

细胞死亡在急性呼吸窘迫综合征中的相关研究

邵容格¹ 杜学柯^{1,2}

¹广西医科大学附属肿瘤医院麻醉科, 广西壮族自治区南宁 530021; ²广西医科大学第二附属医院麻醉科, 广西壮族自治区南宁 530007

通信作者: 杜学柯, Email: duxueke@gxmu.edu.cn

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是一组肺泡-毛细血管屏障损伤造成顽固性低氧血症的临床综合征, 因其致病因素众多, 病情发展急且危重, 治疗方法单一, 亟需寻求新的治疗方法。ARDS 发展过程中存在多种调节性细胞死亡 (RCD) 类型, 包括凋亡、自噬、程序性坏死、焦亡、铁死亡等。文章针对肺内细胞死亡与 ARDS 之间的关系, 重点介绍不同细胞各类 RCD 调控机制和通路对肺损伤的影响以及最新研究进展, 为 ARDS 提供预防及治疗策略。

【关键词】 调节性细胞死亡; 急性呼吸窘迫综合征; 肺损伤

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2018GXNSFAA138007); 广西高校中青年教师基础能力提升项目 (2018KY0113); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (S2018104)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.028

Cell death related study in acute respiratory distress syndrome Shao Rongge¹, Du Xueke^{1,2}

¹Department of Anesthesiology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Du Xueke, Email: duxueke@gxmu.edu.cn

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a group of lung alveolus-capillary barrier injuries resulting in a clinical syndrome of refractory hypoxemia. Because the pathogenic factors involved in ARDS are numerous, its disease progress is very fast and critical and at present its therapeutic method is not very satisfactory, therefore it is in urgent need to seek a new treatment method. In the ARDS developing process, there are many types of regulatory cell death (RCD) including apoptosis, autophagy, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, etc. This article aims at the relationship between the lung cell death and ARDS, and its introduction key points are the effect of different cells' various types of RCD regulatory mechanisms and pathways on lung injury, as well as the latest research progress in order to provide prevention and treatment strategies for ARDS.

【Key words】 Regulatory cell death; Acute respiratory distress syndrome; Lung injury

Fund program: Guangxi Natural Science Funding Project (2018GXNSFAA138007); Basic Ability Improvement Project for Young and Middle-aged Teachers in Guangxi colleges and Universities (2018KY0113); Development and Popularization of Application Projects of Medical and Health Appropriate Technology in Guangxi (S2018104)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.028

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是由除心源性之外的肺内、肺外致病因素导致的急性、进行性缺氧性呼吸衰竭, 以肺泡内多种炎性细胞 (巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等) 介导的肺局部炎症反应所致的细胞损伤以及炎症反应失控所致的肺泡-毛细血管屏障损伤为特征, 引发肺部炎症瀑布反应, 最终并发多器官功能衰竭。全球范围内每年有 300 多万例 ARDS 患者, 占重症监护病房 (ICU) 住院总人数的 10%。由于 ARDS 是一种由一系列临床和生理标准定义的综合征, 因此唯一被证明有效的治疗方法是基于基本生理原理的肺保护通气策略^[1]。随着 ARDS 发生过程中肺泡内不同细胞的死亡模式被发现, 尤其是调节性细胞死亡 (RCD) 模式在 ARDS 发生发展中的作用, 针对细胞死亡相关信号的药物或通路为预防 ARDS 及改善肺损伤提供了新的策略和方向。

1 细胞死亡

细胞死亡分为意外性细胞死亡 (ACD) 和 RCD^[2]。RCD 是由 1 个或多个信号转导模块激活导致的细胞死亡形式, 也

可以通过药物或基因调控。当胞内或胞外微环境发生一定程度破坏时, 细胞可以激活信号转导级联反应中的一种, 最终导致其死亡。每种 RCD 模式都是由相互连接的分子机制启动和传播的, 而 ACD 则是不可控的细胞死亡形式^[3]。在过去 10 年中, 细胞死亡命名委员会 (NCCD) 从形态学、生化和功能角度定义和解释细胞死亡的准则^[4]。每种类型的细胞死亡都可以表现出完整的形态学特征, 以此分类, 细胞死亡可分为凋亡、自噬、坏死和侵入性死亡 4 型。I 型细胞死亡为凋亡, 以细胞质浓缩、核固缩、核破裂、脱氧核糖核酸 (DNA) 片段化、质膜起泡为特征, 最终形成凋亡小体; II 型细胞死亡为自噬, 表现为广泛的胞质空泡化, 消除受损的蛋白质及细胞器, 形成自噬体, 随后于溶酶体中降解, 而不存在染色质皱缩现象; III 型细胞死亡为坏死, 与 I 型、II 型细胞死亡不同, 是其形态改变, 包括细胞器肿胀、质膜破裂和染色质重度浓缩; IV 型细胞死亡为侵入性死亡, 表现为细胞侵入或被其他细胞吞噬, 被吞噬的细胞会被宿主细胞通过溶酶体降解而消除^[5]。同时, 还有其他类型的细胞死亡, 如铁死

