

铁死亡的发生机制及其在纤维化疾病中作用的研究进展

段 誉, 邵文琳

(昆明医科大学第二附属医院 检验科, 云南 昆明, 650101)

摘 要: 铁死亡是一种重要的细胞死亡方式, 主要由铁依赖性氧化损伤引起, 受铁代谢和脂质过氧化信号调控。细胞内铁代谢失衡、氧化还原状态受到破坏会促进细胞铁死亡的发生。近年来, 越来越多研究发现在肝纤维化及肺纤维化疾病的病理过程中, 存在铁积累和脂质过氧化物堆积现象, 表明铁死亡参与了纤维化疾病的发生发展。本文对铁死亡在肝纤维化和肺纤维化疾病中发挥的不同调控作用进行总结, 综述了在不同纤维化疾病中针对铁死亡相关机制抑制纤维化进展的有效药物, 提出了纤维化疾病中针对铁死亡机制的潜在治疗靶点, 为临床治疗纤维化疾病的新型靶向药物研发指明了方向。

关键词: 铁死亡; 肝纤维化; 肺纤维化; 脂质过氧化; 纳米反应器; 青蒿素

中图分类号: R 521.6; Q 255 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2022)10-139-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20214863

Research progress on mechanism of ferroptosis and its role in fibrotic diseases

DUAN Yu, TAI Wenlin

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650101)

Abstract: Ferroptosis is an important way of cell death, which is mainly caused by iron-dependent oxidative damage and regulated by iron metabolism and lipid peroxidation signals. Imbalance of iron metabolism and the destruction of redox state in cells will promote the occurrence of cell iron death. In recent years, more and more studies have found that iron accumulation and lipid peroxide accumulation exist in the pathological process of liver fibrosis and pulmonary fibrosis, indicating that iron death is involved in the occurrence and development of fibrosis. This study summarized the different regulatory roles of iron death in liver fibrosis and pulmonary fibrosis, reviewed the effective drugs that inhibit the progression of fibrosis according to the mechanisms related to iron death in different fibrosis diseases, and proposed the potential therapeutic targets for iron death mechanism in fibrosis diseases, which pointed out the direction for the research and development of new targeted drugs for the clinical treatment of fibrotic diseases.

Key words: ferroptosis; liver fibrosis; pulmonary fibrosis; lipid peroxidation; nano reactors; artemisinin

铁死亡是近年来新发现的一种铁依赖性调节性细胞死亡(RCD), 在细胞生长发育过程中受到铁代谢相关机制调控, 当细胞内过多的铁、活性氧(ROS)和脂质过氧化物不能及时被清除, 或机体抗氧化系统受到抑制或失活, 细胞内的氧化还原平衡稳态受到破坏, 胞内产生的有毒脂质代谢产物便会攻击生物大分子, 从而导致细胞发生铁死

亡^[1]。正是这种可控的调节性细胞死亡方式的存在, 为人类疾病的治疗提供了新的机会。在众多疾病的发生发展过程中, 均能观察到细胞铁死亡的发生, 在临床常见的肝纤维化和肺纤维化疾病中亦是如此。随着铁死亡在纤维化疾病方面研究的不断深入, 其在纤维化中的调控机制也陆续被揭示。本文总结了铁死亡在肝纤维化和肺纤维

化疾病中的发生机制,揭示了纤维化疾病的潜在治疗方式和靶点,对临床纤维化疾病的治疗具有一定的应用价值。

1 铁死亡的定义和流行病学意义

铁死亡是由铁依赖性脂质过氧化物积累引起的一种氧化应激诱导的细胞死亡方式,主要表现为细胞体积缩小、线粒体嵴减少或消失以及线粒体膜密度增大等,在形态学、遗传学和生物化学等方面与凋亡、坏死及自噬等细胞死亡类型有较大的差异^[1-3]。细胞内铁和 ROS 积累、谷胱甘肽耗竭以及脂质过氧化物代谢障碍是触发铁死亡的关键因素^[4]。铁过载和脂质过氧化物积累是公认的铁死亡发生的中心环节^[5]。铁死亡参与了众多疾病的病理变化过程,如肿瘤^[6]、神经系统疾病^[7]、癌症免疫治疗^[8]等,检测铁死亡发生过程中的关键标志物,通过促进或抑制细胞铁死亡的发生为这些疾病的治疗提供了新的策略。纤维化疾病由细胞经历持续慢性损伤的复杂病理过程发展而来,铁死亡相关机制在纤维化疾病进展中发挥重要的调控作用,研究铁死亡在纤维化疾病中的调控作用对临床靶向治疗纤维化疾病具有重要的指导意义。

