

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20251103.001

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1089.R.20251103.1245.002>

敲除 *LCN2* 基因抑制脓毒症小鼠肝脏 cGAS-STING 通路和铁自噬减轻铁死亡的发生

贺玉莹^{1,2}, 张淋淋^{2,3}, 张 瑞^{1,2}, 王奕人^{2,3}, 李 璐^{2,3}, 王佳慧^{2,3}, 叶红伟^{2,3}, 高 琴^{2,3}✉

(1. 蚌埠医科大学生命科学院, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医科大学心脑血管疾病基础与临床重点实验室, 安徽 蚌埠 233000; 3. 蚌埠医科大学生理学教研室, 安徽 蚌埠 233000)

[摘要] **目的:** 探究 cGAS-STING 通路和铁自噬在脂质运载蛋白 2(lipocalin-2, *LCN2*) 基因敲除小鼠脓毒症肝脏损伤铁死亡中的变化及机制。 **方法:** SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 36 只随机分为假手术(WT)组、盲肠结扎穿刺(CLP)组、*LCN2* 基因敲除(*LCN2*^{-/-})组、*LCN2*^{-/-}后 CLP 处理(*LCN2*^{-/-}+CLP)组, 每组 9 只。CLP 造模 24 h 后 H&E 染色观察肝脏结构的病理变化; 检测各组血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平、肝脏组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平; DHE 荧光染色观察肝脏组织活性氧水平; Western blot 检测肝脏组织 *LCN2*、GPX4、FTH1、NCOA4、LC3B、cGAS、STING 蛋白表达水平。 **结果:** CLP 术后, H&E 染色结果显示小鼠肝脏细胞气球样变和炎症细胞浸润, *LCN2* 基因敲除后有所缓解。与 WT 组相比, CLP 组 ALT、AST、MDA 水平升高, SOD 水平降低($P<0.001$); 肝脏组织 GPX4、FTH1 蛋白表达水平降低, *LCN2*、NCOA4、LC3B II/LC3B I、cGAS、STING 蛋白表达水平升高($P<0.01$)。与 CLP 组相比, *LCN2*^{-/-}+CLP 组的 ALT、AST、MDA 水平降低, SOD 水平升高($P<0.01$); GPX4、FTH1 蛋白表达水平升高, NCOA4、LC3B II/LC3B I、cGAS、STING 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。 **结论:** 敲除 *LCN2* 基因通过抑制铁自噬及 cGAS-STING 通路减轻脓毒症小鼠肝细胞铁死亡的发生。

[关键词] 脂质运载蛋白 2(*LCN2*); 铁自噬; 脓毒症; 铁死亡

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2026)17-1290-06

Knockout of *LCN2* gene alleviates ferroptosis by inhibiting ferritinophagy and cGAS-STING pathway in the liver of septic mice

HE Yuying^{1,2}, ZHANG Linlin^{2,3}, ZHANG Rui^{1,2}, WANG Yiren^{2,3}, LI Lu^{2,3}, WANG Jiahui^{2,3}, YE Hongwei^{2,3}, GAO Qin^{2,3}✉

(1. School of Life Sciences, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China; 2. Key Laboratory of Basic and Clinical Research on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China; 3. Department of Physiology, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China)

[Foundation Project]: This study was supported by Excellent Scientific Research and Innovation Team of Universities in Anhui Province (2022AH010083); National Natural Science Foundation Incubation Program of Bengbu Medical University (2024byfy004); Research and Innovation Project of Bengbu Medical University (Byycx24001, Byycx22014)

[Author]: HE Yuying, E-mail: yuyinghee@163.com.

[Correspondence to]: GAO Qin, Ph.D., Professor, E-mail: bbmcgq@126.com.

