生物资源　2026,48(5):433~444
Biotic Resources

“刊会融合”专栏

DOI:10.14188/j.ajsh.20260055

铁死亡在病毒-宿主博弈中的双向调控作用

史颖颖[1,2†],刘鸿洁[1†],张必赢[1†]

(1. 江汉大学 认知与情感障碍湖北省重点实验室,湖北 武汉 430056;
2. 江汉大学 基础医学院,湖北 武汉 430056)

摘要:铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性、以脂质过氧化物蓄积为特征的调节性细胞死亡方式,是病毒-宿主博弈的核心交叉节点,其调控呈双向性:病毒既可诱导铁死亡以促进自身释放与扩散,亦可抑制铁死亡以维持潜伏或持续感染。系统综述了不同病毒调控铁死亡的趋同与差异机制,包括铁代谢重编程、抗氧化防御重塑与脂质代谢重编程三大双向策略模式,并剖析了铁死亡在不同靶器官病毒性疾病中的差异化致病角色:肝炎病毒感染中呈“急性诱导、慢性抑制”的阶段依赖性双向效应,呼吸道病毒感染中主要介导组织炎性损伤与疾病重症化,嗜神经病毒感染中参与神经炎症与神经损伤,肠道病毒感染中驱动心肌损伤。在此基础上,从“促铁死亡”与“抑铁死亡”两大方向凝练靶向铁死亡的抗病毒治疗策略,前者清除病毒“庇护所”,后者减轻组织炎性损伤,并结合药物重定位、天然产物开发与联合治疗等转化路径,提出依据病毒类型、感染阶段与受累器官进行差异化干预的原则,以期为病毒感染性疾病的精准防治提供新的理论依据。

关键词:铁死亡;病毒感染;宿主-病原互作;靶向治疗

中图分类号:R373　　文献标志码:A　　文章编号:2096-3491(2026)05-0433-12

Bidirectional regulatory role of ferroptosis in virus-host interplay

SHI Yingying[1,2†], LIU Hongjie[1†], ZHANG Biying[1†]

(1. Hubei Key Laboratory of Cognitive and Affective Disorders, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China;
2. School of Basic Medical Sciences, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China)

Abstract: Ferroptosis is an iron-dependent form of regulated cell death characterized by the accumulation of lipid peroxides, and lies at the core crossroads of the virus-host interplay, with a bidirectional regulatory nature: viruses may either induce ferroptosis to promote their own release and spread, or suppress ferroptosis to maintain latent or persistent infection. This review systematically summarizes the convergent and divergent mechanisms by which different viruses regulate ferroptosis, including three bidirectional strategy modes of iron metabolism reprogramming, antioxidant defense remodeling, and lipid metabolism reprogramming. We also dissect the distinct pathogenic roles of ferroptosis in viral diseases of different target organs: the stage-dependent bidirectional effect of “acute induction and chronic suppression” in hepatitis virus infection, inflammatory tissue injury and disease aggravation in respiratory virus infection, neuroinflammation and neuronal injury in neurotropic virus infection, and myocardial injury in enterovirus infection. On this basis, ferroptosis-targeted antiviral strategies are distilled from two directions—inducing ferroptosis to eliminate viral reservoirs and suppressing ferroptosis to mitigate inflammatory tissue injury—together with translational approaches such as drug reposi-

收稿日期:2026-08-21　修回日期:2026-09-11　接受日期:2026-09-20
作者简介:史颖颖(1987-),女,博士,副教授,研究方向为抗病毒免疫和抗病毒药物研究,E-mail:shiyingying@jhun.edu.cn;刘鸿洁(2003-),女,硕士生,研究方向为抗病毒药物研究,E-mail:19571295689@163.com;张必赢(1992-),女,博士,讲师,研究方向为肿瘤代谢与程序性细胞死亡研究,Email:zhangbiyingcpu@126.com;† 为共同第一作者,对本文有相同的贡献
基金项目:国家自然科学基金项目(82203013);湖北省药监局项目(20250206)

引用格式:史颖颖,刘鸿洁,张必赢. 铁死亡在病毒-宿主博弈中的双向调控作用[J]. 生物资源, 2026, 48(5): 433-444.
Shi Y Y, Liu H J, Zhang B Y. Bidirectional regulatory role of ferroptosis in virus-host interplay [J]. Biotic Resources, 2026, 48(5): 433-444.

tioning, natural product development, and combination therapy, proposing a differentiated intervention principle based on virus type, infection stage, and affected organ, with the aim of providing a novel theoretical basis for the precision prevention and treatment of viral infectious diseases.

Key words: ferroptosis; viral infection; host-pathogen interaction; targeted therapy

0 引 言

程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD)是宿主抵御病原体入侵的进化保守性防御机制。在病毒与宿主漫长的协同进化历程中,双方围绕PCD的激活与抑制形成了复杂的博弈网络。2012年,铁死亡被正式命名为一种铁依赖的非凋亡性细胞死亡形式[1]。此后十余年间,其在肿瘤、神经退行性疾病、缺血再灌注损伤等领域的调控意义被广泛阐明[2-4]。然而,铁死亡与病原体感染(尤其是病毒感染)的关系,直至近些年才被逐渐揭示[5-8]。

现有研究发现铁死亡对病毒感染具有“双向调控”效应。一方面,宿主细胞可通过铁死亡清除受感染细胞,限制病毒复制与传播;另一方面,多种病毒已进化出复杂策略,或主动诱导铁死亡以促进自身释放与扩散,或抑制铁死亡以维持利于复制的细胞内环境[5,8]。这种双向性使铁死亡成为病毒-宿主博弈的关键节点,也使其成为极具开发潜力的抗病毒干预靶点。

1 铁死亡的核心调控网络

铁死亡的发生由铁代谢、脂质代谢与抗氧化防御3套核心系统精密调控[2,9](图1)。这3套系统不仅是维持细胞氧化还原稳态的基石,也构成了病毒感染过程中被频繁“劫持”的干预靶点网络——病毒编码蛋白通过与其中关键节点的直接或间接互作,精确操纵宿主细胞的铁死亡命运[6,10](表1)。

1.1 铁代谢调控轴:从摄取、储存到外排的动态平衡

铁是多种关键酶系的辅因子,其细胞内外转运受到严密调控。细胞外Fe^{3+}与转铁蛋白结合后经转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1,TfR1)介导的内吞进入内体,被前列腺六次跨膜上皮抗原3(Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3,STEAP3)家族金属还原酶还原为Fe^{2+},再经二价金属转运体1(DMT1)释放入细胞质,构成不稳定铁池(labile iron pool,LIP)。LIP中的Fe^{2+}通过Fenton反应催化产生羟基自由基(·OH),进而启动膜磷脂多不饱和脂肪酸过氧化链式反应,这是铁死亡“铁依赖”属性的分子根源[9]。为防止LIP过度膨胀,胞内Fe^{2+}被铁蛋白重链/轻链(FTH1/FTL)氧化储存于铁蛋白笼状结构中;核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4,NCOA4)介导的铁蛋白自噬可降解铁蛋白并释放大量游离Fe^{2+},是铁死亡的重要促发环节[11]。在铁外排端,铁转运蛋白是细胞主要的铁外排通道,其膜表面丰度受肝脏来源的激素铁调素负调控——铁调素结合铁转运蛋白后诱导其内化降解,从而阻断细胞铁外排[12]。铁摄取、储存与外排三环节的动态平衡共同决定细胞对铁死亡的敏感性,也使铁代谢轴成为多种病毒操纵宿主铁死亡的“第一战场”[13-14]。

