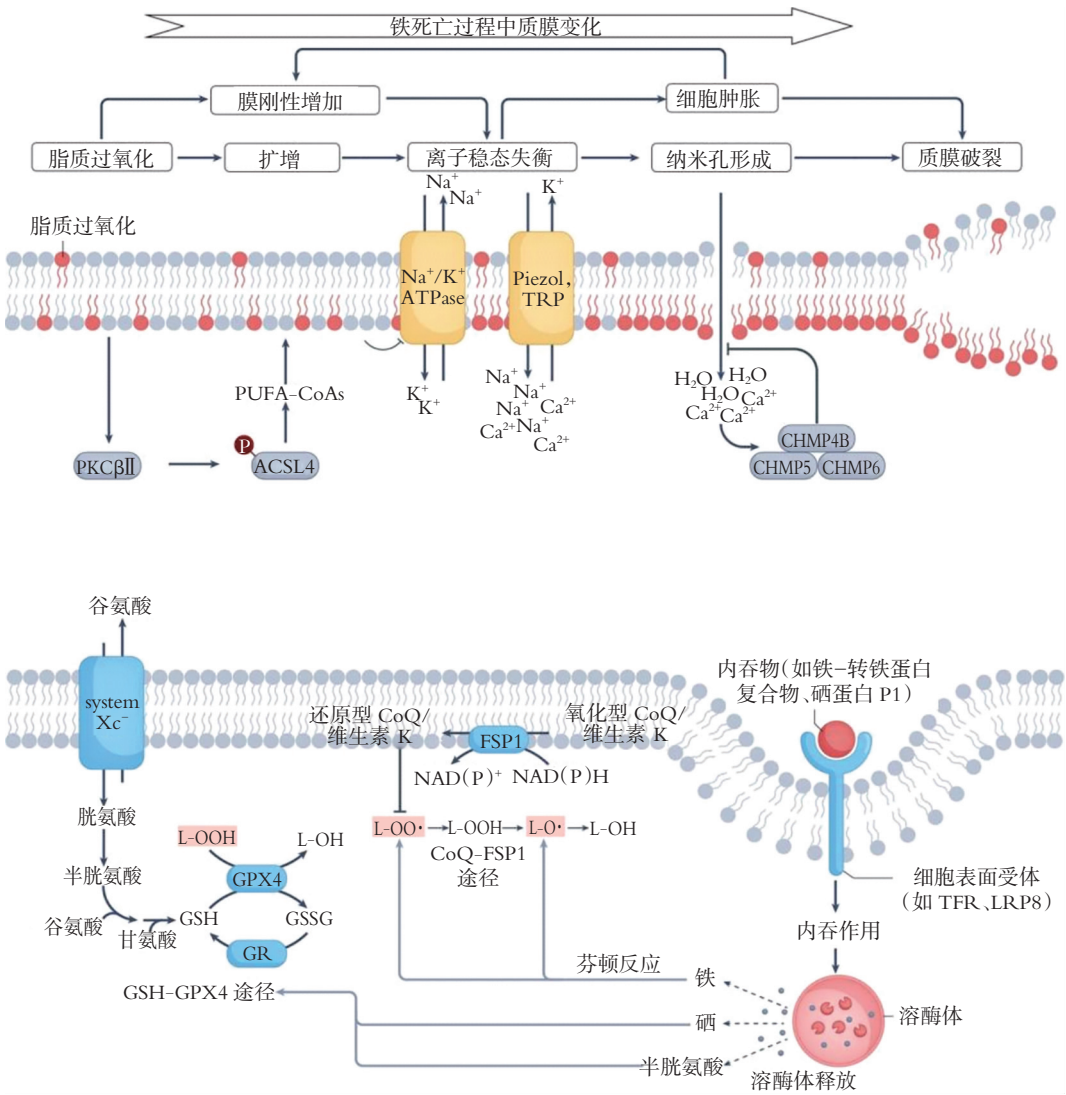
呼吸道传染病,特别是由呼吸道病毒引起的传染病,可能导致全球流行,给公共健康带来重大威胁。流行性感冒病毒(influenza virus, IFV)是造成人类严重健康问题、甚至导致死亡的主要呼吸道病毒之一,在世界范围内引起多次暴发和大流行。从历史上看,治疗呼吸道细菌感染主要依靠抗菌药物,而严重的呼吸道病毒感染主要通过控制炎症细胞因子风暴进行治疗。病毒一般操纵多种细胞代谢和调控途径,推动致病过程进展,导致其靶细胞内不同形式的细胞死亡。铁死亡(ferroptosis)是一种非凋亡性的细胞死亡机制,其发生依赖于具有氧化还原活性的铁。细胞内的游离铁或含铁酶可以与氧及含有多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的脂质发生反应,生成大量膜脂质过氧化物,引起细胞致命损伤。铁死亡的整个过程包括亚铁离子的积累、自由基的产生、抗氧化系统的功能障碍,以及膜结合的脂质过氧化物的形成[1]。铁死亡在多种呼吸道传染病中起着重要的调节作用[2-3],提示靶向铁死亡可能是治疗这些疾病的新途径。本文旨在探索铁死亡与 IFV 感染机制之间的动态相互