亡、失巢凋亡、胀亡、溶酶体依赖性细胞死亡、类凋亡等。近年来,人们越来越重视阐明 RCD 在 ARDS 发生过程中的诱导机制。

2 细胞死亡与 ARDS

2.1 ARDS 与细胞凋亡:细胞凋亡也叫做程序性细胞死亡(PCD),其发生依赖于一系列天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)的激活。根据在细胞凋亡中的作用,caspases 可分为起始 caspases 和效应 caspases^[6]。一旦检测到细胞损伤的信号,起始 caspases 会进行自我剪切并启动细胞自杀过程,效应 caspases 会将其执行并完成对特定蛋白底物的水解。凋亡机制主要有两种途径,包括凋亡的外在途径和内在途径。外源性凋亡途径又称死亡受体途径,由肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、Fas 相关细胞表面抗原(Fas)等死亡配体与相应配体在胞质内的死亡域中形成复合物后,激活 caspase 导致的细胞凋亡。如 Fas/Fas-l 复合物募集 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)与 caspase-8 前体形成死亡诱导信号复合体(DISC)^[7]。作为起始 caspases, caspase-8 在 DISC 中自行催化激活导致 caspase-3 蛋白水解并活化,触发凋亡^[8]。内源性凋亡途径被称为线粒体途径,受多种线粒体酶控制,包括消耗线粒体跨膜电势和向胞质中释放促凋亡蛋白以及线粒体来源的 caspases 的第二激活因子。细胞外刺激或细胞内信号触发后,细胞色素 C(Cyt C)透过线粒体膜释放到胞质中,募集凋亡酶激活因子-1(Apaf-1)和 caspase-9 前体形成凋亡小体,激活下游 caspase-9/3 信号级联,导致细胞凋亡^[9-10]。

凋亡是一个复杂的过程,可以通过多种信号通路被激活。研究表明,注射血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白内源性配体(Apelin)可改善脂多糖诱导肺巨噬细胞的氧化应激、线粒体凋亡和生殖反应。通过减少线粒体活性氧簇(ROS)引发的氧化损伤、线粒体介导的细胞凋亡以及核转录因子- κ B(NF- κ B)和核苷酸结合寡聚域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体诱导的炎症反应来保护脂多糖诱导的 ARDS^[11-12]。使用一磷酸腺苷(AMP)激活的蛋白激酶(AMPK)激活剂二甲双胍和肺泡灌洗液中高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的中和抗体后发现,ARDS 患者中性粒细胞凋亡明显减少,从而使持续肺部炎症减轻^[13]。除炎性细胞外,肺泡上皮细胞和血管内皮细胞也同样存在凋亡现象,沉默肺腺癌转录物长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)会抑制人肺微血管内皮细胞凋亡,减轻 ARDS 中微小 RNA-150-5p(miR-150-5p)靶向的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)对肺的损伤^[14]。生长素释放肽通过抑制线粒体依赖途径,在一定程度上抑制了肺泡上皮细胞内一氧化氮(NO)的产生和蛋白 s-亚硝基化水平,减少细胞凋亡^[15]。在 ARDS 中,由于肺泡会释放外泌体,其分泌水平可能与 ARDS 的病因有关。外泌体含有与细胞凋亡、坏死和自噬相关的载脂蛋白,因此外泌体可能也参与了肺内的细胞凋亡^[16]。总而言之,在 ARDS 发生过程中,肺内细胞通过多个上游信号通路发生凋亡加速肺损伤。因此,抑制细胞凋亡的化合物或分子可能成为治疗 ARDS 的潜在药物。