Received: 2025-07-24

Revised: 2025-10-27

JHMu, 2026;32(17):1290-1295

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Objective: To investigate the changes and mechanism of cGAS-STING pathway and ferritinophagy in ferroptosis of sepsis-induced liver injury in lipocalin-2 (*LCN2*) gene knockout mice. **Methods:** A total of 36 SPF-grade male C57BL/6J mice

[基金项目] 安徽省高校优秀科研创新团队资助项目(2022AH010083); 蚌埠医科大学国家自然科学基金孵育项目(2024byfy004); 蚌埠医科大学科研创新项目(Byycx24001, Byycx22014)

[作者简介] 贺玉莹, Email: yuyinghee@163.com。

[通讯作者] 高琴, 博士, 教授, Email: bbmcgq@126.com。

[收稿日期] 2025-07-24

[修回日期] 2025-10-27

网络出版时间: 2025-11-03 16:22:34

were randomly divided into 4 groups: the sham surgery (WT) group, the cecal ligation and puncture (CLP) group, the *LCN2* gene knockout (*LCN2*^{-/-}) group, and the *LCN2*^{-/-} with CLP treatment (*LCN2*^{-/-}+CLP) group, with 9 in each group. After 24 hours of CLP modeling, liver tissue pathological changes were observed using H&E staining. The levels of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), as well as the levels of liver malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were analyzed. Reactive oxygen species levels in liver tissue were assessed using the DHE probe. The protein expression levels of *LCN2*, GPX4, FTH1, NCOA4, LC3B, cGAS, and STING in liver tissues were detected by Western blot. **Results:** After CLP surgery, the result of H&E staining revealed balloon-like degeneration of hepatocytes and inflammatory cell infiltration in liver tissues, which were alleviated after *LCN2* gene knockout. Compared to the WT group, the CLP group showed increased levels of ALT, AST, and MDA, and a decreased level of SOD ($P<0.001$), as well as decreased expression levels of GPX4 and FTH1 proteins in liver tissue, and increased expression levels of NCOA4, LC3B II/LC3B I, cGAS, and STING proteins ($P<0.01$). Compared to the CLP group, ALT, AST, and MDA levels decreased, SOD level increased ($P<0.01$); GPX4 and FTH1 protein expression levels increased, and NCOA4, LC3B II/LC3B I, cGAS, and STING protein expression levels decreased ($P<0.05$) in the *LCN2*^{-/-}+CLP group. **Conclusion:** Knockout of the *LCN2* gene alleviates ferroptosis in hepatocytes of septic mice by inhibiting ferritinophagy and the cGAS-STING pathway.

[Key words] Lipocalin-2 (*LCN2*); Ferritinophagy; Sepsis; Ferroptosis

脓毒症是由宿主对病原体及其毒素免疫反应失调引发的全身炎症反应综合征,其特点是同时出现过度炎症和免疫抑制^[1]。脓毒症全身炎症反应可导致微循环功能障碍,损伤肝脏、心脏、肾脏等多个器官,引发多器官功能障碍,增加死亡风险^[2]。全球每年有超 1 800 万严重脓毒症病例,且发病率以 1.5%~8.0% 的速度持续上升,是全球高病死率的主要病因之一^[3]。在脓毒症的发展过程中大量炎症细胞因子和异位肠道菌群作用于肝脏,使其成为最易受损的器官。在脓毒症发展的多个阶段都可发生急性肝损伤,是多器官功能障碍的重要标志之一^[4,5]。因此,明确脓毒症诱发肝损伤的保护机制对恢复肝功能及降低脓毒症死亡率至关重要。

铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡模式,主要由游离铁和活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导,破坏抗氧化防御系统。谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)轴在抗氧化中起重要作用,GPX4 是清除脂质 ROS 的关键酶,敲低 GPX4 会导致脂质过氧化物积累,促进铁死亡^[6]。铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)作为铁离子的载体,通过结合游离铁维持细胞内铁稳态。FTH1 表达减少是铁稳态失调的一个重要因素^[7]。核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)是一种选择性自噬受体,通过铁自噬降解 FTH1,释放 Fe²⁺,破坏细胞内铁稳态。这一过程增加了羟基自由基的产生,引发芬顿反应导致氧化损伤,最终诱发铁死亡^[8]。在铁死亡过程中线粒体损伤可释放 DNA 至胞质,激活环 GMP-AMP 合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)通路,是介导炎症的关键通路之一。cGAS 识别胞质 DNA(包括外源和宿主来源的 DNA)并产生第二信