[收稿日期] 2025－12－19
[基金项目] 成都市卫健委课题(2024281)
[作者简介] 王文博(1986－),男(汉族),河南省商丘市人,主管技师,主要从事呼吸道感染性疾病致病机制研究。
[通信作者] 刘媛 E-mail:liuyuan198231@163.com

作用。通过探索 IFV 感染触发铁死亡途径并导致炎症的机制，为相关研究提供新见解和新思路，以期为开发新的抗病毒策略提供参考。

1　铁死亡相关分子机制

1.1　铁稳态失衡　铁是人体不可或缺的一种元素，参与多种生理过程，如氧气运输、电子传递及 DNA 合成等。细胞内铁的吸收和代谢处于相对稳定状态，Fe^{3+} 与转铁蛋白(transferrin，TF)结合后，通过细胞膜上的转铁蛋白受体(transferrin receptor，TFR)进入细胞，随后 Fe^{3+} 被还原成 Fe^{2+}；膜铁转运蛋白(ferroportin，FPN)可将细胞内过量的铁转移至细胞外[4]。溶酶体也可参与铁的储存与释放，通过核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4，NCOA4)介导的铁蛋白自噬(ferritinophagy)释放储存的铁，抑制 NCOA4 可减少铁死亡[5]。当细胞内铁累积时，过量的铁通过芬顿反应(fenton reaction)生成促进脂质过氧化的羟基自由基和脂质烷氧基自由基，引起活性氧(reactive oxygen species，ROS)堆积，见图 1。



注：PKCβII 表示蛋白激酶 CβII(protein kinase CβII)，CHMP 表示带电多泡体蛋白(charged multivesicular body protein)，CoA 表示辅酶 A(coenzyme A)，ACSL4 表示乙酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4)，GR 表示谷胱甘肽还原酶(GSH reductase)，GSSG 表示氧化型谷胱甘肽(oxidized GSH)，GPX4 表示谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4)。

图 1　铁死亡主要机制和信号通路示意图[7]

1.2 脂质过氧化 PUFA、可溶性 ROS 和铁通过化学反应产生脂质过氧化物[6]。脂质过氧化物可以与铁发生反应，生成高度反应性的脂质自由基[7]。铁死亡发生时，脂质过氧化物在内质网和其他细胞器中积累，随后在细胞膜上积累，导致细胞膜张力上升，从而激活 Piezo1 和瞬时受体电位（transient receptor potential，TRP）通道等机械敏感性离子通道，引发 Ca^{2+}、Na^{+} 内流，以及 K^{+} 外流。同时，细胞膜上的 Na^{+}/K^{+} 三磷酸腺苷酶失活，进一步增强离子流动[6]，导致离子稳态丧失和渗透性细胞肿胀，最终引发细胞膜破裂[8]。另外，乙酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）能够通过将 PUFA 活化为乙酰辅酶 A 促进铁死亡[9]。