2.2 ARDS 与细胞自噬:自噬通常是由缺氧、氧化应激、感

染、癌症等原因导致细胞器或胞质蛋白受损,后被包裹形成双层膜的囊泡,即自噬小体,于溶酶体中分解成氨基酸和生物小分子后,进入物质循环再利用^[17]。哺乳动物形成自噬小体的调控基因主要是自噬相关基因 8(ATG8),上调其表达水平能促进自噬的发生。AMPK、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)等信号通路都参与自噬反应,且许多自噬的信号通路已在疾病中得到验证。

研究表明,损伤的线粒体及 ROS、炎性因子可诱导自噬增强,进而启动自控机制,清除受损细胞器及其他有害物质,起到保护作用^[18]。通过促进损伤细胞自噬,缩小肺微血管屏障的损伤范围,可减轻由脂多糖诱导引起的肺损伤^[19]。雷帕霉素能通过诱导自噬提高清除肺内白念珠菌的能力,减轻肺内炎症。同时,雷帕霉素还能够逆转脂多糖相关性肺损伤中细胞自噬的障碍,改善细胞内环境,减轻肺部炎症^[20-21]。当机体受到一定程度刺激或损伤时,自噬可能会促进大分子或细胞器的降解,减少生物合成过程,导致细胞死亡。在一些疾病发生初期,自噬不仅不能减少组织损伤,甚至会诱导并加重疾病的发生发展,而疾病的转归取决于机体损伤程度^[22]。在呼吸机相关性肺损伤中,细胞内发生线粒体自噬,其产物 mtDNA 发生逃逸后被 Toll 样受体 9(TLR9)识别并激活 TLR9-髓样分化因子 88(MyD88)信号通路,使其下游 NF- κ B p65 表达上调,介导炎性因子释放,诱导肺组织发生急性炎症损伤^[23]。但有专家提出了相反的观点,他们认为自噬可能不会导致细胞死亡,且自噬不同于自噬细胞死亡,自噬细胞死亡是由自噬引起的细胞死亡,而不是自噬所参与的细胞死亡^[24]。一氧化碳就可以通过抑制肺内炎症反应和增强白细胞的吞噬作用来增强肺内自噬水平,进而减轻肺内皮细胞的凋亡,达到减轻肺损伤的目的^[25]。与凋亡类似的是,在 ARDS 发生过程中,外泌体同样可能影响细胞自噬作用。虽然自噬对肺内皮细胞功能改善有益,但判断自噬调节肺内细胞死亡对治疗 ARDS 是否有效,还需要进行进一步的研究。

2.3 ARDS 与细胞坏死:细胞坏死分为意外性坏死和程序化坏死。意外性坏死是细胞的意外死亡,指物理、化学机械因素等因素直接造成细胞完整性的破坏导致细胞死亡。这种方式不需要特定的信号通路,是一种不可控的死亡形式。程序性坏死是程序化坏死最典型的表现形式,具有凋亡和坏死的特征^[2]。细胞发生程序性坏死时可以观察到细胞变圆、细胞质肿胀、细胞器膨大,且染色体不发生凝集,产生大量 ROS,线粒体通透性发生改变,随着溶酶体膜的破裂导致细胞死亡。程序性坏死是由受体相互作用蛋白 1/受体相互作用蛋白激酶 1(RIP1/RIPK1)和受体相互作用蛋白 3/受体相互作用蛋白激酶 3(RIP3/RIPK3)的激酶活性介导的。RIPK1 在激活后磷酸化,通过 RIP 同型交互基序(RHIM)与 RIPK3 形成复合物,进一步激活磷酸化混合系列蛋白酶样结构域(MLKL)。磷酸化后的 MLKL 低聚化并转移至细胞膜上形成气孔,导致细胞膜完整性丧失。细胞内的内容物,如 HMGB1、线粒体 DNA、尿酸、组蛋白、三磷酸腺苷(ATP),被