使 cGAMP,随后激活 STING 以触发免疫反应^[9,10]。

脂质运载蛋白 2(lipocalin-2, *LCN2*)是一种分泌型糖蛋白,可诱导多种趋化因子参与炎症反应,并在各种生物过程中发挥关键作用^[11]。*LCN2* 在各种细胞应激条件下上调,是哺乳动物铁代谢、氧化应激和炎症的重要调节因子^[12]。本课题组前期已报道 *LCN2* 与脓毒症小鼠心脏细胞铁死亡的发展有关^[13],*LCN2* 参与的脓毒性肝脏细胞铁死亡的机制仍不明晰,是否与铁自噬和 cGAS-STING 通路的激活有关还待进一步验证。

因此,本研究使用盲肠结扎穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)诱导小鼠脓毒症模型,通过敲除小鼠 *LCN2* 基因以阐明其在小鼠脓毒症肝脏损伤铁死亡中的作用,进一步分析是否有 cGAS-STING 通路和铁自噬的参与,为脓毒性肝损伤的潜在机制提供新的见解。

1 材料与方法

1.1 动物分组

36 只 SPF 级雄性 8 周龄 C57BL/6J 小鼠,体重 20~23 g,其中正常小鼠购于杭州子源实验动物科技有限公司,*LCN2* 基因敲除(*LCN2*^{-/-})小鼠购于长沙赛业生物科技有限公司。将小鼠按照随机数字表法分为假手术(WT)组、盲肠结扎穿刺(CLP)组、*LCN2*^{-/-}组、*LCN2* 基因敲除后 CLP 处理(*LCN2*^{-/-}+CLP)组。通过麻醉开腹、暴露盲肠、结扎穿孔、补液复苏步骤制备小鼠 CLP 模型^[14],WT 组小鼠仅做开腹处理。

本研究经蚌埠医科大学实验动物管理和伦理委员会许可,伦理批号:伦动科批字[2023]第 520 号,动物的护理和处理严格遵守《实验动物管理条例》。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 肝脏形态观察 CLP操作24 h后取小鼠肝脏置于4℃磷酸盐缓冲液中清洗,4%多聚甲醛固定,乙醇梯度脱水,石蜡包埋切片,苏木素-伊红(hematoxylineosin, H&E)染色,显微镜下观察。

1.2.2 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)含量 异戊烷麻醉小鼠后眼球取血离心,根据试剂盒说明测定血清中ALT、AST水平。

1.2.3 肝脏组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量 取10 mg肝脏组织匀浆,离心取上清,按试剂盒检测MDA(TBA法)和SOD(WST-1法)含量。

1.2.4 超氧阴离子荧光探针(dihydroethidium, DHE)法检测肝组织ROS情况 取肝脏组织OCT包埋后冷冻切片,避光环境下DHE染色,荧光显微镜观察并记录组织荧光强度。

1.2.5 Western blot检测肝组织LCN2(R&D Systems 1:1 500)、GPX4(Abcam 1:3 000)、NCOA4(Abcam 1:2 000)、FTH1(Affinity 1:2 000)、LC3B(CST 1:1 000)、cGAS(Proteintech 1:2 000)和STING(Proteintech 1:2 000)蛋白表达 取10 mg肝脏组织匀浆、裂解、离心,二喹啉甲酸法测蛋白浓度

并统一上样量,电泳、转膜、孵育一抗二抗后显影,ImageJ分析蛋白表达量。

1.3 统计学处理

采用GraphPad Prism 9.0统计软件处理和分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