1.3 抗氧化调节轴 system Xc^{-}-谷胱甘肽（glutathione，GSH）-谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）轴和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）-铁死亡抑制蛋白 1（ferroptosis suppressor protein 1，FSP1）-辅酶 Q10（coenzyme Q10，CoQ10）轴能够限制膜脂质过氧化，从而抑制铁死亡[10-11]。system Xc^{-} 是位于细胞膜上的一种异源二聚体转运蛋白，由 SLC7A11（也称为 xCT）和 SLC3A2 两个亚基组成。system Xc^{-} 通过交换谷氨酸将胱氨酸转入细胞，并迅速还原为半胱氨酸，用于合成还原型 GSH。GPX4 在辅因子 GSH 作用下将有毒的磷脂过氧化物（L-OOH）转化为无害的脂质醇（L-OH）[12]。与 GPX4 轴平行，氧化还原酶 FSP1（apoptosis inducing factor mitochondria associated 2，AIFM2）利用 NADPH 将自由基捕捉抗氧化剂（如 CoQ10 或维生素 K）还原，这些抗氧化剂向磷脂过氧自由基（LOO·）提供电子，终止脂质过氧化过程[11,13]。抑制 system Xc^{-}-GSH-GPX4 轴和 NADPH-FSP1-CoQ10 轴可诱导铁死亡发生[8]。核因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2；也称为 NFE2L2）是调控抗氧化反应的关键转录因子，正常条件下由 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（kelch like ECH associated protein 1，KEAP1）介导降解。铁死亡发生时，Nrf2 从 KEAP1 释放，进入细胞核启动抗氧化基因表达，包括 system Xc^{-} 的亚基 SLC7A11、GSH 合成酶 GCLC/GCLM 等[14]。另外，Nrf2 缺失可通过改变溶酶体功能增加细胞内铁水平[15]。

2 IFV 与铁死亡的相互作用

IFV 可诱导多种形式的细胞死亡，包括细胞凋亡和坏死[16]，其与铁死亡之间也存在潜在联系，包括铁稳态失衡、抗氧化系统受损、脂质过氧化等[17]。

2.1 IFV 感染引起铁稳态失衡 研究[18-19]表明，IFV 感染可以引起细胞内 Fe^{2+} 水平升高。Cheng 等[18]利用猪流行性感冒病毒（swine influenza virus，SIV）感染 A549 细胞，细胞内 Fe^{2+} 水平显著升高。SIV 感染 12 h 后 TF 和 TFR 表达显著增加。然而，SIV 感染 24 h 后，TF 和 TFR 表达下降，可能影响铁运输，并导致细胞内铁紊乱。Huang 等[19]利用 IFV 感染小鼠肺上皮细胞（MLE-12），细胞内总铁和 Fe^{2+} 水平升高。Ju 等[20]发现，H5N1 病毒的神经氨酸酶与溶酶体相关膜蛋白 1（lysosome-associated membrane protein 1，LAMP1）和 LAMP2 结合，使其去糖基化，引发溶酶体破裂。该研究未检测铁离子变化，但溶酶体破裂释放的溶酶体酶可通过降解铁蛋白导致铁积累。对 IFV 作用方面，200 μmol/L 的 Fe^{2+} 直接作用于 IFV，降低半数组织培养感染量（TCID50）和血凝素（HA）滴度，透射电子显微镜显示，Fe^{2+} 对病毒脂质包膜造成了严重损伤[21]。

2.2 IFV 感染引起抗氧化系统受损 SIV 感染抑制了 system Xc^{-} 两个亚基 SLC3A2 和 SLC7A11 的表达，同时 GPX4 表达下降。此外，SIV 感染导致 GSH 显著减少，NADPH 水平降低[18]。另一项研究[21]也观察到 IFV 引起细胞内 GSH 消耗，GPX4 水平降低。也有研究[19,22]通过鼻腔接种 IFV 诱导小鼠急性肺损伤，发现 IFV 感染导致 GPX4、SLC7A11、GSH 水平降低，ACSL4 表达水平升高。Zheng 等[17]发现，IFV 感染的上皮细胞中吲哚胺 2，3-双加氧酶 1（indoleamine 2，3-dioxygenase 1，IDO1）的表达显著增加，敲低 IDO1 能够增加 GPX4 和 SLC7A11 的表达，同时降低 TF 和 TFR 的表达，提示 IFV 可通过 IDO1 影响铁死亡。H5N1 感染的 A549 细胞中，Nrf2、GCLC、GCLM、SLC7A11、NADPH、GPX2 和 HO-1 等抗氧化基因的表达水平明显下降[23]。H1N1 感染诱导人鼻上皮祖细胞（hNEPCs）Nrf2/KEAP1 和 GCLC 的表达显著降低，谷氨酰胺水解功能受损，通过 Nrf2-KEAP1-GCLC 信号通路引发 hNEPCs 铁死亡[24-25]。对 IFV 作用方面，敲除 Nrf2 促进感染[26-27]，敲低