释放到细胞外环境造成进一步的炎症反应。

有研究表明,细胞程序性坏死可以自杀形式抑制细胞内病原体的增殖,抵抗肺损伤,这一点在抵抗病毒感染中已经有了一定的研究,敲除 RIPK3 小鼠相比野生型小鼠对牛痘病毒高度敏感^[26-27]。但该过程也会导致肺部炎症加重和组织破坏,感染 H7N9 患者肺内的细胞凋亡抑制蛋白 cIAP2 作为上游因子,参与肺上皮细胞程序性坏死,导致 ARDS 的发生^[28]。同时, TNF 受体信号、Toll 样受体 (TLR3 和 TLR4) 的激活以及直接的 DNA 感应都可能诱发 RIPK1-RIPK3 复合物的形成^[29]。有学者表示,通过比较凋亡占整体肺泡上皮细胞死亡比例发现,在脂多糖诱导的肺损伤中,主要死亡类型是坏死(包括程序性坏死)而非凋亡^[30]。本课题组研究发现,巨噬细胞可通过脂多糖诱导细胞程序性坏死,且脂多糖可以通过激活 Z-DNA 结合蛋白 1 (ZBP-1) 诱导巨噬细胞激活 mtDNA/TLR4/NF- κ B 通路,而沉默 ZBP-1 则可以在体外阻断该通路,进而减轻肺损伤^[31]。大剂量脂多糖通过 RIPK3-MLKL 诱导肺血管内皮细胞发生程序性坏死,伴随蛋白 HSP90/P23 作为新型 RIPK3-MLKL 相互作用复合物,能导致 ARDS 的发生^[32]。观察血浆中 RIPK3 水平波动可以判断肺组织中 RIPK3 的活性,进而判断 ARDS 在 48 h 内的转归^[33]。与凋亡和自噬类似的是,在 ARDS 发生过程中外泌体同样可能影响细胞程序性坏死。

焦亡作为细胞程序化坏死的另一种形式^[34],其表现为细胞核固缩但整体完整, DNA 从细胞核内进入细胞质中,同时细胞膜上形成微小孔道导致炎性因子外流,引起机体炎症反应及电解质紊乱,细胞出现渗透性肿胀并加速细胞膜的溶解,导致细胞焦亡。焦亡包括 caspase 的产生、质膜孔道形成以及细胞核完整但 DNA 受损^[35]。细胞焦亡有两种不同途径,分别是活化 caspase-1 的经典途径以及由 Kayagaki 团队^[36]于 2011 年发现的活化 caspase-11/4/5 非经典途径。caspase-1 需要 NLRP3 炎性小体和配体蛋白凋亡相关斑点样蛋白 (ASC),而 caspase-11/4/5 处理和细胞死亡则不需要。经典途径中,存在由 NOD 样受体 (NLRs) 家族(包括 NLRP3、NLRP1、NLRC4、NLRP9 和 NLRP6)、脓素和 HIN 结构域 (PYHIN) 蛋白家族及脓素蛋白组成的炎性小体。不同的炎性小体被病原体相关分子模式 (PAMPs) 识别、转录、装备后,经由 ASC 活化激活 caspase-1,进而激动胞内释放白细胞介素 (IL-1 β 、IL-8) 等炎性因子^[37-38]。同时 caspase-1 激动水解消皮素 D (GSDMD) 并暴露 N 端,诱导细胞膜孔道形成,促使离子及炎性因子流通,形成细胞焦亡。小鼠的非经典途径是借由胞内脂多糖直接与 caspase-11 结合,直接激动水解 GSDMD;而人类的非经典途径细胞焦亡是借由 caspase-4/5 达成的。细胞焦亡除了可以导致细胞死亡以外,还伴随炎性因子的释放及机体炎症反应水平的上调。

在 ARDS 发生过程中,肺内细胞焦亡的发生会加重肺部损伤。脂多糖能激活 IL-1 受体和 TLR4/MyD88/NF- κ B 依赖信号,刺激 NLRP3 炎性小体激活并释放 IL-1 β 。同时, MyD88 和 NF- κ B 依赖信号促进巨噬细胞表面生成 IL-1 受体

I 型并增强细胞对 IL-1 β 的敏感性,进而通过经典途径使肺巨噬细胞发生焦亡。通过抑制 IL-1 的受体就能一定程度上减轻肺部损伤^[39]。有专家表示,长异构体细胞片状抑制蛋白 (cFLIP) 能抑制复合物 II 的形成并抑制巨噬细胞焦亡及 IL-1 β 的分泌^[40]。另外,微小 RNA-495 (miR-495) 的靶点同样也是 NLRP3,且过表达的 miR-495 可负调控 NLRP3 基因,减轻肺泡巨噬细胞炎症和焦亡^[41]。研究表明,在肺泡上皮细胞中下调香叶酰焦磷酸激酶合酶大亚基 1 (GGPPS1) 可降低 Ras 相关蛋白 Rab10 和 TLR4 的膜表达,下调 NLRP3 进而抑制肺上皮细胞的 IL-1 β 释放和焦亡来减轻脂多糖诱导的肺损伤^[42]。在肺血管中, GSDMD 调控了单核细胞释放的活化 caspase-1 并诱导血管内皮细胞发生焦亡,周细胞作为血管壁细胞,在脓毒症中同样有焦亡现象发生^[43-45]。