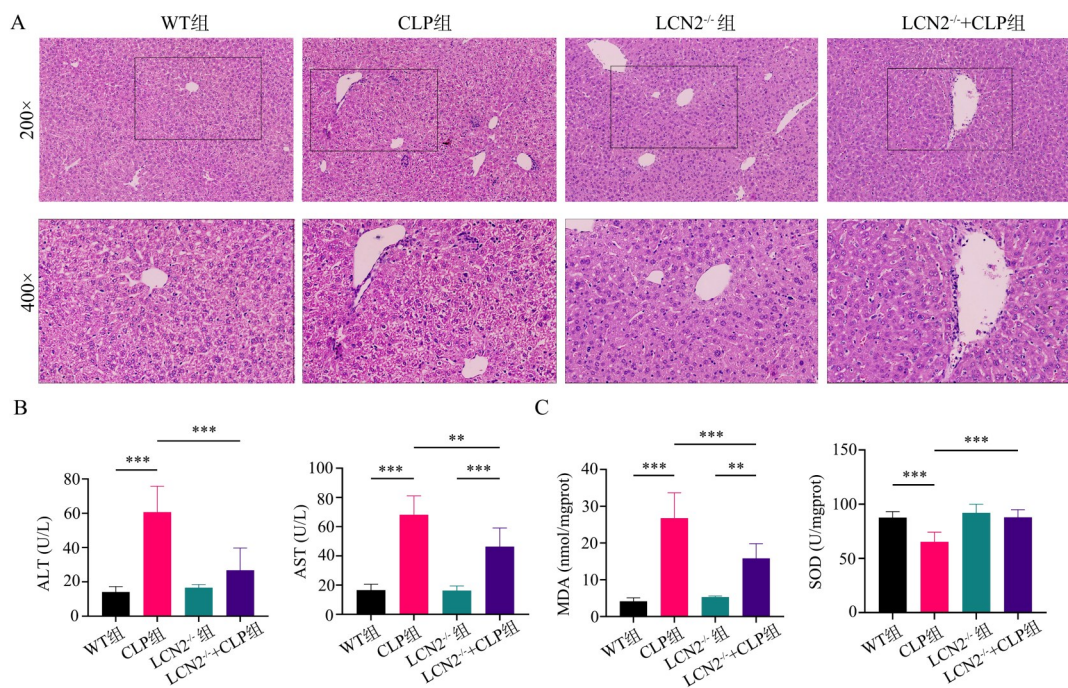
2 结果

2.1 肝组织形态学改变

H&E染色结果显示,WT组小鼠肝脏组织形态完整,细胞排列紧密,无组织间充质水肿。与WT组相比,CLP组可见肝细胞不同程度气球样变且存在大量炎症细胞浸润。与CLP组相比,LCN2^{-/-}+CLP组肝脏细胞结构损伤减轻,中性粒细胞浸润的情况有所缓解,见图1A。

2.2 血清ALT、AST水平和肝组织MDA、SOD水平变化

WT组ALT、AST水平与LCN2^{-/-}组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与WT组相比,CLP组小鼠血清ALT、AST、MDA水平明显升高($P < 0.001$),SOD水平明显降低($P < 0.001$);与CLP组相比,LCN2^{-/-}+CLP组小鼠血清ALT、AST、MDA水平明显降低($P < 0.01$),SOD水平明显升高($P < 0.001$),见图1B、C。



A: 肝脏组织H&E染色; B: 血清ALT、AST水平; C: 肝脏组织MDA、SOD水平; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

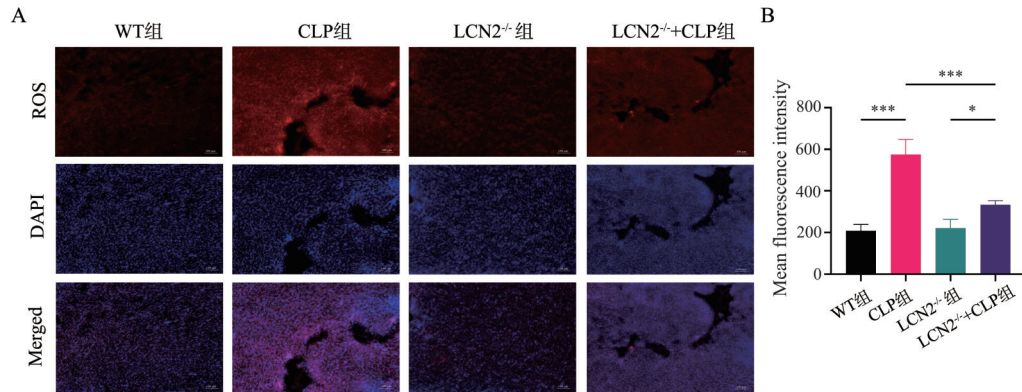
图1 各组小鼠肝脏组织H&E染色,血清ALT、AST水平和肝组织MDA、SOD水平

Fig 1 Liver tissue H&E staining, serum levels of ALT and AST, and liver tissue levels of MDA and SOD of mice in each group

2.3 肝脏组织 ROS 荧光强度变化

WT 组与 *LCN2*^{-/-} 组肝脏 DHE 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与 WT 组相比, CLP 组小鼠肝

组织 DHE 荧光强度明显升高 ($P<0.001$); 与 CLP 组相比, *LCN2*^{-/-}+CLP 组小鼠肝组织 DHE 荧光强度明显降低 ($P<0.001$), 见图 2A、B。