2 铁死亡和肝纤维化

在慢性肝病中,病毒、药物毒性、物质代谢或自身免疫性因素等引起的炎症和代偿性增生甚至细胞死亡,通常与肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌的发生发展密切相关^[9]。铁死亡与不同类型的慢性肝病之间存在关联,包括血色素沉着症、病毒性肝炎、酒精性肝病(ALD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、药物性肝损伤(DILI)、肝细胞癌(HCC)以及肝纤维化等,其中铁代谢失衡以及活性氧引起的脂质过氧化被认为是肝损伤的重要因素^[10-11]。

2.1 肝纤维化的发生机制

肝纤维化是由持续性慢性肝损伤引起的病理过程,肝星状细胞(HSC)活化为增殖性纤维化肌成纤维细胞是实验性和病理性肝损伤中肝纤维化的主要驱动因素^[12]。一项研究^[13]阐明了在特异性敲除转铁蛋白基因的小鼠模型中,溶质载体家族 39 成员 14(SLC39A14)是在转铁蛋白缺失的情况下导致非转铁蛋白结合铁在肝细胞内积累的关键蛋白,敲除 SLC39A14 能够完全逆转非转

铁蛋白结合铁沉积导致的肝细胞铁死亡和肝纤维化。WANG L 等^[14]研究结果表明,蒿甲醚可以抑制 HSC 活化,从而改善肝纤维化小鼠模型体内和体外的肝纤维化程度,并通过 P53 依赖性机制诱导活化的 HSC 铁死亡,回复实验表明使用铁死亡抑制剂不仅能够消除蒿甲醚诱导的铁死亡效应,而且会抑制其抗纤维化作用。此外,蒿甲醚还可以抑制铁调节蛋白 2(IRP2)泛素化,导致活化的 HSC 中铁离子和 ROS 积累,从而促进 HSC 细胞铁死亡并抑制肝纤维化^[15]。另一项体内外研究^[16]表明,青蒿素的衍生物青蒿琥酯能够激活铁蛋白自噬,进一步诱导纤维化肝脏中活化的 HSC 发生铁死亡,从而抑制肝纤维化。此外,异甘草酸镁(MgIG)也可以通过诱导活化的 HSC 发生铁死亡而发挥抗纤维化作用。进一步研究^[17]表明,特异性铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 不仅消除了 MgIG 诱导的铁死亡效应,而且会拮抗其抗纤维化作用。另一项研究^[18]表明,RNA 结合蛋白胚胎致死性异常视觉样蛋白 1(ELAVL1/HuR)在促进肝纤维化细胞铁死亡中起着至关重要的作用,铁死亡诱导剂索拉非尼能够诱导铁蛋白自噬和上调 ELAVL1,二者通过协同作用促进 HSC 铁死亡,进而改善肝纤维化患者的肝功能。研究^[19]发现,索拉非尼治疗会导致活化的 HSC 中锌指蛋白 36(ZFP36)下调,激活铁蛋白自噬和诱导铁死亡,并且该药物的作用会被 HSC 特异性 ZFP36 的过表达所抑制。

2.2 肝纤维化的潜在治疗方式及靶点

诱导活化的 HSC 铁死亡是抑制肝纤维化进展的有效方式。在铁离子转运方面,肝脏内促进铁转运的保护性转铁蛋白和促进铁积累的 SLC39A14 蛋白在维持肝细胞内铁的动态平衡中起着重要作用,抑制肝细胞内非转铁蛋白结合铁的积累是防止 HSC 活化的重要因素^[13],可以成为抑制肝纤维化的治疗靶标。在药物作用方面,蒿甲醚^[14-15]、青蒿琥酯^[16]、MgIG^[17]、索拉非尼^[18-19]等药物在肝纤维化疾病中能够靶向诱导活化的 HSC 铁死亡而起到抗纤维化作用,预示铁死亡与肝纤维化之间有着密切联系,通过药物等作用靶向诱导活化的 HSC 铁死亡或可作为临床治疗肝纤维化的有效措施。在分子水平方面,促进 ELAVL1 蛋白或抑制 ZFP36 蛋白表达能够促进活化的 HSC 发生自噬依赖性铁死亡而抑制肝纤维化进展^[18-19],选择性调控 ELAVL1 和 ZFP36