1.2 脂质代谢调控轴:过氧化膜磷脂的合成与执行

铁死亡的执行“底物”是含多不饱和脂肪酸(PUFA)的膜磷脂(PUFA-PL)。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4,ACSL4)与溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3,LPCAT3)分别负责PUFA的活化及其向膜磷脂的酯化掺入,是决定铁死亡敏感性的限速环节[15-16]。在过氧化执行端,脂氧合酶(lipoxygenases,LOXs),尤其是15-LOX/ALOX15在支架蛋白磷脂酰乙醇胺结合蛋白1的协同下,将游离态PUFA氧化的酶活性“切换”为对膜磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine,PE)的过氧化,生成磷脂氢过氧化物(PLOOH)[17];细胞色素P450氧化还原酶(cytochrome P450 oxidoreductase,POR)亦可催化PUFA-PL的过氧化[18]。此外,硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1,SCD1)与脂肪酸去饱和酶2(fatty acid desaturase 2,FADS2)通过调控单不饱和/多不饱和脂肪酸的比例,间接影响PUFA-PL底物池的大小[19]。当PLOOH的生成超过还原清除能力时,膜结构崩解,细胞进入不可逆的铁死亡终末阶段。可见,脂质代谢轴的“入口”(脂肪酸活化与掺入)与“出口”(酶促过氧化)均为病毒感染可干预的分子节点。

1.3 抗氧化防御体系:多层级、多路径的网络

抗氧化防御体系构成铁死亡发生的最终“闸门”。经典通路为胱氨酸/谷氨酸反向转运体System Xc^-(由SLC7A11与SLC3A2亚基组成),谷胱甘肽(glutathione,GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶4

(glutathione peroxidase 4,GPX4)轴。System Xc⁻摄取胱氨酸为GSH合成提供半胱氨酸前体,GPX4以GSH为还原当量将毒性PLOOH还原为无毒的脂醇(PLOH),是铁死亡调控的“守门分子”[20-21]。GPX4的丰度与活性受到多重调控:在翻译后水平上,膜相关环-CH型指状蛋白1(MARCHF1)等E3泛素连接酶促进GPX4泛素化降解,而去泛素化酶USP8等可逆转该过程以稳定GPX4[22-23]。除GPX4外,细胞还配备多条GPX4非依赖性防御旁路:铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1,FSP1)以NAD(P)H为供体将泛醌(CoQ10)还原为泛醇($CoQ10H_2$),捕获脂质自由基[24-25];线粒体二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)亦以CoQ10为底物生成$CoQ10H_2$抑制脂质过氧化[26];GCH1-BH4通路则通过重塑膜脂组成抵抗铁死亡[27]。在转录层面,转录因子NRF2作为氧化应激的核心感受器,经诱导SLC7A11、GPX4、Heme oxygenase-1、FTH1等下游基因表达发挥全局性抗氧化防御功能[28];与之相反,p53可通过转录抑制SLC7A11增敏铁死亡[29]。此外,GPX4催化中心为硒代半胱氨酸,膳食硒缺乏可显著降低GPX4活性并增敏铁死亡[30]。这一多层冗余的防御网络意味着,病毒若要诱导铁死亡,往往需要同时攻破多个防御节点。

2 病毒调控铁死亡的策略模式

通过对目前已报道的多种病毒调控铁死亡机制的系统进行比较分析,可提炼出3种具有趋同进化特征的策略模式:铁代谢重编程、抗氧化防御重塑与脂质代谢重编程(图1,表1)。

2.1 铁代谢重编程策略

铁是病毒核酸合成、电子传递与能量代谢所必需的微量元素[13]。病毒通过干预宿主铁代谢的摄取、储存、释放与外排四个环节,重塑细胞铁稳态以服务自身需求,并在此过程中直接或间接地改写细胞对铁死亡的敏感性。

2.1.1 促进铁摄取与胞内铁蓄积

TfR1是多种病毒上调铁摄取的共同靶点。在CVB3所致病毒性心肌炎中,补体C3/C4组分可与铁死亡关键分子TFRC发生蛋白互作,参与调控心肌细胞铁死亡;铁死亡抑制剂Fer-1能显著缓解CVB3感染心肌的炎症反应与损伤,提示“补体-TFRC-铁死亡”轴构成病毒性心肌炎致病的重要环节[31]。伪狂犬病毒(pseudorabies virus,PRV)感染则经激活TfR1与铁蛋白自噬破坏宿主铁稳态,诱导包括铁死亡在内的多种程序性细胞死亡[32]。此外,最新研究显示,去泛素化酶OTUD1通过稳定NRF2并抑制NF-κB信号通路,可减轻CVB3诱导的心肌细胞铁死亡与炎症反应,进一步揭示了铁代谢-抗氧化-炎症三通路在病毒性心肌炎中的交叉调控网络[33]。

2.1.2 诱导铁蛋白自噬释放游离铁

铁蛋白自噬是多种病毒诱导铁死亡的共同机制。甲型流感病毒(influenza A virus,IAV)血凝素(hemagglutinin,HA)蛋白可与自噬受体NCOA4及Tax1结合蛋白1直接相互作用,促进铁蛋白-NCOA4凝聚物形成并驱动铁蛋白自噬,导致脂质过氧化蓄积;更重要的是,HA诱导的铁死亡同时抑制了线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein,MAVS)的聚集与I型干扰素应答,将铁死亡与天然免疫逃逸直接串联[34]。非洲猪瘟病毒(African swine fever virus,ASFV)非结构蛋白A151R通过激活NCOA4介导的铁蛋白自噬促进脂质过氧化,使STING发生羰基化修饰而无法完成从内质网到高尔基体的转运,从而阻断cGAS-STING通路依赖的IFN-β产生,STING羰基化修饰由此成为铁死亡与天然免疫串扰的分子桥梁[35]。此外,新城疫病毒(Newcastle disease virus,NDV)感染肿瘤细胞时通过营养剥夺与铁蛋白自噬诱导铁死亡,并新近被发现可借高尔基体应激与Golgiphagy降解ARF1进一步放大脂质过氧化[36-37];牛病毒性腹泻病毒(BVDV)两种生物型均可经NCOA4介导的铁蛋白自噬释放Fe^{2+},其引起的线粒体损伤程度与线粒体自噬差异决定炎症反应强度[38];发热伴血小板减少综合征病毒(SFTSV)通过重塑宿主RNA的m^6A修饰激活铁蛋白自噬,驱动肝细胞铁死亡[39]。