在发生 ARDS 的过程中,可能同时存在多种细胞死亡途径。研究表明, RIPK3 介导的程序性坏死和 GSDMD 介导的焦亡在脓毒症过程中出现协同炎症信号并增强组织损伤,通过双重抑制 RIPK3/GSDMD 或 MLKL/GSDMD 能预防依赖性细胞因子和 HMGB1 的细胞死亡^[46]。另一项关于胚胎的研究显示,在小鼠体内 caspase-8 是细胞发生凋亡、焦亡、程序性坏死的开关^[47],抑制 caspase-8 可以促进 MLKL 驱动的细胞程序性坏死, caspase-8 作为效应 caspase 参与外源性细胞凋亡, caspase-8 还能介导 GSDMD 的裂解,促进焦亡的发生。ZBP-1 作为其上游因子,形成 ZBP1-RIPK3-CASP8 复合物参与 NLRP3 炎性小体依赖性焦亡、caspase-8 介导的凋亡和 MLKL 驱动的程序性坏死;转化生长因子活化激酶 1 (TAK1) 通过抑制 RIPK1-FADD-CASP8,进而抑制 3 类细胞死亡的发生^[48]。参考以上机制与所在通路,可进一步研究 ARDS 过程中是否同样存在。

2.4 ARDS 与铁死亡:铁死亡作为依赖铁的 RCD 形式,主要通过促进 ROS 的积累来进行调节。细胞表现为线粒体体积变小,嵴减少,外膜浓缩或破裂^[49]。线粒体、内质网、溶酶体、高尔基体等多种细胞器参与铁死亡调控和脂质过氧化,其中谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX4) 是转运半胱氨酸和谷氨酸的重要核心分子和系统^[50]。目前对铁死亡的研究主要还是在抗癌方面,而在急性肺损伤和 ARDS 方面的报道并不多。在肠缺血/再灌注导致的继发性急性肺损伤中, p53 促凋亡蛋白抑制剂 (iASPP) 通过核因子 E2 相关因子 2/缺氧诱导因子-1/转铁蛋白 (Nr2/HIF-1/TF) 信号通路抑制肺上皮细胞铁死亡,对急性肺损伤起保护作用^[51]。在脓毒症相关性肺损伤中,脂多糖会诱导一些铁死亡指示剂升高,但可以被铁死亡抑制剂 (ferrostatin-1) 所挽救^[52]。在吸烟、氧化应激、PM2.5 等条件下刺激肺内血管平滑肌细胞、角膜内皮细胞、肺内皮细胞同样也存在铁死亡的现象,但在 ARDS 中尚不明确。有研究显示,微小 RNA-17-92 (miR-17-92) 通过靶向 A20-ACSL4 轴保护心脏内的血管内皮细胞免受 Erastin 诱导的铁死亡^[53]。在体外实验中,活化的 M1 型巨噬细胞的诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)/NO 在脑损伤或肿瘤微环境的促炎条件下能抑制铁死亡发生^[54]。那么肺内巨噬细胞和肺血管内皮细胞在 ARDS 发生过程中同样也可能存在。

2.5 ARDS 与其他细胞死亡方式：失巢凋亡与凋亡的不同仅仅是诱因这一方面。在体外，肺癌细胞 A549 存在失巢凋亡的相关报道；在体内，由铜损耗引起的肺气肿也存在肺上皮细胞脱离细胞外基质导致失巢凋亡状况，但在 ARDS 中还需进一步研究^[55]。侵入性死亡仅在肿瘤方面有相关报道，有学者曾观察到白血病细胞钻入临近成纤维细胞并消失的情况。胀亡及类凋亡的发生同样也仅在癌细胞中出现，尚无除肺癌之外的肺部相关数据。