蛋白的表达可以作为治疗肝纤维化的潜在靶标。总之,在铁死亡诱导剂类药物的作用下,通常能够促进活化的 HSC 铁死亡并抑制肝纤维化进程,研究新型的特异性药物诱导活化的 HSC 发生铁死亡在治疗肝纤维化疾病方面有巨大潜力。此外,通过干预铁死亡发生机制中关键分子如 SLC39A14、ELAVL1 和 ZFP36 的表达水平来调控活化的 HSC 铁死亡的发生也为研究新型靶向药物指明了方向。

3 铁死亡和肺纤维化

铁死亡与肺纤维化的发生发展密切相关,与促铁死亡过程相关的铁、ROS、脂质过氧化物积累及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 活性受抑制是成纤维细胞向成肌纤维细胞转化 (FMT) 和铁死亡的主要诱因,在肺纤维化的发病机制中也起着关键作用^[20]。

3.1 肺纤维化的发生机制

在肺纤维化进展中,常伴随铁和脂质过氧化物代谢失衡现象,抑制细胞内铁和脂质过氧化物积累是抑制肺泡细胞铁死亡和肺纤维化进展的有效措施。当细胞内铁过量时,细胞代谢过程中生成的过氧化氢和超氧自由基阴离子会与胞内过量的铁发生 Fenton 反应并转化为对大分子物质具有高反应性的羟自由基,介导氧化应激反应,促使细胞膜脂质过氧化而导致细胞损伤,并最终引发细胞发生铁死亡^[21]。有研究^[22]表明在肺纤维化患者的肺组织和博莱霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中均观察到大量铁沉积,而去铁胺通过减少 II 型肺泡上皮细胞中的铁沉积并抑制铁死亡阻止了博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化进程。在脂质过氧化物清除方面,由溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 基因编码的一条轻链 xCT 和溶质载体家族 3 成员 2 (SLC3A2) 基因编码的一条重链 4F2hct 通过二硫键连接组成的异二聚体,即胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (System Xc⁻) 发挥主导作用^[23]。System Xc⁻ 摄入细胞外胱氨酸的同时会以 1:1 的比例将谷氨酸排出,转运到细胞内的胱氨酸被还原成半胱氨酸用于合成谷胱甘肽 (GSH)^[24]。GSH 作为谷胱甘肽过氧化物酶 4 的必需辅助因子,其产生和维持对于保护细胞免受氧化应激反应造成的损害至关重要,可以用于消除胞内产生的脂质过氧化物,维持细胞内的氧化还原平衡状态。GPX4 能够利用 GSH 清除由脂质

膜破坏、线粒体电子传输链破坏以及由含铁酶释放铁产生的活性氧和脂质反应性物质^[25]。相关研究^[26]表明,百草枯 (PQ) 的毒性与 ROS 的过量产生和通过脂质过氧化引起的细胞氧化损伤密切相关,而铁死亡抑制剂是缓解 PQ 中毒的有效疗法。此外,多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的产生是诱发铁死亡的主要因素,脂氧合酶 (LOX) 对 PUFA 的氧化则会导致脂质过氧化物产物的积累^[27]。实际上,GPX4 受到抑制、GSH 减少和 LOX 活性水平升高均会导致脂肪酸如丙二醛 (MDA)、4-羟基壬烯醛 (4-HNE) 的产生和脂质过氧化物增加,并最终引发病理状态下的铁死亡^[28]。

LIU T T 等^[29]研究表明,上皮间质转化 (EMT) 也是肺纤维化发生的重要病理过程之一,在肺纤维化发展过程中,EMT 所致的 E-钙黏蛋白表达量降低会诱导铁死亡相关脂质活性氧和亚铁离子增加,从而诱导铁死亡发生,组蛋白甲基转移酶 SETDB1 (SETDB1) 能通过抑制 EMT 进程及铁死亡来抑制肺纤维化进展。在临床常见的放射性肺纤维化 (RILF) 疾病中,铁死亡参与了辐射诱导的炎症、肺损伤及 RILF。在此过程中,辐射诱导产生的 ROS 积累是细胞铁死亡的主要诱因,使用铁死亡抑制剂 liproxstatin-1 处理后,能够检测到 ROS 水平、胶原蛋白沉积、羟脯氨酸含量等显著下降;进一步研究证实,铁死亡抑制剂通过下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10) 和肿瘤坏死因子- β 1 (TGF- β 1) 的表达减轻了 RILF, liproxstatin-1 也被认为是治疗 RILF 患者的有效疗法^[30-31]。此外,最近一项研究^[32]表明,使用生物工程纳米反应器 (SOD@ARA290-HBc) 能通过防止辐射诱导的肺泡上皮细胞凋亡和铁死亡、抑制氧化应激和炎症来发挥抗辐射作用。