2.1.3 抑制铁外排加剧铁蓄积

病毒感染诱发的炎症微环境可经“细胞因子-铁调素”轴间接封锁铁外排通道:IL-6等炎性细胞因子诱导肝细胞分泌铁调素,后者结合ferroportin并促其内化降解,导致细胞铁蓄积[12]。该机制在SARS-CoV-2感染引发的“细胞因子风暴”中尤为突出。一项纳入477例COVID-19患者的荟萃分析显示,重症患者血清铁调素水平显著升高,铁代谢紊乱与疾病严重程度密切相关[40];高铁蛋白血症由此不仅是炎症的标志物,更作为前馈因素推进“铁蓄积-铁死亡-过度炎症”的恶性循环,成为疾病重症化的潜在驱动力。

2.1.4 反向操纵:降低胞内铁以庇护自身

与上述“增铁促死”策略相反,部分病毒以“减铁抑死”方式庇护其持续感染。HBV感染肝细胞分泌

的外泌体携带 miR-222 靶向 TFRC,降低肝星状细胞铁负荷并阻断其铁死亡,从而直接促进肝纤维化进展[41]。

2.2 抗氧化防御重塑策略

针对宿主多层冗余的抗氧化防御网络,病毒编码的蛋白酶、辅助蛋白与结构蛋白或瓦解、或强化,分别诱导与抑制铁死亡两种截然相反的目的。

2.2.1 抑制 System Xc⁻/GSH 轴

NDV 感染经 p53 依赖机制抑制 SLC7A11 表达,导致 GSH 合成不足,联合铁蛋白自噬共同驱动肿瘤细胞铁死亡[36];禽腺病毒 4 型(fowl adenovirus serotype 4, FAdV-4)同样经 p53-SLC7A11-GPX4 轴诱导鸡肝癌 LMH 细胞铁死亡,该效应可被铁死亡抑制剂逆转[42]。乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)则通过增强组蛋白甲基转移酶 EZH2 的蛋白稳定性,促进其在 SLC7A11 启动子区催化 H3K27me3 修饰而抑制其转录,增敏 *D*-半乳糖胺诱导的肝细胞铁死亡,加重急性肝衰竭的病理损伤[43]。此外,SFTSV 感染协同下调 GPX4、SLC7A11 与 GSH,全面破坏细胞氧化还原稳态[39];猪流感病毒(swine influenza virus, SIV)感染亦经 System Xc⁻/GSH/GPX4 轴诱导 A549 细胞铁死亡以促进病毒复制[44]。

2.2.2 降解或失活 GPX4

SARS-CoV-2 膜蛋白 M 可直接结合 GPX4 并招募 E3 泛素连接酶 MARCHF1,促进 GPX4 泛素化降解与脂质蓄积,最终触发铁死亡。这是病毒结构蛋白直接清除铁死亡核心调控蛋白的典型例证[22]。日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)感染经抑制 GSH/GPX4 抗氧化系统诱发神经元铁死亡[45];BVDV 经 Nrf2-GPX4 通路下调胞质与线粒体 GPX4[38];小反刍兽疫病毒(peste des petits ruminants virus, PPRV)则经线粒体 Lon 蛋白酶 1 介导的线粒体 GPX4 降解诱导宿主细胞铁死亡,提示线粒体 GPX4 是病毒降解 GPX4 的又一靶区[46]。人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染尽管下调 GPX4 并升高脂质过氧化物水平,却凭借对铁稳态的整体重编程维持细胞的铁死亡抵抗表型,进一步抑制 GPX4 反而削弱病毒复制,提示 HCMV 在“容许脂质过氧化”与“避免铁死亡”之间维持着精细平衡[47]。

2.2.3 阻断 NRF2 介导的全局抗氧化应答

NRF2 是铁死亡防御的主转录因子,多种病毒通过不同方式切断其通路。SARS-CoV-2 辅助蛋白 ORF3a 通过招募 Keap1 促进 NRF2 降解,抑制 SLC7A11、HO-1、GPX4 等下游抗氧化基因表达,为 COVID-19 多器官损伤提供了分子解释[48]。单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)经增强 Keap1 介导的 NRF2 泛素化降解诱导星形胶质细胞

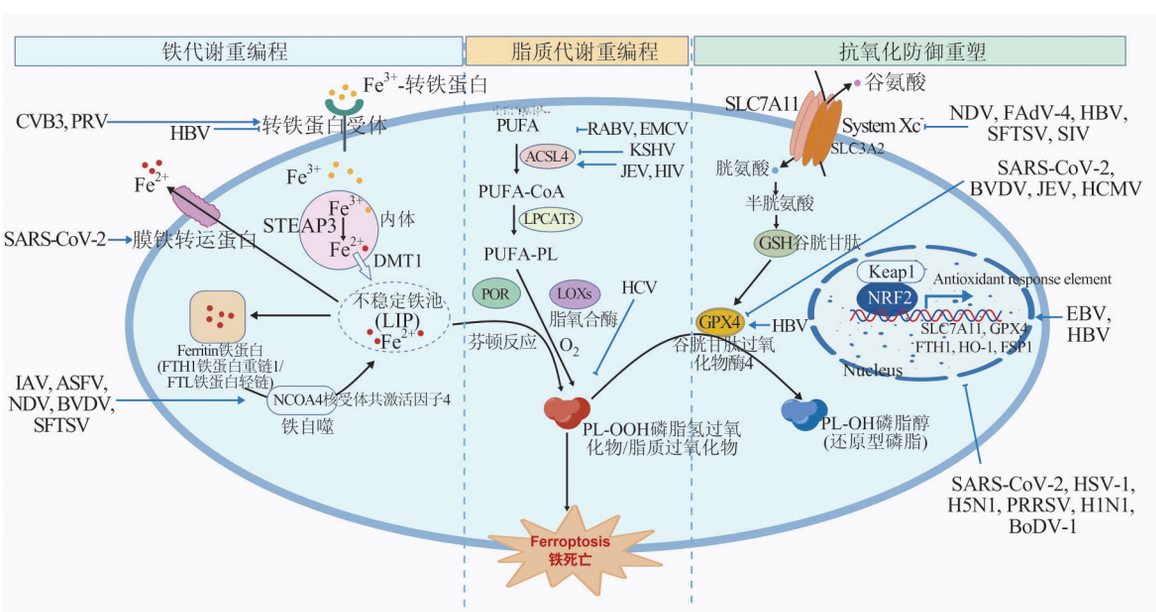


图 1 核心铁死亡调控网络及病毒干预节点

Figure 1 Core ferroptosis regulatory network and viral intervention nodes

STEAP3:前列腺六次跨膜上皮抗原 3;DMT1:二价金属离子转运体 1;ACSL4:酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4;PUFA-CoA:多不饱和脂肪酸酰基辅酶 A;LPCAT3:溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3;PUFA-PL:多不饱和脂肪酰基磷脂;POR:细胞色素 P450 氧化还原酶;SLC7A11:溶质载体家族 7 成员 11,SystemXc-轻链;SLC3A2:溶质载体家族 3 成员 2,System Xc-重链伴侣;Keap1:Kelch 样 ECH 相关蛋白 1;NRF2:核因子 E2 相关因子 2;HO-1:血红素氧合酶 1;FSP1:铁死亡抑制蛋白 1