3 展望

由于诱发 ARDS 的因素众多，现今唯一认为有效的治疗方式仅为支持性肺通气，其余治疗效果皆不明显。细胞死亡作为肺损伤的结局，研究细胞死亡类型及通路能有效对 ARDS 的发生过程进行干预，成为一类治疗方法。在 ARDS 发生过程中，肺内明确发生细胞凋亡、自噬、程序性坏死、焦亡以及铁死亡。肺上皮细胞、肺巨噬细胞以及肺血管内皮细胞均能发生凋亡、程序性坏死、焦亡。而铁死亡在这一方面的研究尚不清晰，有待进一步深入研究。其他类型的细胞死亡多存在于肺部相关癌细胞中，用以减轻或加重肿瘤相关病情发展。RCD 对细胞通常具有双重作用，受损细胞可以通过“自我牺牲”的形式抑制细胞内病原体的增殖或减轻炎症因子对正常细胞的影响，进而抵抗肺损伤。然而一旦受到严重刺激，如在 ARDS 发生时，任何肺内细胞的死亡都会加速、加重对肺的损伤。那么针对这一特点，如何“削弱”而非完全抑制 RCD，平衡肺内的损伤与修复，可能成为治疗 ARDS 的新方向之一。

中药及其提取物近年来开始广泛应用于治疗 ARDS。大黄素能够剂量依赖性抑制 NF- κ B 信号通路活化，介导脂多糖诱导的 ARDS 小鼠肺组织炎症，减轻肺损伤^[56]。清肺化痰通腑方在临床试验中同样证明其能够有效改善 ARDS 患者的肺纤维化进程^[57]。那么如果中药能在急性肺损伤发展至 ARDS 之前，提前干预细胞“自我牺牲”的过程；或是在 ARDS 发生后，及时减少 RCD 对周围细胞的影响，都能对改善 ARDS 预后起到关键性作用。但 RCD 不同作用之间的分界尚不清楚，需要进一步研究。在 ARDS 发生过程中，不同的细胞死亡方式可能也在同时进行，找到其共同作用点既是未来研究的难点也是重要的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. JAMA, 2018, 319 (7): 698–710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907.
- [2] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. Cell Res, 2019, 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
- [3] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. Cell Death Differ, 2018, 25 (3): 486–541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
- [4] Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 [J]. Cell Death Differ, 2009, 16 (1): 3–11. DOI: 10.1038/cdd.2008.150.
- [5] Martins I, Raza SQ, Voisin L, et al. Entosis: the emerging face of non-cell-autonomous type IV programmed death [J]. Biomed J, 2017, 40 (3): 133–140. DOI: 10.1016/j.bj.2017.05.001.
- [6] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35 (4): 495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337.
- [7] Meier P, Vossden KH. Lucifer's labyrinth: ten years of path finding in cell death [J]. Mol Cell, 2007, 28 (5): 746–754. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.11.016.
- [8] Ouyang L, Shi Z, Zhao S, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis [J]. Cell Prolif, 2012, 45 (6): 487–498. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x.
- [9] Repnik U, Stoka V, Turk V, et al. Lysosomes and lysosomal cathepsins in cell death [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1824 (1): 22–33. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.08.016.
- [10] Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55 (3): 178–194. DOI: 10.3322/canjclin.55.3.178.
- [11] Yan J, Wang A, Cao J, et al. Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for respiratory diseases [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77 (15): 2919–2930. DOI: 10.1007/s00018-020-03461-7.
- [12] Zhang H, Chen S, Zeng M, et al. Apelin-13 administration protects against LPS-induced acute lung injury by inhibiting NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49 (5): 1918–1932. DOI: 10.1159/000493653.
- [13] Gregoire M, Uhel F, Lesouhaitier M, et al. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS [J]. Eur Respir J, 2018, 52 (2): 1702590. DOI: 10.1183/13993003.02590-2017.
- [14] Yao MY, Zhang WH, Ma WT, et al. Long non-coding RNA MALAT1 exacerbates acute respiratory distress syndrome by upregulating ICAM-1 expression via microRNA-150-5p downregulation [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12 (8): 6570–6585. DOI: 10.18632/aging.102953.
- [15] Zeng M, Huang C, Zheng H, et al. Effects of ghrelin on iNOS-derived NO promoted LPS-induced pulmonary alveolar epithelial A549 cells apoptosis [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49 (5): 1840–1855. DOI: 10.1159/000493630.
- [16] Kim TH, Hong SB, Lim CM, et al. The role of exosomes in bronchoalveolar lavage from patients with acute respiratory distress syndrome [J]. J Clin Med, 2019, 8 (8): 1148. DOI: 10.3390/jcm.8081148.
- [17] Meng T, Lin S, Zhuang H, et al. Recent progress in the role of autophagy in neurological diseases [J]. Cell Stress, 2019, 3 (5): 141–161. DOI: 10.15698/cst2019.05.186.
- [18] Nan LP, Wang F, Liu Y, et al. 6-gingerol protects nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells from oxidative injury by activating autophagy [J]. World J Stem Cells, 2020, 12 (12): 1603–1622. DOI: 10.4252/wjsc.v12.i12.1603.
- [19] Zhang D, Zhou J, Ye LC, et al. Autophagy maintains the integrity of endothelial barrier in LPS-induced lung injury [J]. J Cell Physiol, 2018, 233 (1): 688–698. DOI: 10.1002/jcp.25928.
- [20] 赵恒光, 罗福玲. 雷帕霉素激活自噬流逆转脂多糖所致的急性肺损伤 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46 (5): 605–609. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20150515.
- [21] Zhao HG, Luo FL. Rapamycin reverse lipopolysaccharide-induced acute lung injury through activating autophagy flux [J]. J China Pharm Univ, 2015, 46 (5): 605–609. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20150515.
- [22] Chichger H, Rounds S, Harrington EO. Endosomes and autophagy: regulators of pulmonary endothelial cell homeostasis in health and disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31 (13): 994–1008. DOI: 10.1089/ars.2019.7817.
- [23] Abdulrahman BA, Khweek AA, Akhter A, et al. Autophagy stimulation by rapamycin suppresses lung inflammation and infection by Burkholderia cenocepacia in a model of cystic fibrosis [J]. Autophagy, 2011, 7 (11): 1359–1370. DOI: 10.4161/auto.7.11.17660.
- [24] 林锦源, 荆忍, 潘灵辉. 线粒体 DNA 介导 TLR9-MyD88 信号通路活化在大鼠 VILI 中的作用机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (1): 13–17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.003.
- [25] Lin JY, Jing R, Pan LH. Role and mechanism of mitochondrial