KEAP1 抑制感染[26]。Nrf2 在 IFV 感染的小鼠模型中具有保护作用[28]。上述抑制作用是否与铁死亡相关尚待明确。

2.3　IFV 感染引起脂质过氧化　IFV 感染 A549 细胞，ROS 的积累程度增加，丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平升高[18]。另一项研究[21]也观察到 IFV 引起细胞内 ROS 和脂质过氧化增加。MLE-12 细胞感染模型中，ROS 释放增加[19]。Liu 等[21]发现，H5N1 感染的 A549 细胞中，ROS 水平在感染后 24 h 达到峰值。H1N1 感染的小鼠模型肺组织中 MDA 水平升高[22]。对 IFV 作用方面，IFV 的复制受宿主细胞氧化还原状态影响[29-30]，高 ROS 水平和低 GSH 水平有利于病毒复制[31-32]。Bcl-2 和 GSH 升高的细胞中，病毒复制减少，影响晚期病毒蛋白（HA 和膜蛋白）的表达及病毒核糖核蛋白的核质转运[30]。Kung 等[33]报道 ACSL4 缺陷细胞中 IFV 滴度下降。综上所述，IFV 可通过多种机制引起细胞铁死亡。细胞内铁离子水平、氧化应激状态及铁死亡通路某些关键分子对 IFV 蛋白表达和复制有一定干扰作用，见表 1。同时，铁死亡及氧化应激状态可上调宿主炎症因子表达，加剧 IFV 感染结局[34-35]。二者相互作用是某些关键分子的直接作用还是信号通路中其他蛋白的间接作用仍有待深入研究。

表 1　IFV 感染与铁死亡的相互作用

作用系统	作用体系	IFV 对铁死亡的作用	铁死亡对 IFV 的作用
铁稳态	铁离子水平	总铁离子升高，亚铁离子升高[19-20]	Fe^{2+} 破坏 IFV 脂质包膜[21]
	TF、TFR	感染后 12 h，TF 和 TFR 表达增加，感染后 24 h，TF 和 TFR 表达下降[18]； 通过 IDO1 增加 TF、TFR 的表达[17]	–
	溶酶体	NA 蛋白引起溶酶体破裂[20]	–
抗氧化系统	system Xc^--GSH-GPX4	SLC3A2[18]、SLC7A11[18,22-23,26]、GSH[18,21-22]、GPX4[18,21-22]水平降低； 通过 IDO1 降低 GPX4 和 SLC7A11 的表达[17]	过表达 Bcl-2 的细胞，GSH 水平升高，病毒蛋白表达水平降低[30]
	NADPH-FSP1-CoQ10	NADPH 表达降低[18,23]	–
	Nrf2-KEAP1	Nrf2、GCLC、GCLM 表达降低[23]；GCLM 表达降低、KEAP1 升高[26]	敲除 Nrf2 促进感染，敲低 KEAP1 抑制感染[26]
脂质过氧化	ROS	ROS 水平升高[18-19,21,23]	高 ROS 水平促进病毒复制[31-32]。
	MDA	MDA 升高[18,22]	–
	ACSL4	ACSL4 水平升高[19,22]	ACSL4 缺陷细胞中 IFV 滴度下降[33]

注：NA 表示神经氨酸酶，– 表示无相应内容。

3　铁死亡抑制剂的抗病毒活性

IFV 感染引起氧化应激、铁代谢紊乱，导致细胞内 ROS 和铁水平升高，诱发铁死亡，这一方面可能影响 IFV 病毒复制，另一方面可加剧 IFV 感染引起的炎症。铁死亡抑制剂可通过抑制铁离子积累、抑制脂质过氧化反应、恢复 GPX4 活性等途径阻断铁死亡进程，有望成为治疗 IFV 感染的有效候选物。以下概述几种铁死亡抑制剂对 IFV 感染的作用。