与小胶质细胞铁死亡，加剧病毒性脑炎[49]。甲型流感病毒H5N1亚型感染上调TRIM21，通过增强SQSTM1的K63泛素化调控SQSTM1-NRF2-Keap1轴，触发氧化应激与铁死亡并提高病毒滴度[50]。猪繁殖与呼吸综合征病毒（PRRSV）非结构蛋白nsp5则通过靶向p62抑制Nrf2/HO-1通路活性，拮抗宿主抗病毒应答[51]。甲型流感病毒H1N1亚型感染人鼻黏膜上皮细胞经抑制NRF2-KEAP1-GCLC通路降低GSH合成、诱导铁死亡[52]；博尔纳病毒1型（Borna disease virus 1，BoDV-1）感染亦促进NRF2泛素化降解、抑制NRF2/HO-1/SLC7A11/GPX4轴而诱导神经元铁死亡，参与致死性脑炎的发病[53]。

2.2.4 强化抗氧化防御：维持潜伏感染与恶性转化

另一方面，部分病毒通过强化宿主抗氧化体系以抑制铁死亡。EB病毒（Epstein-Barr virus，EBV）感染经p62-Keap1-NRF2通路下调Keap1、稳定NRF2，进而上调SLC7A11与GPX4，降低鼻咽癌细胞对铁死亡的敏感性并促进肿瘤进展与化疗抵抗[54]；EBV潜伏程序亦可动态改变B细胞对铁死亡的敏感性[55]。HBx则上调蛋白质精氨酸甲基转移酶9（PRMT9），催化热休克蛋白A8（HSPA8）第R76/R100位精氨酸发生甲基化修饰，经上调CD44抑制铁死亡，加速HBV相关肝细胞癌进展[56]；HBV还可经丝氨酸/精氨酸富集剪接因子2介导的PCNA结合蛋白（PCLAF）异常剪接降低胞内Fe^{2+}水平、激活GPX4，抑制铁死亡并赋予肝癌细胞对索拉非尼的耐药性[57]。这类“抗氧化增强”策略在致瘤病毒与慢性感染病毒中尤为普遍，与其长期寄生及促恶性转化的生存方式高度适配。

2.3 脂质代谢重编程策略

脂质既是细胞膜与病毒包膜的结构成分，更是铁死亡执行的核心底物。病毒通过重塑脂肪酸的活化、去饱和、储存与氧化路径，精密调节铁死亡的“底物供应”。

2.3.1 上调ACSL家族

ACSL家族是连接脂肪酸代谢与铁死亡的核心酶系，多种病毒经不同机制上调ACSL表达。JEV感染经YAP1/ACSL4轴促进脂质过氧化，同时抑制GSH/GPX4抗氧化系统，双管齐下驱动神经元铁死亡；铁死亡抑制剂Liproxstatin-1可显著降低JEV感染小鼠脑组织脂质过氧化水平与病毒滴度，并提高存活率[45]。鼠肝炎病毒A59株（MHV-A59）经NF-κB依赖、TLR4非依赖途径上调ACSL1，诱导巨噬细胞铁死亡，促进合胞体形成与炎症因子释放，加剧肺组织损伤[58]。人类免疫缺陷病毒1型（HIV-1）Tat蛋白经下调miR-204解除对ACSL4的翻译抑制，诱导小胶质细胞铁死亡并释放促炎因子，参与HIV相关神经认知障碍的发病[59]。尤为重要的是，肠道病毒与冠状病毒的复制细胞器（replication organelles，ROs）本身依赖ACSL4介导的脂质代谢重编程，以ACSL4为靶点的抑制剂（罗格列酮、吡格列酮）可显著抑制多种肠道病毒与冠状病毒复制[60]。这一发现将铁死亡调控网络中的脂质节点直接暴露为广谱抗病毒靶点。

2.3.2 脂肪酸去饱和与组成重塑

脂肪酸去饱和酶2（FADS2）催化高不饱和脂肪酸合成的限速步骤。抑制或敲除FADS2可降低胞内高不饱和脂肪酸含量、抑制脂质过氧化，从而显著提高丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）的复制效率，提示宿主铁死亡构成HCV复制的天然屏障[61]。与之呼应，HBx可经上调miR-205靶向ACSL4扰乱肝细胞胆固醇与脂质代谢稳态[62]，提示HBV对ACSL4相关脂质节点的干预可能贯穿感染全程。

2.3.3 脂滴介导的多不饱和脂肪酸隔离与脂噬重塑

狂犬病毒（rabies virus，RABV）与脑心肌炎病毒（encephalomyocarditis virus，EMCV）等嗜神经病毒经激活二酰甘油酰基转移酶（DGAT1/2）促进甘油三酯合成与脂滴（lipid droplets，LDs）大量生成，新生成的脂滴“隔离”游离花生四烯酸（arachidonic acid，AA），减少ACSL4-LPCAT3-POR通路的底物供应，从而抑制铁死亡以维持感染细胞存活；抑制DGAT减少脂滴形成后，AA水平回升并经铁死亡途径抑制病毒复制[63]。卡波西肉瘤相关疱疹病毒（Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus，KSHV）编码的vIL-6则经Sirtuin 3介导的纤溶酶原激活物抑制剂-1 mRNA结合蛋白1（SERBP1）去乙酰化，阻断SERBP1对脂酰转移酶2（LIPT2）mRNA的保护，抑制铁死亡并增强细胞恶性转化[64]。这些机制与病毒诱导脂质过氧化的策略形成互补，反映出不同病毒在诱导铁死亡促进释放与抑制铁死亡维持存活之间的策略差异及其对脂质节点的精细化利用。

3 铁死亡在靶器官病毒性疾病中的差异化致病角色

病毒感染对铁死亡的调控并非一概而论，而是高度依赖于靶器官的代谢微环境、免疫背景以及病毒自身的复制策略。以下从肝、肺、脑、心4大靶器官出发，系统阐述铁死亡的差异化致病角色

表1 病毒调控铁死亡的三大策略模式及其双向效应

Table 1 Three strategic patterns of viral ferroptosis regulation and their bidirectional effects

调控网络	作用方向	代表病毒	关键分子/通路	效应	参考文献
铁代谢重编程	促进铁摄取	CVB3、PRV	补体C3/C4-TFRC互作;TfR1↑	铁过载→脂质过氧化↑	[31-33]
	诱导铁蛋白自噬	IAV、ASFV、NDV、BVDV、SFTSV	NCOA4/TAX1BP1介导铁蛋白降解	Fe^{2+}释放↑	[34-39]
	抑制铁外排	SARS-CoV-2	细胞因子风暴→铁调素↑→FPN降解	胞内铁蓄积	[12,40]
	降低胞内铁	HBV、HCMV	外泌体miR-222→TFRC↓;铁稳态重编程	铁死亡抑制	[41,47]
抗氧化防御重塑	抑制System Xc^-/GSH轴	NDV、FAdV-4、HBV(HBx)、SFTSV、SIV	p53/EZH2-H3K27me3→SLC7A11↓→GSH↓	脂质过氧化↑	[36,39,42-44]
	GPX4降解/下调	SARS-CoV-2(M蛋白)、JEV、BVDV、PPRV	MARCHF1泛素化降解;Nrf2-GPX4↓;LONP1介导线粒体GPX4降解	脂质过氧化物清除受阻	[22,38,45,46]
	NRF2通路抑制	SARS-CoV-2(ORF3a)、HSV-1、IAV(H5N1)、PRRSV、IAV(H1N1)、BoDV-1	Keap1-NRF2/泛素化降解	全局抗氧化防御失活	[48-53]
	增强抗氧化防御	EBV、HBV(HBx)	p62-Keap1-NRF2;PRMT9-HSPA8-CD44;PCLAF剪接	铁死亡抑制、促癌存活/耐药	[54-57]
脂质代谢重编程	上调ACSL家族	JEV、MHV-A59、HIV-1(Tat)、肠道病毒/冠状病毒	ACSL4/ACSL1↑	PUFA-PL合成↑	[45,58-60]
	脂肪酸去饱和与组成重塑	HCV、HBV(HBx)	FADS2;miR-205→ACSL4	脂质过氧化底物改变	[61-62]
	脂滴隔离PUFA	RABV、EMCV	DGAT1/2→LDs形成	铁死亡抑制	[63]
	脂噬重塑	KSHV	vIL-6→SIRT3→SERBP1→LIPT2↓	铁死亡抵抗、恶性转化	[64]

