研究揭示铁离子驱动的肺部过敏性气道炎症新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/41170.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示铁离子驱动的肺部过敏性气道炎症新机制。2026年6月26日，国际学术期刊Cell在线发表了中国科学院上海药物研究所刘星团队与中国科学院分子细胞科学卓越创新中心孙兵团队合作完成的最新成果Iron drives protease-independent cleavage of gasdermin D in allergic airway diseases。该研究揭示，环境过敏原可通过一种全新的铁依赖机制激活肺上皮细胞中的GSDMD，促进 IL-33 释放并启动过敏性气道炎症，为哮喘等疾病的防治提供了新的思路。

过敏性气道炎症是哮喘发生发展的重要基础。花粉、尘螨和真菌蛋白酶等环境过敏原进入气道后，首先作用于肺上皮细胞，诱导 IL-33 等警报素释放，继而激活 2 型固有淋巴细胞（ILC2），引发嗜酸性粒细胞浸润、黏液分泌和气道组织损伤。此前研究已发现 GSDMD 参与 IL-33 释放，但其如何被过敏原激活一直不清楚。本研究发现，过敏原刺激后，肺上皮细胞内游离铁迅速升高，并通过不依赖传统蛋白酶的方式切割并激活 GSDMD。

在木瓜蛋白酶和屋尘螨诱导的小鼠模型中，研究人员观察到肺组织内铁含量在过敏原刺激后快速上升，并与 IL-33 释放同步。使用铁螯合剂可显著抑制 GSDMD 剪切和 IL-33 释放；补充铁则会增强这一反应，但在 GSDMD 缺失小鼠中，该效应明显消失，说明铁的促炎作用高度依赖 GSDMD。

进一步机制研究表明，细胞膜表面的蛋白酶激活受体 PAR1 是过敏原感知的重要入口。木瓜蛋白酶可直接切割 PAR1，继而启动 NCOA4 介导的铁蛋白自噬，释放更多游离铁。与此同时，铁伴侣蛋白 PCBP2 可将铁递送至 GSDMD 附近；GSDMD 上的 E309/Q312 位点负责结合铁，位点突变后，GSDMD 无法被有效切割，也不能介导 IL-33 释放。研究还发现，这一裂解过程并不依赖经典炎症小体半胱天冬蛋白酶，而是由 PCBP2 递送的铁在局部触发芬顿反应，产生短距离羟基自由基，实现对 GSDMD 的氧化性剪切。

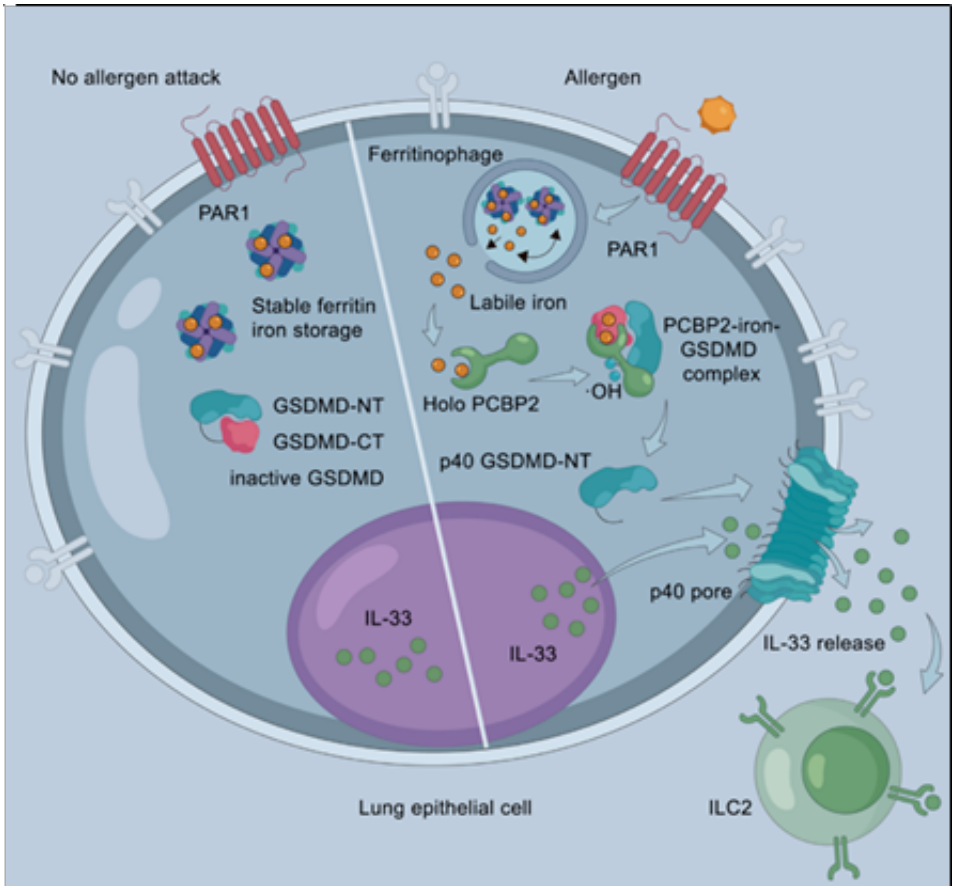
在体内实验中，铁螯合剂 DFP 预处理可显著缓解木瓜蛋白酶诱导的气道炎症，降低嗜酸性粒细胞浸润、IL-5 和 IL-13 水平以及黏液分泌；相反，补铁会加重野生型小鼠的炎症反应，但在 GSDMD 缺失小鼠中不再产生同样效应。研究表明，铁-GSDMD-IL-33轴是过敏原诱导 2 型免疫反应的重要驱动通路，也提示靶向 PAR1、铁动员、PCBP2 或局部铁反应过程，可能成为哮喘等过敏性疾病新的干预方向。

综上所述，该研究提出了一条全新的过敏性气道炎症启动机制：环境过敏原通过 PAR1 被肺上皮细胞感知，诱导铁蛋白自噬并释放游离铁；铁伴侣蛋白 PCBP2 将铁递送至

GSDMD，局部芬顿反应随后促使 GSDMD 以非蛋白酶依赖方式裂解，形成可介导 IL-33 释放的活性片段，最终激活 ILC2 并放大 2 型炎症。该发现不仅拓展了人们对 GSDMD 激活方式和铁代谢免疫功能的认识，也提示靶向 PAR1、铁动员、PCBP2 或局部铁反应过程，可能为哮喘等过敏性炎症疾病提供新的干预思路。

上海药物所博士生邓凡、分子细胞卓越中心博士生陈双凤、上海交通大学医学院附属瑞金医院博士生彭博为论文的共同第一作者。上海药物所刘星研究员和分子细胞卓越中心孙兵研究员为该论文的共同通讯作者。该研究得到国家基金委和多个人才基金的支持。（来源：中国科学院上海药物研究所）

相关论文信息：https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(26)00653-7



铁离子驱动的GSDMD非酶剪切示意图

作者：刘星等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发