3.1　1-甲基色氨酸（1-methyl-tryptophan，1-MT）　IDO1 是 IFV 诱导铁死亡的关键调控因子，1-MT 是 IDO1 的竞争性抑制剂。小鼠感染实验表明，1-MT 抑制 IDO1 可显著降低小鼠病死率。1-MT 处理降低了 IFV 感染小鼠支气管肺泡灌洗液中的总蛋白、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）浓度及炎症因子水平，如白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α），同时小鼠肺组织中 T 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞浸润减少，表明 1-MT 通过抑制 IDO1 减轻炎症和肺组织损伤，有效减轻 IFV 诱导的急性肺损伤[17]。

3.2　JHU-083　小分子化合物 JHU-083 是一种谷氨酰胺酶拮抗剂，通过抑制谷氨酰胺代谢抑制铁死亡。感染 H1N1 病毒的小鼠腹腔注射 JHU-083，鼻黏膜和肺部炎症明显减轻，鼻腔灌洗液中炎症因子 IFN-α、CXCL10 和 MCP-1 明显降低，血清中 IgA 和 IgG 降低。小鼠鼻黏膜组织标本中铁死亡相关蛋白 Nrf2、KEAP1、HO-1、NQO1、SLC7A11、GPX4、GCLC 和 GCLM 的表达水平降低，细胞内 MDA 和

4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal，4-HNE)也显著降低，表明 JHU-083 可显著降低小鼠鼻黏膜铁死亡，并可通过谷氨酰胺代谢途径减轻 H1N1 病毒对机体的损伤[24]。

3.3 铁抑素-1(ferrostatin-1，Fer-1) Fer-1 作为铁死亡抑制剂，可通过清除自由基、恢复铁代谢平衡抑制 IFV 诱导的铁死亡和炎症。Fer-1 处理可提高 IFV 感染细胞活力约 26.5%，减少 ROS 和 MDA 水平，维持 GSH 和 NADPH 水平，并部分恢复 SLC7A11、SLC3A2 和 GPX4 的表达。Fer-1 还能降低病毒滴度和炎症因子水平。但随着 IFV 感染时间的延长，Fer-1 降低病毒滴度的作用减弱，长期作用有待进一步确认。动物实验中，Fer-1 治疗可提高生存率，减轻体重下降和肺损伤，减少肺部炎症浸润，同时降低支气管肺泡灌洗液中的总细胞计数、蛋白水平、促炎细胞因子水平和 LDH 活性，表明其具有一定的抗炎和保护作用[17]。

3.4 亚稳态硫化铁(metastable iron sulfide，mFeS) 一项研究[21]制备了新型抗病毒化合物 mFeS，可有效对抗甲型和乙型流行性感冒病毒多种亚型。mFeS 通过 Fe^{2+} 依赖机制在病毒包膜内产生羟基自由基(·OH)，诱导病毒铁死亡，使病毒颗粒丧失感染能力。其煎剂[Dc(mFeS)]通过恢复硫代谢抑制宿主细胞铁死亡，减少病毒复制。mFeS 联合煎剂(mFeS&dc)雾化给药，可提高小鼠存活率并减轻体重下降，表明其对 H1N1 感染具有治疗潜力。尽管上述研究提示抑制铁死亡在缓解 IFV 感染中具有一定作用，但该领域整体仍处于初步探索阶段，相关报道较少。此外，有研究发现麻杏石甘汤(Maxing shigan decoction，MXSGD)[19]、三结构域蛋白家族 16(tripartite motif containing 16，TRIM16)[23]、原花青素(proanthocyanidins，PAs)[22]等也能在一定程度上抑制铁死亡和病毒复制，但其具体作用机制尚不明确，仍需深入研究。铁死亡在先天免疫、炎症反应及免疫细胞功能中也具有潜在影响，其抑制剂是通过调节宿主免疫还是直接抑制病毒感染发挥作用，仍有待进一步阐明。

4 思考与展望

铁死亡是一种独特的细胞死亡形式，其特征是依赖铁的磷脂过氧化反应。铁死亡在先天免疫及炎症放大中的作用逐渐被揭示，其参与多种病理生理进程，包括抗肿瘤免疫[36]、心血管疾病[37]、神经退行性疾病[38]等。铁死亡与多种病毒性疾病的发病机制有关，如 IFV、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus，HIV)、新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2)及肠道病毒等[1]。IFV 感染诱导铁死亡表现为 GSH 耗竭、GPX4 下调、脂质 ROS 积累及 Fe^{2+} 升高。IFV 破坏 Xc^--GPX4 轴，激活 ACSL4，促进脂质过氧化，同时引发铁代谢紊乱和炎症因子释放(如 IL-1β、TNF-α)。与 IFV 引起的铁死亡相似，在 SARS-CoV-2 感染的 Vero 细胞中，GPX4 表达降低，Nrf2 抗氧化途径被抑制，重症 SARS-CoV-2 感染患者病情严重程度与血清中的铁蛋白水平升高相关[39]。