(图2,表2)。

3.1 肝脏病毒感染中的铁死亡双向效应

肝脏是铁储存、铁调素合成与脂质代谢的中枢器官,其独特的代谢微环境使铁死亡在肝炎病毒感染中呈现“疾病阶段依赖性双向效应”。

在急性感染阶段,铁死亡主要发挥促病毒致病作用。HBV的HBx蛋白经EZH2/H3K27me3抑制SLC7A11转录,增敏D-GalN诱导的肝细胞铁死亡,加重急性肝衰竭的病理损伤[43];HBx还可经miR-205-ACSL4轴扰乱肝细胞脂质代谢,为脂质过氧化蓄积埋下伏笔[62]。SFTSV感染经m^6A依赖的铁蛋白自噬驱动肝细胞铁死亡,是SFTS致死性肝损伤的重要机制[39]。登革病毒(DENV)感染患者全血转录组中37个铁死亡相关基因显著差异表达,并富集于p53等信号通路,提示铁死亡参与DENV致病进程[65]。这些证据共同表明,急性感染阶段的铁死亡有利于病毒传播并放大肝脏病理损伤。

然而,在慢性感染与肝癌发生阶段,病毒的策略发生翻转,转而抑制铁死亡以庇护恶性转化细胞。HBx经蛋白质精氨酸甲基转移酶9-热休克蛋白家族A(Hsp70)成员8-CD44轴抑制铁死亡[56],经外泌体miR-222降低肝星状细胞铁负荷[41],并经PCLAF异常剪接降低Fe^{2+}水平[57],多重机制协同抑制铁死亡,最终导致肝癌细胞对索拉非尼等铁死亡依赖性药物的耐药。HCV复制对铁死亡敏感,宿主FADS2依赖的PUFA-PL合成构成抑制HCV复制的天然防线,敲除FADS2使细胞获得铁死亡抵抗并提高HCV复制效率[61],即宿主铁死亡在此发挥抗病毒作用,相应干预方向为铁死亡诱导剂,与HBV慢性阶段病毒主动抑制铁死亡的策略形成鲜明对比。

3.2 呼吸道病毒感染中的铁死亡介导的炎性损伤

呼吸道病毒(SARS-CoV-2、IAV、RSV等)感

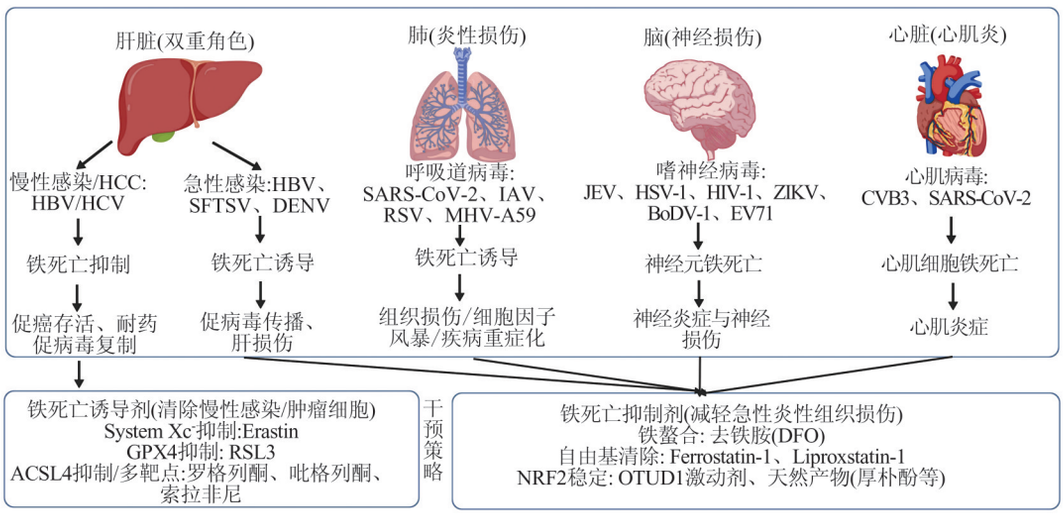


图2　铁死亡在不同靶器官病毒性疾病中的差异性致病作用及相应治疗策略

Figure 2　Differential pathogenic roles of ferroptosis in viral diseases across target organs and corresponding therapeutic strategies

染中，铁死亡主要通过加剧组织炎性损伤与免疫逃逸参与疾病重症化。在COVID-19中，铁死亡被认为是多器官损伤的核心机制之一[66]。分子层面，M蛋白经MARCHF1降解GPX4[22]，ORF3a经Keap1-NRF2轴抑制抗氧化基因[48]；病理层面，重症患者的高铁蛋白血症与铁调素升高提示“铁蓄积-铁死亡-炎症”恶性循环构成重症化驱动力[40]。

IAV的不同亚型塑造了多条铁死亡通路：H1N1经NRF2-KEAP1-GCLC通路诱导鼻黏膜上皮细胞铁死亡，致鼻黏膜炎症[52]；H5N1经TRIM21-SQSTM1-NRF2-Keap1轴触发铁死亡以提高病毒滴度[50]；SIV经System Xc^-/GSH/GPX4轴诱导A549细胞铁死亡促进复制[44]；HA蛋白则经铁蛋白自噬抑制MAVS介导的I型干扰素应答，将铁死亡与免疫逃逸串联[34]。研究还发现，在流感病毒感染的肺上皮细胞中吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)通过驱动上皮细胞铁死亡促进急性肺损伤，拓展了流感相关铁死亡的效应分子谱[67]。MHV-A59经NF-κB-ACSL1轴诱导巨噬细胞铁死亡[58]；RSV感染亦伴随多种程序性细胞死亡标志物(含铁死亡)上调[68]。总体上，呼吸道病毒感染中的铁死亡多指向宿主组织损伤，抑制铁死亡是减轻重症化的合理方向。