A: 肝脏组织 ROS 荧光强度; B: ROS 荧光水平; * $P<0.05$, *** $P<0.001$

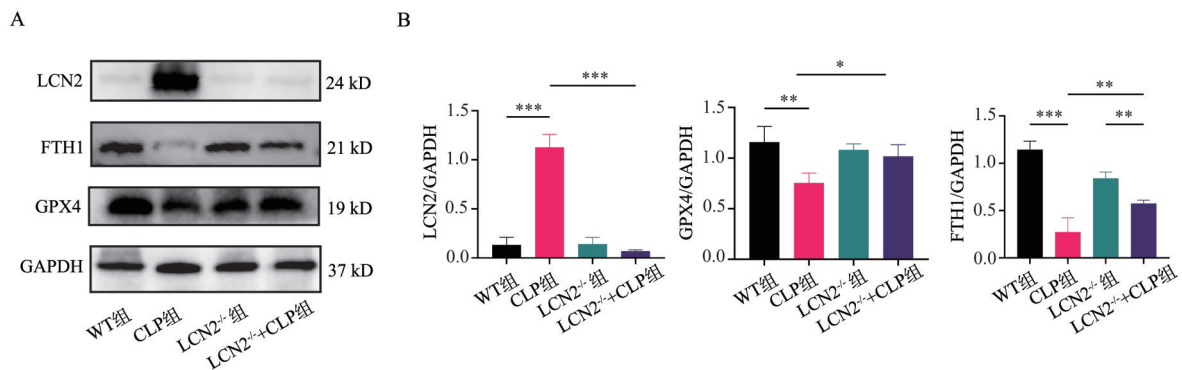
图 2 各组小鼠肝脏组织 ROS 荧光强度和 ROS 荧光水平

Fig 2 Liver tissue ROS fluorescence intensity and ROS fluorescence level of mice in each group

2.4 肝脏组织相关蛋白的表达

与 WT 组相比, CLP 处理后小鼠肝组织 FTH1、GPX4 蛋白水平明显降低 ($P<0.01$), *LCN2*、NCOA4、LC3B II / LC3B I、cGAS、STING 蛋白表

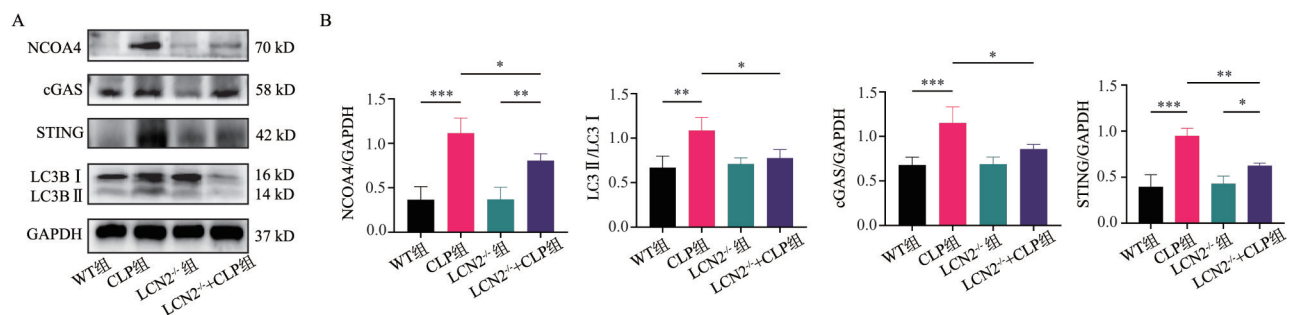
达水平明显升高 ($P<0.01$)。敲除 *LCN2* 基因后再进行 CLP 干预, 上述蛋白的表达水平有不同程度的逆转 ($P<0.05$), 见图 3、4。



A: Western blot 结果; B: 肝脏组织 LCN2、FTH1、GPX4 蛋白表达水平; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

图 3 各组小鼠 Western blot 结果和肝脏组织 LCN2、FTH1、GPX4 蛋白表达水平

Fig 3 Western blot results and protein expression levels of LCN2, FTH1, and GPX4 of mice in each group