3.2 肺纤维化的潜在治疗方式及靶点

抑制肺泡上皮细胞铁死亡在抑制肺纤维化疾病的发生发展过程中占据重要地位。肺泡上皮细胞中铁离子的积累是肺纤维化发生的主要因素之一,防止铁离子沉积是抑制细胞铁死亡所致肺纤维化的有效措施^[22]。通过调控铁死亡相关基因 SETDB1 表达可以抑制 EMT 进程^[29],这为肺纤维化的治疗提供了一个崭新的视角。铁死亡抑制剂类药物的使用在抑制肺泡细胞铁死亡的发生和治疗肺纤维化疾病中具有重要的应用价值,ferrostatin、liproxstatin-1 和 Zileuton 是被证实的铁死亡抑制

剂^[33],有潜力作为肺纤维化的治疗药物。此外,放射疗法是临床上常见的治疗肺部肿瘤的有效方式之一,但往往会造成不同程度的肺部损伤,尤其是导致 RILF 的发生。有研究^[34]证实铁死亡在 RILF 的发病机制中发挥重要作用,抑制放疗过程中铁死亡的发生是治疗该疾病的有效方式。由此可见,使用铁死亡抑制剂或调控诱发铁死亡的关键基因,能够通过抑制铁死亡的发生而减轻肺纤维化,为临床有效治疗肺纤维化疾病提供了理论指导。

4 展 望

细胞铁死亡作为细胞死亡的一种新方式,在肝纤维化及肺纤维化疾病进程中起着重要的调控作用,研究铁死亡在肝纤维化和肺纤维化疾病中的作用,能够为临床纤维化疾病的治疗提供一个崭新的视角,在不同纤维化疾病中选择性抑制或促进细胞铁死亡的发生是治疗纤维化疾病的新途径。在肝纤维化发展过程中,异甘草酸镁、青蒿素、青蒿琥酯、索拉非尼类药物是促进活化的 HSC 铁死亡的有效药物;在分子水平,抑制 SLC39A14 蛋白能够抑制铁在肝细胞内积累;促进 ELAVL1 蛋白或抑制 ZFP36 蛋白表达能够促进活化的 HSC 铁死亡而抑制肝纤维化。在肺纤维化疾病中,使用去铁胺、liproxstatin-1 类药物能够抑制肺泡细胞铁死亡;促进 *SETDB1* 表达能抑制 EMT 和铁死亡;SOD@ARA290-HBc 抗辐射生物工程纳米反应器在降低肺纤维化程度上具有良好的应用前景。在未来的研究中,深入剖析细胞铁死亡发生的分子机制和关键信号通路可能会为纤维化疾病和其他疾病的诊断和治疗提供新的方法,并找到有效的诊断指标和治疗靶标。在不同疾病状态下诱导铁死亡可能具有损伤和治疗双重作用,需要根据疾病背景制订相关的治疗方案以限制副作用的发生,针对铁死亡的发生机制研发新型靶向药物来调控不同疾病类型中细胞铁死亡的发生有望成为未来疾病治疗的新趋势。

参考文献

- [1] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death Nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273 - 285.
- [2] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060 - 1072.
- [3] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266 - 282.
- [4] BERTRAND R L. Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 101: 69 - 74.
- [5] DIXON S J, STOCKWELL B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1): 9 - 17.
- [6] CHEN X, KANG R, KROEMER G, *et al.* Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280 - 296.
- [7] WEILAND A, WANG Y M, WU W H, *et al.* Ferroptosis and its role in diverse brain diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7): 4880 - 4893.
- [8] WANG W M, GREEN M, CHOI J E, *et al.* CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270 - 274.
- [9] LUEDDE T, KAPLOWITZ N, SCHWABE R F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(4): 765 - 783, e4.
- [10] MEHTA K J, FARNAUD S J, SHARP P A. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(5): 521 - 538.
- [11] LI S, TAN H Y, WANG N, *et al.* The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26087 - 26124.
- [12] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397 - 411.
- [13] YU Y Y, JIANG L, WANG H, *et al.* Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis[J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726 - 739.
- [14] WANG L, ZHANG Z L, LI M M, *et al.* P53-dependent induction of ferroptosis is required for artemether to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(1): 45 - 56.
- [15] LI Y J, JIN C, SHEN M, *et al.* Iron regulatory protein 2 is required for artemether-mediated anti-hepatic fibrosis through ferroptosis pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 845 - 859.
- [16] KONG Z Y, LIU R, CHENG Y R. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2043 - 2053.
- [17] SUI M, JIANG X F, CHEN J, *et al.* Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by regulating ferroptosis signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 125 - 133.
- [18] ZHANG Z L, YAO Z, WANG L, *et al.* Activation of ferritinophagy is required for the RNA-binding protein ELAVL1/HuR to regulate ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2083 - 2103.
- [19] ZHANG Z L, GUO M, LI Y J, *et al.* RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(8): 1482 - 1505.