3.3　嗜神经病毒感染中的铁死亡与神经损伤

神经系统富含PUFA、铁代谢活跃且抗氧化储备相对有限，对铁依赖性氧化损伤高度敏感，使铁死亡成为嗜神经病毒感染所致神经后遗症的重要致病机制。

JEV感染经YAP1/ACSL4轴和GSH/GPX4抗氧化系统抑制诱导神经元铁死亡，病毒E与prM蛋白参与其中；Liproxstatin-1显著减轻脑组织损伤并提高感染小鼠存活率[45]。HSV-1经增强NRF2降解诱导胶质细胞铁死亡参与病毒性脑炎，铁死亡抑制剂或蛋白酶体抑制剂可减轻神经损伤与炎症[49]。ZIKV感染小鼠脑转录组显示铁死亡通路显著富集，提示其参与ZIKV诱导的神经元死亡[69]。HIV-1 Tat蛋白经miR-204-ACSL4轴诱导小胶质细胞铁死亡与神经炎症，是HIV相关神经认知障碍的候选机制[59]。BoDV-1经促进NRF2泛素化降解诱导神经元铁死亡，并经前列腺素内过氧化物合酶2/前列腺素E2信号放大神经炎症，参与致死性脑炎[53]。

在肠道病毒方面，EV71与CVA16是手足口病最主要的神经侵袭性病原体。研究发现其复制细胞器形成依赖ACSL4介导的脂质重编程，ACSL4抑制剂可抑制病毒复制并减轻铁死亡[60]；天然产物厚朴酚可通过激活Nrf2-SLC7A11-GSH通路减轻EV71感染诱导的氧化应激与铁死亡，并提高感染小鼠存活率、降低多器官病毒载量[70]，为手足口病神经并发症的铁死亡干预提供了候选药物。

3.4　肠道病毒感染中的铁死亡与心肌损伤

CVB3是病毒性心肌炎最常见的病原体，铁死亡在CVB3所致心肌损伤中发挥核心作用。机制上，补体C3/C4经与TFRC互作调控心肌细胞铁死亡，Fer-1可缓解心肌炎症与损伤[31]；OTUD1-NRF2-NF-κB轴的发现进一步表明，恢复NRF2蛋白稳定性可同时抑制心肌细胞铁死亡与炎症，为病毒性心肌炎提供候选干预分子[33]。人脐带间充质干

表2 铁死亡在主要靶器官病毒性疾病中的作用

Table 2 Role of ferroptosis in viral diseases of major target organs

靶器官	代表性病毒感染	铁死亡角色	关键通路	潜在干预策略	参考文献
肝脏	HBV急性感染	促进病毒传播与急性肝损伤	HBx→EZH2/H3K27me3→SLC7A11↓	铁死亡抑制剂	[43,62]
	HBV慢性/HCC	抑制→促癌存活与耐药	HBx→PRMT9-HSPA8-CD44;PCLAF剪接→Fe^{2+}↓	铁死亡诱导剂+索拉非尼	[56,57]
	HCV慢性感染	宿主铁死亡抑制病毒复制	FADS2→PUFA-PL合成	铁死亡诱导剂	[61]
	SFTSV	促进肝脏损伤	m^6A→铁蛋白自噬	铁死亡抑制剂	[39]
	DENV	参与致病进程	铁死亡相关基因差异表达	待研究	[65]
呼吸道	SARS-CoV-2	介导多器官损伤与重症化	M蛋白→GPX4↓;ORF3a→NRF2↓	DFO/Fer-1	[22,40,48,66]
	IAV(H1N1)	加剧鼻腔/肺部炎症	NRF2-KEAP1-GCLC↓	铁死亡抑制剂	[52]
	IAV(H5N1)	促进病毒复制	TRIM21→SQSTM1-NRF2-Keap1	铁死亡抑制剂	[50]
	SIV	促进病毒复制	System Xc^-/GSH/GPX4↓	铁死亡抑制剂	[44]
	MHV-A59	加剧肺损伤	NF-κB→ACSL1↑	ACSL1抑制剂	[58]
	RSV	参与感染进程	多种PCD标志物升高	待研究	[68]
脑	JEV	驱动神经损伤与炎症	YAP1/ACSL4↑+GSH/GPX4↓	Liproxstatin-1	[45]
	HSV-1	加剧病毒性脑炎	NRF2降解→铁死亡	Fer-1/蛋白酶体抑制剂	[49]
	HIV-1(Tat)	介导神经炎症	miR-204↓→ACSL4↑	ACSL4抑制	[59]
	ZIKV	参与神经元死亡	铁死亡通路富集	待研究	[69]
	BoDV-1	诱导神经元铁死亡	NRF2/HO-1/SLC7A11/GPX4↓	抗氧化剂	[53]
	EV71/CVA16	参与神经并发症	ACSL4依赖性途径	铁死亡抑制剂/厚朴酚	[60,70]
心脏	CVB3	驱动心肌炎	补体-TFRC互作;OTUD1/NRF2↓	Fer-1/OTUD1-NRF2轴	[31,33]
	SARS-CoV-2	心血管损伤与心律失常	M蛋白→GPX4↓;窦房结细胞铁死亡	铁死亡抑制剂	[22,72,73]
免疫系统	ASFV	促进免疫逃逸	A151R→NCOA4→STING羰基化	铁死亡抑制剂	[35]
	IAV(HA)	抑制IFN应答	铁蛋白自噬→MAVS聚集↓	铁死亡抑制剂	[34]

细胞来源外泌体携带的let-7a-5p可减轻CVB3诱导的心肌细胞铁死亡并改善心功能,展示了铁死亡靶向修复的前景[71]。

铁死亡还参与病毒性心肌炎中的免疫细胞死亡过程:CVB3诱导的巨噬细胞铁死亡促进炎性因子释放,加剧心肌炎症浸润。在心脏的病毒感染谱中,SARS-CoV-2同样值得关注:除M蛋白经GPX4降解直接诱发铁死亡[22]外,SARS-CoV-2感染可诱导心脏窦房结起搏细胞铁死亡,与COVID-19患者心律失常的发生相关[72];COVID-19康复者的长期心血管风险升高亦与铁死亡机制相关[73]。

4 靶向铁死亡的抗病毒治疗策略

基于前文对病毒调控铁死亡策略与靶器官致病机制的阐述,靶向铁死亡的抗病毒策略可从“促铁死亡”与“抑铁死亡”两大方向展开,并依据病毒类型、感染阶段与受累器官进行差异化选择。

4.1 铁死亡诱导剂

对于以抑制铁死亡维持持续性感染的病毒(如慢性HBV感染、EBV相关肿瘤、KSHV相关恶性肿瘤),强制诱导感染细胞铁死亡可清除病毒“庇护所”。经典铁死亡诱导剂Erastin(System Xc^-抑制剂)与RSL3(GPX4共价抑制剂)已被证实可显著抑制猪流行性腹泻病毒(PEDV)等冠状病毒的复制[74-75]。ACSL4抑制剂罗格列酮与吡格列酮(临床用于2型糖尿病的PPARγ激动剂)通过阻断病毒复制细胞器形成抑制多种肠道病毒与冠状病毒,是“老药新用”的代表[60]。多靶点激酶抑制剂索拉非尼兼