- DNA mediated Toll-like receptor 9-myeloid differentiation factor 88 signaling pathway activation in rats with ventilator-induced lung injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (1): 13-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.003.
- [24] Shimizu S. Autophagic cell death and cancer chemotherapeutics [M]. Tokyo: Springer, 2015: 219-226.
- [25] Nakahira K, Choi AM. Carbon monoxide in the treatment of sepsis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309 (12): L1387-L1393. DOI: 10.1152/ajplung.00311.2015.
- [26] Faust H, Mangalmurti NS. Collateral damage: necroptosis in the development of lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318 (2): L215-L225. DOI: 10.1152/ajplung.00065.2019.
- [27] Kaiser WJ, Upton JW, Mocarski ES. Viral modulation of programmed necrosis [J]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3 (3): 296-306. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.05.019.
- [28] Qin C, Sai XY, Qian XF, et al. Close relationship between cIAP2 and human ARDS induced by severe H7N9 infection [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2121357. DOI: 10.1155/2019/2121357.
- [29] Grootjans S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24 (7): 1184-1195. DOI: 10.1038/cdd.2017.65.
- [30] Tamada N, Tojo K, Yazawa T, et al. Necrosis rather than apoptosis is the dominant form of alveolar epithelial cell death in lipopolysaccharide-induced experimental acute respiratory distress syndrome model [J]. *Shock*, 2020, 54 (1): 128-139. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001425.
- [31] Du XK, Ge WY, Jing R, et al. Necroptosis in pulmonary macrophages mediates lipopolysaccharide-induced lung inflammatory injury by activating ZBP-1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105944. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105944.
- [32] Yu X, Mao M, Liu X, et al. A cytosolic heat shock protein 90 and co-chaperone p23 complex activates RIPK3/MLKL during necroptosis of endothelial cells in acute respiratory distress syndrome [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98 (4): 569-583. DOI: 10.1007/s00109-020-01886-y.
- [33] Shashaty M, Reilly JP, Faust HE, et al. Plasma receptor interacting protein kinase-3 levels are associated with acute respiratory distress syndrome in sepsis and trauma: a cohort study [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 235. DOI: 10.1186/s13054-019-2482-x.
- [34] Robinson N, Ganesan R, Hegedus C, et al. Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101239. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101239.
- [35] Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens [J]. *Immunol Rev*, 2015, 265 (1): 130-142. DOI: 10.1111/immr.12287.
- [36] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479 (7371): 117-121. DOI: 10.1038/nature10558.
- [37] Lee C, Do HTT, Her J, et al. Inflammasome as a promising therapeutic target for cancer [J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116593. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116593.
- [38] Mamik MK, Power C. Inflammasomes in neurological diseases: emerging pathogenic and therapeutic concepts [J]. *Brain*, 2017, 140 (9): 2273-2285. DOI: 10.1093/brain/awx133.
- [39] He X, Qian Y, Li Z, et al. TLR4-upregulated IL-1 β and IL-1RI promote alveolar macrophage pyroptosis and lung inflammation through an autocrine mechanism [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31663. DOI: 10.1038/srep31663.
- [40] Muendlein HI, Jetton D, Connolly WM, et al. cFLIP protects macrophages from LPS-induced pyroptosis via inhibition of complex II formation [J]. *Science*, 2020, 367 (6484): 1379-1384. DOI: 10.1126/science.aay3878.