从药理学角度看，针对铁死亡的治疗策略具有一定潜力，几种铁死亡抑制剂(1-MT、JHU-083、PAs、Fer-1 等)均表现出一定抗 IFV 作用。然而，铁死亡是直接作用于 IFV，还是通过参与宿主组织损伤间接影响 IFV 感染进程，证据仍不充分。此外，关于 IFV 和铁死亡相互作用的研究主要局限于细胞和动物模型，人类样本或临床验证仍是该领域空白。抑制铁死亡对宿主的影响可能是双向的，如铁死亡既可以促进也可以抑制肿瘤发展，可能对抗癌免疫产生负面影响，甚至促进肿瘤的生长和进展[40]。因此，需进一步探索铁死亡是否影响宿主抗病毒免疫或病毒清除效率，进一步阐明其作用效果。

作者贡献声明：王文博负责通路分析、综述撰写；李佳斐、胡静负责文献检索、综述撰写；刘媛负责综述撰写、修改、审阅。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Dixon SJ，Lemberg KM，Lamprecht MR，et al. Ferroptosis：an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell，2012，149(5)：1060－1072.

[2] Feng SJ，Tang D，Wang YC，et al. The mechanism of ferroptosis and its related diseases[J]. Mol Biomed，2023，4(1)：33.

[3] Hong LY，Chen XY，Liu YM，et al. The relationship between ferroptosis and respiratory infectious diseases：a novel landscape for therapeutic approach[J]. Front Immunol，2025，16：1550968.

[4] Chen X，Li JB，Kang R，et al. Ferroptosis：machinery and regulation[J]. Autophagy，2021，17(9)：2054－2081.

[5] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1425 - 1428.

[6] Hirata Y, Cai RQ, Volchuk A, et al. Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis[J]. Curr Biol, 2023, 33(7): 1282 - 1294. e5.

[7] Li ZP, Lange M, Dixon SJ, et al. Lipid quality control and ferroptosis: from concept to mechanism[J]. Annu Rev Biochem, 2024, 93(1): 499 - 528.

[8] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424 - 442.

[9] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91 - 98.

[10] Seiler A, Schneider M, Förster H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death[J]. Cell Metab, 2008, 8(3): 237 - 248.

[11] Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 688 - 692.

[12] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1/2): 317 - 331.

[13] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. Nature, 2019, 575(7784): 693 - 698.

[14] Anandhan A, Dodson M, Schmidlin CJ, et al. Breakdown of an ironclad defense system: the critical role of NRF2 in mediating ferroptosis[J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(4): 436 - 447.

[15] Anandhan A, Dodson M, Shakya A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. Sci Adv, 2023, 9(5): eade9585.

[16] Hartmann BM, Albrecht RA, Zaslavsky E, et al. Pandemic H1N1 influenza A viruses suppress immunogenic RIPK3-driven dendritic cell death[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1931.

[17] Zheng YX, Zhang Y, Chen YB, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 drives epithelial cells ferroptosis in influenza-induced acute lung injury[J]. Redox Biol, 2025, 81: 103572.

[18] Cheng JH, Tao J, Li BQ, et al. Swine influenza virus triggers ferroptosis in A549 cells to enhance virus replication[J]. Virol J, 2022, 19(1): 104.

[19] Huang JW, Ma XY, Liao ZX, et al. Network pharmacology and experimental validation of Maxing Shigan decoction in the treatment of influenza virus-induced ferroptosis[J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(10): 775 - 788.

[20] Ju XW, Yan YW, Liu Q, et al. Neuraminidase of influenza a virus binds lysosome-associated membrane proteins directly and induces lysosome rupture[J]. J Virol, 2015, 89(20): 10347 - 10358.

[21] Miao XY, Yin YY, Chen YL, et al. Bidirectionally regulating viral and cellular ferroptosis with metastable iron sulfide against influenza virus[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(17): e2206869.