具铁死亡诱导活性，在HBV相关肝细胞癌中可对抗病毒经PCLAF剪接等机制建立的铁死亡抵抗[57]，兼具抗肿瘤与抗病毒双重潜力。

4.2 铁死亡抑制剂

对于主要由铁死亡介导组织炎性损伤的病毒感染（重症COVID-19、病毒性心肌炎、病毒性脑炎等），抑制铁死亡是减轻重症化的合理策略。铁螯合剂去铁胺（deferoxamine，DFO）等通过螯合Fe^{2+}阻断Fenton反应与脂质过氧化，铁螯合策略已被纳入COVID-19辅助治疗的研究框架[76]；乳铁蛋白等铁结合蛋白亦被提出作为COVID-19的预防与辅助治疗手段[77]。在CVB3心肌炎模型中，Fer-1、靶向OTUD1-NRF2轴以及外泌体let-7a-5p等策略均显示心肌保护效果[31,33,71]；在HSV-1脑炎模型中，Fer-1与蛋白酶体抑制剂可减轻神经损伤[49]；在JEV脑炎模型中，Liproxstatin-1同样有效[45]。

5 总结与展望

铁死亡在病毒感染中的作用研究已从现象描述进入机制解析与转化探索的新阶段。本文系统归纳了病毒调控铁死亡的3种双向策略模式，即铁代谢重编程、抗氧化防御重塑与脂质代谢重编程，揭示了不同病毒科在同一策略框架内的趋同进化特征与方向可塑性，并阐述了铁死亡在肝脏、呼吸道、脑与心脏4大靶器官中的差异化致病角色。展望未来，以下研究方向值得重点关注：开发可实时监测脂质过氧化的遗传编码荧光探针，在活细胞与活体水平追踪病毒感染过程中铁死亡的时空动态；推动铁死亡调节剂在类器官与器官芯片模型中的临床前药效学与安全性验证；探索铁死亡调节剂与直接抗病毒药物、免疫调节剂及天然产物的联合应用方案，建立基于铁死亡生物标志物的分层治疗策略。总之，铁死亡作为病毒-宿主博弈的关键节点，其机制的深入阐明将为病毒性疾病的精准防治提供全新思路与靶点。

参考文献

[1] 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.

[2] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Research, 2021, 31(2): 107-125.

[3] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2022, 22(7): 381-396.

[4] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021, 22(4): 266-282.

[5] Xiao L, Huang H, Fan S, et al. Ferroptosis: a mixed blessing for infectious diseases[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 992734.

[6] Huang R, Wu J, Ma Y, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in viral pathogenesis[J]. Viruses, 2023, 15(12): 2373.

[7] Zhao X, Zhang Y, Luo B. Ferroptosis, from the virus point of view: opportunities and challenges[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2025, 51(2): 246-263.

[8] Niu S, Deng Y, Yang Y, et al. A comprehension and systematic insight into the interaction between ferroptosis and virus infection: the implications of mechanisms and strategies[J]. Virulence, 2025, 16(1): 2532806.

[9] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. Cell, 2022, 185(14): 2401-2421.

[10] Hu Y, He B, Cao Q, et al. Crosstalk of ferroptosis and oxidative stress in infectious diseases[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2023, 10: 1315935.

[11] Mancias J D, Wang X, Gygi S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy[J]. Nature, 2014, 509(7498): 105-109.

[12] Nemeth E, Tuttle M S, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093.

[13] Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism[J]. Nature Reviews Microbiology, 2008, 6(7): 541-552.

[14] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021, 18(5): 280-296.

[15] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nature Chemical Biology, 2017, 13(1): 91-98.

[16] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nature Chemical Biology, 2017, 13(1): 81-90.

[17] Wenzel S E, Tyurina Y Y, Zhao J, et al. PEBP1 wardens ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals[J]. Cell, 2017, 171(3): 628-641.e26.

[18] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. PNAS, 2016, 113(34): E4966-

E4975.

[19] Tesfay L, Paul B T, Konstorum A, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 protects ovarian cancer cells from ferroptotic cell death[J]. Cancer Research, 2019, 79(20): 5355-5366.

[20] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1-2): 317-331.

[21] Seibt T M, Proneth B, Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2019, 133: 144-152.

[22] Sun P, Liu Q, Yuan S, et al. SARS-CoV-2 membrane protein induces MARCHF1/GPX4-mediated ferroptosis by promoting lipid accumulation[J]. Journal of Medical Virology, 2025, 97(4): e70328.

[23] Li H, Sun Y, Yao Y, et al. USP8-governed GPX4 homeostasis orchestrates ferroptosis and cancer immunotherapy[J]. Proc Natl PNAS, 2024, 121(16): e2315541121.

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

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

[26] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. Nature, 2021, 593(7860): 586-590.

[27] Kraft V A N, Bezjian C T, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling[J]. ACS Central Science, 2020, 6(1): 41-53.

[28] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. Redox Biology, 2019, 23: 101107.

[29] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62.

[30] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. Cell, 2018, 172(3): 409-422.e21.

[31] Yi L, Yang Y, Hu Y, et al. Complement components regulate ferroptosis in CVB3 viral myocarditis by interaction with TFRC[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2024, 212: 349-359.

[32] Ma Z, Guo L, Ji R, et al. Pseudorabies virus induces ferroptosis by disrupting iron homeostasis through activation of TfR1 and ferritinophagy[J]. Journal of Virology, 2025, 99(9): e0097425.

[33] Chen Y, Xiong J, Xiao Y, et al. OTUD1 relieves coxsackievirus-induced ferroptosis and inflammation in myocardial cells by stabilizing NRF2 and inhibiting NF-κB signaling[J]. IUBMB Life, 2026, 78(3): e70094.

[34] Ouyang A, Chen T, Feng Y, et al. The hemagglutinin of influenza A virus induces ferroptosis to facilitate viral replication[J]. Advanced Science, 2024, 11(39): e2404365.

[35] Chen Y, Wang J, Zhou Y, et al. African swine fever virus A151R downregulates cGAS-STING-mediated IFN-β production by promoting lipid peroxidation through ferritinophagy-induced ferroptosis[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2025, 82(1): 263.

[36] Kan X, Yin Y, Song C, et al. Newcastle-disease-virus-induced ferroptosis through nutrient deprivation and ferritinophagy in tumor cells[J]. iScience, 2021, 24(8): 102837.

[37] Kan X, Yang M, Xie G, et al. Newcastle disease virus exploits Golgi stress and Golgiphagy to promote ferroptosis[J]. Autophagy, 2026, 22(6): 1369-1385.

[38] Li Z, Zhao B, Zhang Y, et al. Mitochondria-mediated ferroptosis contributes to the inflammatory responses of bovine viral diarrhea virus (BVDV) in vitro[J]. Journal of Virology, 2024, 98(2): e0188023.

[39] Liu B, Tian X, Li L, et al. SFTSV induces liver ferroptosis through m6A-related ferritinophagy[J]. Autophagy, 2025, 21(11): 2353-2366.

[40] Peng D, Gao Y, Zhang L, et al. The relationship between hepcidin-mediated iron dysmetabolism and COVID-19 severity: a meta-analysis[J]. Frontiers in Public Health, 2022, 10: 881412.

[41] Zhang Q, Qu Y, Zhang Q, et al. Exosomes derived from hepatitis B virus-infected hepatocytes promote liver fibrosis via miR-222/TFRC axis[J]. Cell Biology and Toxicology, 2023, 39(2): 467-481.