A: Western blot 结果; B: 肝脏组织 NCOA4、cGAS、STING、LC3B 蛋白表达水平; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

图 4 各组小鼠 Western blot 结果和肝脏组织 NCOA4、cGAS、STING、LC3B 蛋白表达水平

Fig 4 Western blot results and protein expression levels of NCOA4, cGAS, STING, and LC3B of mice in each group

3 讨论

脓毒症是由感染引发的免疫反应失调,可导致具有生命威胁器官功能障碍的发生。脓毒症引起的肝损伤是重症患者死亡的独立预测因子^[15]。通过破坏铁代谢稳态,导致细胞内游离铁水平升高,促进铁死亡和炎症反应,进而造成组织损伤^[16],因此探讨铁死亡在脓毒症肝脏损伤中的机制具有重要意义。

本研究采取脓毒症动物模型的“金标准”CLP诱发小鼠脓毒症肝脏损伤,结果显示CLP术后24 h,小鼠肝脏出现炎症细胞浸润和胆道结构形变,血清ALT、AST水平升高,肝组织中MDA、SOD异常,DHE染色显示ROS水平升高,表明CLP诱发肝损伤的同时伴随明显的氧化应激损伤。课题组前期已发现LCN2与脓毒症肝损伤相关^[14],因此选用LCN2基因敲除小鼠进行后续研究。本研究发现脓毒症小鼠肝脏LCN2表达明显升高,GPX4水平有所下降;敲除LCN2后CLP小鼠肝脏LCN2蛋白表达量极低,GPX4水平也有所回升,这提示在脓毒症肝脏损伤中LCN2参与了GPX4介导的铁死亡,且LCN2基因的敲除可通过降低GPX4减轻铁死亡的发生。

正常生理状态下,细胞内未被利用的 Fe^{2+} 被FTH1氧化为 Fe^{3+} ,储存于铁蛋白或通过铁转运蛋白1输出^[17]。通过选择性降解FTH调控细胞内游离铁水平,这种铁特异性的自噬形式被称为铁自噬。NCOA4是介导铁自噬的关键分子,可与FTH结合形成复合体,复合体与LC3受体结合形成自噬体,在溶酶体完成铁自噬。NCOA4含量可以反映铁自噬强度^[18,19]。这些级联反应可以被NCOA4抑制剂阻断,有效减少 Fe^{2+} 和ROS的异常积累,从而抑制铁死亡的发生^[20]。本研究发现脓毒症小鼠肝脏组织中NCOA4、LC3B II/LC3B I蛋白水平升高,FTH1蛋白水平降低,提示铁自噬的发生;在LCN2基因敲除的CLP小鼠中,这3个蛋白的表达水平出现逆转,一方面进一步验证了脓毒症小鼠肝脏损伤中有LCN2的参与,同时敲除LCN2基因后抑制NCOA4介导的铁自噬,减轻脓毒症肝脏损伤,提示LCN2基因缺失可能通过抑制铁自噬降低铁死亡的发生、发展。

铁死亡发生时,胞内 Fe^{2+} 含量上升破坏氧化还原平衡诱导ROS产生,过量ROS损伤线粒体释放线粒体DNA^[21]。正常机体免疫系统通过复杂的生物过程网络识别并消灭病原体,维持机体平衡。

DNA作为免疫刺激因子被模式识别受体识别后启动先天性免疫反应,进一步诱导适应性免疫的形成。这种双重免疫机制共同协作,为机体提供了有效的防御屏障,参与调控微生物感染、自身免疫、炎症、器官退化等多种病理过程^[22]。cGAS-STING通路是识别胞质DNA的关键途径,也是先天性免疫中重要的信号级联反应^[23]。下调或沉默cGAS-STING通路可有效改善心血管、脂肪组织炎症反应,降低心血管疾病、肝脏疾病等慢性疾病的严重程度^[24]。本实验检测了cGAS、STING蛋白在各组中的表达含量,发现在小鼠脓毒症肝损伤中,cGAS和STING蛋白的表达有所升高,表明存在cGAS-STING通路的激活。LCN2基因敲除后再进行CLP处理的小鼠肝脏中cGAS和STING蛋白的表达有所降低,表明LCN2缺失后脓毒症小鼠肝脏中cGAS-STING通路的激活受到抑制,可改善肝脏损伤。