- [20] GONG Y, WANG N, LIU N G, *et al.* Lipid peroxidation and GPX4 inhibition are common causes for myofibroblast differentiation and ferroptosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(7): 725–733.
- [21] FENG H Z, STOCKWELL B R. Unsolved mysteries: how does lipid peroxidation cause ferroptosis[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203.
- [22] CHENG H P, FENG D D, LI X H, *et al.* Iron deposition-induced ferroptosis in alveolar type II cells promotes the development of pulmonary fibrosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166204.
- [23] BRIDGES R J, NATALE N R, PATEL S A. System xc-cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 20–34.
- [24] CAO J Y, DIXON S J. Mechanisms of ferroptosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11/12): 2195–2209.
- [25] IMAI H, MATSUOKA M, KUMAGAI T, *et al.* Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 143–170.
- [26] RASHIDIPOUR N, KARAMI-MOHAJERI S, MANDEGARY A, *et al.* Where ferroptosis inhibitors and paraquat detoxification mechanisms intersect, exploring possible treatment strategies[J]. *Toxicology*, 2020, 433(434): 152407.
- [27] LATUNDE-DADA G O. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893–1900.
- [28] AYALA A, MUÑOZ M F, ARGÜELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438.
- [29] LIU T T, XU P L, KE S R, *et al.* Histone methyltransferase SETDB1 inhibits TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis by regulating SNAIL expression and the ferroptosis signaling pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 715: 109087.
- [30] LI X, ZHUANG X B, QIAO T K. Role of ferroptosis in the process of acute radiation-induced lung injury in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(2): 240–245.
- [31] LI X, DUAN L J, YUAN S J, *et al.* Ferroptosis inhibitor alleviates radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF- β 1[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2019, 16: 11.
- [32] LIU T, YANG Q F, ZHENG H P, *et al.* Multifaceted roles of a bioengineered nanoreactor in repressing radiation-induced lung injury[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121103.
- [33] XIE Y, HOU W, SONG X, *et al.* Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369–379.
- [34] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第138面)

- [25] CHUZI S, TAVORA F, CRUZ M, *et al.* Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9: 207–213.
- [26] HASSEL J C, HEINZERLING L, ABERLE J, *et al.* Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 57: 36–49.
- [27] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, *et al.* Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709–717.
- [28] 王汉萍, 郭潇潇, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 621–626.
- [29] WIDMANN G, NGUYEN V A, PLAICKNER J, *et al.* Imaging features of toxicities by immune checkpoint inhibitors in cancer therapy[J]. *Curr Radiol Rep*, 2016, 5(11): 59.
- [30] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, *et al.* Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700050.
- [31] SUZUKI K, YANAGIHARA T, MATSUMOTO K, *et al.* Immune-checkpoint profiles for T cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with immune-checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(8): 547–557.
- [32] NAKASHIMA K, NAITO T, OMORI S, *et al.* Organizing pneumonia induced by nivolumab in a patient with metastatic melanoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3): 432–433.
- [33] ISHIWATA T, EBATA T, IWASAWA S, *et al.* Nivolumab-induced acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP)[J]. *Intern Med*, 2017, 56(17): 2311–2315.
- [34] BARJAKTAREVIC I Z, QADIR N, SURI A N, *et al.* Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma[J]. *Chest*, 2013, 143(3): 858–861.
- [35] MATSUKANE R, WATANABE H, MINAMI H, *et al.* Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1324.
- [36] 王锋, 秦叔逵, 华海清, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床特点及分型研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(6): 541–549.
- [37] ZHAI X Y, ZHANG J, TIAN Y R, *et al.* The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 599–611.
- [38] KALISZ K R, RAMAIIYA N H, LAUKAMP K R, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management[J]. *Radiographics*, 2019, 39(7): 1923–1937.
- [39] 张勇. 肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(6): 922–925.
- [40] THOMPSON J A. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S): 594–596.

(本文编辑: 吕振宇)