[42] Dong W, Du K, Ding Y, et al. FAdV-4-induced ferroptosis affects fat metabolism in LMH cells[J]. Veterinary Microbiology, 2024, 293: 110068.

[43] Liu G Z, Xu X W, Tao S H, et al. HBx facilitates ferroptosis in acute liver failure via EZH2 mediated SLC7A11 suppression[J]. Journal of Biomedical Science, 2021, 28(1): 67.

[44] Cheng J, Tao J, Li B, et al. Swine influenza virus triggers ferroptosis in A549 cells to enhance virus replication[J]. Virology Journal, 2022, 19(1): 104.

[45] Zhu W, Li Q, Yin Y, et al. Ferroptosis contributes to JEV-induced neuronal damage and neuroinflammation[J]. Virologica Sinica, 2024, 39(1): 144-155.

[46] Hou Q, Cheng S, Li Z, et al. Peste des petits ruminants virus (PPRV) induces ferroptosis via LONP1-mediated mitochondrial GPX4 degradation in cell culture [J]. Journal of Virology, 2025, 99(5): e0231024.

[47] Martin M, Kumar R, Buchkovich N, et al. HCMV infection downregulates GPX4 and stimulates lipid peroxidation but does not induce ferroptosis[J]. Journal of Virology, 2025, 99(2): e0185124.

[48] Liu L, Du J, Yang S, et al. SARS-CoV-2 ORF3a sensitizes cells to ferroptosis via Keap1-NRF2 axis[J]. Redox Biology, 2023, 63: 102752.

[49] Xu X Q, Xu T, Ji W, et al. Herpes simplex virus 1-induced ferroptosis contributes to viral encephalitis [J]. mBio, 2023, 14(1): e0237022.

[50] Wei Y, Gu Y, Zhou Z, et al. TRIM21 promotes oxidative stress and ferroptosis through the SQSTM1-NRF2-KEAP1 axis to increase the titers of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(6): 3315.

[51] Wang F, Amona F M, Pang Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp5 inhibits the activation of the Nrf2/HO-1 pathway by targeting p62 to antagonize its antiviral activity[J]. Journal of Virology, 2025, 99(4): e0158524.

[52] Liu C, Wu X, Bing X, et al. H1N1 influenza virus infection through NRF2-KEAP1-GCLC pathway induces ferroptosis in nasal mucosal epithelial cells [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2023, 204: 226-242.

[53] Tan Q, Yang H, He Y, et al. Borna disease virus 1 induces ferroptosis, contributing to lethal encephalitis[J]. Journal of Medical Virology, 2024, 96(10): e29945.

[54] Yuan L, Li S, Chen Q, et al. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cell Death & Differentiation, 2022, 29(8): 1513-1527.

[55] Burton E M, Voyer J, Gewurz B E. Epstein-Barr virus latency programs dynamically sensitize B cells to ferroptosis[J]. PNAS, 2022, 119(11): e2118300119.

[56] Deng W, Ai J, Zhang W, et al. Arginine methylation of HSPA8 by PRMT9 inhibits ferroptosis to accelerate hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma progression [J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 625.

[57] Liu L, Lv Z, Wang M, et al. HBV enhances sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by reducing ferroptosis via SRSF2-mediated abnormal PCLAF splicing [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(4): 3263.

[58] Xia H, Zhang Z, You F. Inhibiting ACSL1-related ferroptosis restrains murine coronavirus infection[J]. Viruses, 2021, 13(12): 2383.

[59] Kannan M, Sil S, Oladapo A, et al. HIV-1 Tat-mediated microglial ferroptosis involves the miR-204-ACSL4 signaling axis [J]. Redox Biology, 2023, 62: 102689.

[60] Kung Y A, Chiang H J, Li M L, 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.

[61] Yamane D, Hayashi Y, Matsumoto M, et al. FADS2-dependent fatty acid desaturation dictates cellular sensitivity to ferroptosis and permissiveness for hepatitis C virus replication [J]. Cell Chemical Biology, 2022, 29(5): 799-810. e4.

[62] Cui M, Xiao Z, Sun B, et al. Involvement of cholesterol in hepatitis B virus X protein-induced abnormal lipid metabolism of hepatoma cells via up-regulating miR-205-targeted ACSL4[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2014, 445(3): 651-655.

[63] Zhao J, Wang Q, Liu Z, et al. Neuroinvasive virus facilitates viral replication by employing lipid droplets to reduce arachidonic acid-induced ferroptosis [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2024, 300(4): 107168.

[64] Zhou J, Wang T, Zhang H, et al. KSHV vIL-6 promotes SIRT3-induced deacetylation of SERBP1 to inhibit ferroptosis and enhance cellular transformation by inducing lipoyltransferase 2 mRNA degradation [J]. PLoS Pathogens, 2024, 20(3): e1012082.

[65] Li J, Yan X, Li B, et al. Identification and validation of ferroptosis-related genes in patients infected with dengue virus: implication in the pathogenesis of DENV [J]. Virus Genes, 2023, 59(3): 377-390.

[66] Hong L, Chen X, Liu Y, et al. The relationship between ferroptosis and respiratory infectious diseases: a novel landscape for therapeutic approach[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1550968.

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

[68] Yao P, Ma C, Liu C. Programmed cell death in human respiratory syncytial virus infection[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2025, 15: 1719352.

[69] Yan Q, Zheng W, Jiang Y, et al. Transcriptomic reveals the ferroptosis features of host response in a mouse model of Zika virus infection[J]. Journal of Medical Vi-

rology, 2023, 95(1): e28386.

[70] Zhao D, Guo X, Lin B, et al. Magnolol against enterovirus 71 by targeting Nrf2-SLC7A11-GSH pathway [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 176: 116866.

[71] Li X, Hu Y, Wu Y, et al. Exosomal let-7a-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates coxsackievirus B3-induced cardiomyocyte ferroptosis [J]. Journal of Zhejiang University: Science B, 2024, 25(5): 422-437.

[72] Han Y, Zhu J, Yang L, et al. SARS-CoV-2 infection induces ferroptosis of sinoatrial node pacemaker cells [J]. Circulation Research, 2022, 130(7): 963-977.

[73] Yang L, Wu Y, Jin W, et al. The potential role of ferroptosis in COVID-19-related cardiovascular injury [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 168: 115637.

[74] Zhang H, Li Y, Yang R, et al. Erastin inhibits porcine epidemic diarrhea virus replication in Vero cells [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13: 1142173.

[75] Li Y, Bao Y, Li Y, et al. RSL3 inhibits porcine epidemic diarrhea virus replication by activating ferroptosis [J]. Viruses, 2023, 15(10): 2080.

[76] Naidu S, Clemens R, Naidu A. SARS-CoV-2 infection dysregulates host iron (Fe) -redox homeostasis (Fe-R-H): role of Fe-redox regulators, ferroptosis inhibitors, anticoagulants, and iron-chelators in COVID-19 control [J]. Journal of Dietary Supplements, 2023, 20(2): 312-371.

[77] Chang R, Ng T B, Sun W Z. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19 [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020, 56(3): 106118.