[22] Lv YW, Du Y, Ma SS, et al. Proanthocyanidins attenuates ferroptosis against influenza-induced acute lung injury in mice by reducing IFN-γ[J]. Life Sci, 2023, 314: 121279.

[23] Liu YW, Wei YF, Zhou ZW, et al. Overexpression of TRIM16 reduces the titer of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus and promotes the expression of antioxidant genes through regulating the SQSTM1-NRF2-KEAP1 axis[J]. Viruses, 2023, 15(2): 391.

[24] Liu CC, Wu XH, Bing X, et al. H1N1 influenza virus infection through NRF2-KEAP1-GCLC pathway induces ferroptosis in nasal mucosal epithelial cells[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 204: 226 - 242.

[25] 吴鑫浩. H1N1 流感病毒感染鼻黏膜上皮细胞诱导铁死亡发生的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2023.
Wu XH. H1N1 influenza virus infection induces ferroptosis in nasal mucosal epithelial cells[D]. Jinan: Shandong University, 2023.

[26] Waqas FH, Shehata M, Elgaher WAM, et al. NRF2 activators inhibit influenza A virus replication by interfering with nucleo-cytoplasmic export of viral RNPs in an NRF2-independent manner[J]. PLoS Pathog, 2023, 19(7): e1011506.

[27] Kesic MJ, Simmons SO, Bauer R, et al. Nrf2 expression modifies influenza A entry and replication in nasal epithelial cells[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(2): 444 - 453.

[28] Yageta Y, Ishii Y, Morishima Y, et al. Role of Nrf2 in host defense against influenza virus in cigarette smoke-exposed mice[J]. J Virol, 2011, 85(10): 4679 - 4690.

[29] Checconi P, De Angelis M, Marcocci ME, et al. Redox-modulating agents in the treatment of viral infections[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4084.

[30] Nencioni L, Iuvara A, Aquilano K, et al. Influenza A virus replication is dependent on an antioxidant pathway that involves GSH and Bcl-2[J]. FASEB J, 2003, 17(6): 758 - 760.

[31] Amatore D, Sgarbanti R, Aquilano K, et al. Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redox-sensitive pathways activated by NOX4-derived ROS[J]. Cell Microbiol, 2015, 17(1): 131 - 145.

[32] Celestino I, Checconi P, Amatore D, et al. Differential redox state contributes to sex disparities in the response to influenza virus infection in male and female mice[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1747.

[33] 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(1): e0271721.

[34] Zheng YX, Huang YB, Xu YH, et al. Ferroptosis, pyroptosis and necroptosis in acute respiratory distress syndrome[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 91.

[35] Yu Y, Xu N, Cheng Q, et al. IFP35 as a promising biomarker and therapeutic target for the syndromes induced by SARS-CoV-2 or influenza virus[J]. Cell Rep, 2021, 37(12): 110126.

[36] Sun LL, Linghu DL, Hung MC. Ferroptosis: a promising target for cancer immunotherapy[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(12): 5856-5863.

[37] Fratta Pasini AM, Stranieri C, Busti F, et al. New insights into the role of ferroptosis in cardiovascular diseases[J]. Cells, 2023, 12(6): 867.

[38] Goel F, Singh P, Rai SN, et al. Nrf2/Keap1 signaling axis in the brain: master regulator of oxidative stress in neurodegenerative and psychiatric disorders[J]. Mol Neurobiol, 2025, 63(1): 197.

[39] Qiu BY, Zandkarimi F, Saqi A, et al. Fatal COVID-19 pulmonary disease involves ferroptosis[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3816.

[40] Quaranto D, DeSouza NR, Carnazza M, et al. Ferroptosis-the "double-edged sword" in cancer: mechanisms of tumor suppression/resistance and therapeutic manipulation[J]. Biology (Basel), 2025, 15(1): 67.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:王文博,李佳斐,胡静,等. 流感病毒与铁死亡相互作用及铁死亡抑制剂的抗流感病毒作用[J]. 中国感染控制杂志, 2026,25(8):1254-1260. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20263352.

Cite this article as: WANG Wenbo, LI Jiafei, HU Jing, et al. Interaction between influenza virus and ferroptosis and the anti-influenza activity of ferroptosis inhibitors[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(8): 1254-1260. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20263352.