综上所述,脓毒症小鼠肝损伤时,铁自噬介导的铁死亡发生,同时存在cGAS-STING通路的激活。敲除LCN2基因可以减轻脓毒症小鼠肝脏铁死亡从而减轻肝脏损伤,与抑制铁自噬和的cGAS-STING通路密切相关。敲除LCN2基因通过抑制铁自噬和cGAS-STING通路减轻脓毒症肝脏损伤,有望成为脓毒症肝脏损伤新的治疗靶点。关于铁自噬与cGAS-STING通路的上下游关系还有待进一步深入研究。

作者贡献度说明:

贺玉莹:设计实验内容、进行试验、撰写原稿;张淋淋:分析并解释实验数据、撰写原稿;张瑞、王奕人:获取分析研究数据;李璐:设计实验内容、获取分析研究数据;王佳慧、叶红伟:提供技术和资料支持;高琴:提出研究思路、给予经费、指导研究顺利开展。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7): 407-420.
- Borges A, Bento L. Organ crosstalk and dysfunction in sepsis[J]. Ann Intensive Care, 2024, 14(1): 147.
- Gao Y, Yao Y, Zhang X, et al. Regulatory T cells: Angels or demons in the pathophysiology of sepsis? [J]. Front Immunol, 2022, 13: 829210.
- Liu Y, Lei H, Zhang W, et al. Pyroptosis in renal inflammation and fibrosis: Current knowledge and clinical significance[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(7): 472.

- 5 Shao L, Xiong X, Zhang Y, et al. IL-22 ameliorates LPS-induced acute liver injury by autophagy activation through ATF4-ATG7 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 970.
- 6 Zhao T, Yu Z, Zhou L, et al. Regulating Nrf2-GPx4 axis by bicyclol can prevent ferroptosis in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 380.
- 7 Tian H, Huang Q, Cheng J, et al. Rev-erba attenuates diabetic myocardial injury through regulation of ferroptosis [J]. *Cell Signal*, 2024, 114: 111006.
- 8 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.
- 9 Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9): 501-521.
- 10 Decout A, Katz JD, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548-569.
- 11 Guardado S, Ojeda-Juárez D, Kaul M, et al. Comprehensive review of lipocalin 2-mediated effects in lung inflammation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(4): L726-L733.
- 12 Huang Y, Zhang N, Xie C, et al. Lipocalin-2 in neutrophils induces ferroptosis in septic cardiac dysfunction *via* increasing labile iron pool of cardiomyocytes [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 922534.
- 13 黄毓慧, 张共鹏, 梁欢, 等. 抑制铁死亡可减轻脓毒症小鼠的心肌损伤: 脂钙蛋白-2的作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(2): 256-262.
Huang YH, Zhang GP, Liang H, et al. Inhibiting ferroptosis attenuates myocardial injury in septic mice: The role of lipocalin-2 [J]. *J Southern Med Univ*, 2022, 42(2): 256-262.
- 14 Li Y, Li L, Zhang Y, et al. Lipocalin-2 silencing alleviates sepsis-induced liver injury through inhibition of ferroptosis [J]. *Ann Hepatol*, 2025, 30(1): 101756.
- 15 Sun J, Zhang J, Wang X, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 614.
- 16 Liu Q, Wu J, Zhang X, et al. Iron homeostasis and disorders revisited in the sepsis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 1-13.
- 17 Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: Machinery and regulation [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435.
- 18 Santana-Codina N, Gikandi A, Mancias JD. The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in ferroptosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1301: 41-57.
- 19 Ohshima T, Yamamoto H, Sakamaki Y, et al. NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy [J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(10): e202203102.
- 20 Ji J, Jin Y, Ma S, et al. Discovery of a NCOA4 degrader for labile iron-dependent ferroptosis inhibition [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(15): 12521-12533.
- 21 Wang Z, Ren X, Li Y, et al. Reactive oxygen species amplifier for apoptosis-ferroptosis mediated high-efficiency radiosensitization of tumors [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(14): 10288-10301.
- 22 Chen C, Xu P. Cellular functions of cGAS-STING signaling [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(8): 630-648.
- 23 Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9): 501-521.
- 24 Bao T, Liu J, Leng J, et al. The cGAS-STING pathway: More than fighting against viruses and cancer [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 209.

[本文编辑] 陈思润