- [41] Ying Y, Mao Y, Yao M. NLRP3 inflammasome activation by microRNA-495 promotes methylation may contribute to the progression of acute lung injury [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 801-814. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.028.
- [42] Xu WJ, Wang XX, Jin JJ, et al. Inhibition of GPPS1 attenuated LPS-induced acute lung injury and was associated with NLRP3 inflammasome suppression [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316 (3): L567-L577. DOI: 10.1152/ajplung.00190.2018.
- [43] Li P, Zhou Y, Goodwin AJ, et al. Fli-1 governs pericyte dysfunction in a murine model of sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218 (12): 1995-2005. DOI: 10.1093/infdis/jiy451.
- [44] Mitra S, Exline M, Habyarimana F, et al. Microparticulate caspase 1 regulates gasdermin D and pulmonary vascular endothelial cell injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59 (1): 56-64. DOI: 10.1165/ajrm.2017-0393OC.
- [45] 王雷, 张利鹏. 细胞焦亡在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (2): 249-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200212-00179.
- Wang L, Zhang LP. Research progress of pyroptosis in acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33 (2): 249-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200212-00179.
- [46] Chen H, Li Y, Wu J, et al. RIPK3 collaborates with GSDMD to drive tissue injury in lethal polymicrobial sepsis [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27 (9): 2568-2585. DOI: 10.1038/s41418-020-0524-1.
- [47] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784): 683-687. DOI: 10.1038/s41586-019-1770-6.
- [48] Malireddi R, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 406. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00406.
- [49] Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314 (3): H659-H668. DOI: 10.1152/ajpheart.00452.2017.
- [50] Wu Y, Zhang S, Gong X, et al. The epigenetic regulators and metabolic changes in ferroptosis-associated cancer progression [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12943-020-01157-x.
- [51] Xiao FJ, Zhang D, Wu Y, et al. miRNA-17-92 protects endothelial cells from erastin-induced ferroptosis through targeting the A20-ACSL4 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515 (3): 448-454. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.147.
- [52] Li Y, Cao Y, Xiao J, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27 (9): 2635-2650. DOI: 10.1038/s41418-020-0528-x.
- [53] Liu P, Feng Y, Li H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 10. DOI: 10.1186/s11658-020-00205-0.
- [54] 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 (3): 278-290. DOI: 10.1038/s41589-019-0462-8.
- [55] Mizuno S, Yasuo M, Bogaard HJ, et al. Copper deficiency induced emphysema is associated with focal adhesion kinase inactivation [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (1): e30678. DOI: 10.1371/journal.pone.0030678.
- [56] 钱红, 杨惠邻, 沈锋, 等. 大黄素通过抑制核转录因子 κ B 信号途径对脂多糖诱导的 ARDS 小鼠发挥肺保护作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (3): 291-296. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.009.
- Qian H, Yang HL, Shen F, et al. Emodin exerts lung protection on lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in mice through inhibiting nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (3): 291-296. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.009.
- [57] 程璐, 陈明祺, 蒋华, 等. 清肺化痰通腑方改善脓毒症 ARDS 患者肺纤维化: 一项前瞻性单盲随机对照临床试验 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (6): 578-582. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.015.
- Cheng L, Chen MQ, Jiang H, et al. Qingfei huayutongfu prescription for intervening fibrosis in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: a prospective single blind randomized controlled clinical trial study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (6): 578-582. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.015.