

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.11.007

“虚气留滞”视角下铁死亡在慢性阻塞性肺疾病中的作用

高雨晨¹, 朱虹宇¹, 夏荷月¹, 曾典¹, 杨程², 童佳兵², 李泽庚^{2,3}, 杨勤军^{1,3}✉

1. 安徽中医药大学, 安徽省合肥市蜀山区梅山路 103 号, 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院; 3. 中医药防治肺系重大疾病应用转化安徽省重点实验室

[摘要] 铁死亡是推动慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 发生与发展的关键因素。从“虚气留滞”探讨铁死亡在 COPD 中的作用机制, 认为线粒体功能障碍与抗氧化防御失衡是“气虚”的微观体现, 铁离子积聚、脂质过氧化物堆积是“留滞”的病理基础。中医药以补益虚气、疏通留滞为治则, 其作用机制为通过改善抗氧化系统及线粒体功能, 增强细胞对铁死亡的抵抗能力; 减轻肺部的铁过载、脂质过氧化物过度累积及炎症因子释放, 减少病理产物积累, 从而起到治疗 COPD 的作用。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 铁死亡; 虚气留滞; 线粒体; 抗氧化; 脂质过氧化物

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的以气流受限和呼吸困难为特征, 患病率高、死亡率高、致残率高的重大慢性疾病^[1]。据世界卫生组织调查, COPD 全球患病总人数超 4 亿人, 每年造成约 300 万人死亡, 是呼吸系统疾病领域重大的全球公共卫生挑战^[2]。现代研究^[3]显示, 铁死亡在 COPD 发生发展过程中发挥着关键作用, 可诱导气道、肺泡上皮细胞损伤, 破坏肺组织结构与屏障功能, 促进气道重塑和炎症反应, 推动 COPD 病程进展。因此, 积极预防铁死亡发生或将成为治疗 COPD 的靶点。

“虚气留滞”理论指由于元气亏虚, 气血津液运行失常, 导致的气滞、血瘀、痰凝、经络阻滞等病理过程^[4], 强调以虚为本、以滞为标、因虚而留滞的病理特点, 是大多数慢性疾病病机变化的高度概括^[5]。COPD 归属于中医学“肺胀”范畴, 其发病机制与“虚气留滞”密切相关, 主要表现为元气亏虚, 宗气生化乏源, 胸中大气下陷, 无力行呼吸、贯心脉, 导致气血津液凝滞, 痰瘀互结, 壅阻

于气道, 形成肺体胀满、难以敛降的病理状态^[6]。我们认为, 线粒体功能障碍所导致的能量代谢紊乱和细胞抗氧化能力减弱与“虚气”所致的功能失调高度相似; 铁离子与脂质过氧化物 (LPO) 的堆积也可看作“留滞”的微观表现。因此, 本文基于“虚气留滞”理论, 以铁死亡为核心探讨 COPD 的中西医机制, 为 COPD 临床防治提供思路。

1 COPD “虚气留滞”病机分析

“虚气”一词首见于《黄帝内经》, 如《素问·经脉别论篇》曰: “太阳脏独至, 厥喘虚气逆, 是阴不足阳有余也”, 其中“虚气”指的是由肾阴不足、虚阳上浮导致的经气上逆的病理状态。随着后世医家对“虚气”认识的不断深化, 如《灵枢识》有“厥气者, 虚气, 厥逆于脏腑之间, 客者薄于脏腑之外也”, 明确其为一种由命火不足引发的逆乱之气, 能够游行于脏腑之间, 涉及心痛、中风、肠鸣、自汗等多种病症^[5]。王永炎院士进一步提出, “虚气”是因脏腑亏虚或气血阴阳失调而形成的一种“病态的元气”, 同时具有气虚、气滞、气逆的特性^[4]。这种气的功能失常, 直接导致了“留滞”的病理变化。“留滞”最早提法为“流滞”, 指气血津液等流动物质发生郁滞的病理变化^[7], 如《医方集解》曰: “气与血犹水也, 盛则流畅, 虚则鲜有

基金项目: 国家自然科学基金 (U20A20398); 安徽省重点研究与开发计划 (202204295107020045); 安徽省中医药传承创新科研项目 (2024CCX077); 安徽省教育厅高等学校科研计划 (2024AH051047)

✉ 通讯作者: 13225850886@163.com

不滞者”。“流”突出了物质的流动性，而“留”强调气、血、津液因虚而停留的病理状态，更贴近病机变化，故现多称“留滞”。因虚而留，因留而滞，可充分反映疾病复杂的病机变化。

COPD 属本虚标实之证，本虚主要指元气、宗气的亏虚，标实主要指痰饮、瘀血等病理产物的积聚。元气为诸气之根，是人体生命活动的原动力，能够通过三焦输注全身，维持体内脏腑经络的正常功能。COPD 患者常因感受外邪、情志内伤、久病体虚等因素耗伤元气，导致三焦气化不利，脏腑功能失调，尤以肺、脾、肾气虚为主要表现。肺气虚则宣降失常，津液不布，停聚为痰，壅于肺内，阻滞气机，进而导致气滞血瘀。肺虚日久，常子盗母气，累及于脾。脾气虚弱，不仅使水湿不运，停聚成痰浊、水饮；还会使水谷精微不得输布，宗气生成不足，胸中大气下陷，气机壅滞不行；亦无力贯注心脉以推动血液运行，而致血瘀。《类证治裁·喘症论治》曰：“肾为气之根，肺主出气，肾主纳气，阴阳相交，呼吸乃和”，提示肺肾二脏协同维持呼吸的深度与节律。若肺脾虚损日久，亦累及于肾，耗伤肾气，导致气息难以归根，呼吸浅短急促。此外，痰阻气道，瘀伏脉络，饮停胸膈，三者相互搏结，阻塞气机，不仅会使气虚症状进一步加重，形成恶性循环，也是导致 COPD 患者病情迁延不愈的关键病理因素^[8]。综上所述，COPD 核心病机可以概括为以元气亏虚为根本，宗气亏虚为关键，肺、脾、肾三脏气虚为病变基础。在此基础上产生的痰饮、瘀血等病理产物会进一步加剧气虚症状表现，形成恶性循环。

2 铁死亡在 COPD 中的作用机制

2.1 铁代谢失衡驱动 COPD 发生发展

吸烟是 COPD 最主要的致病因素。香烟烟雾作为外源性铁的重要来源，其所引发的铁稳态失衡，是驱动细胞铁死亡的关键机制。据报道，烟草中含铁 440~1150 $\mu\text{g/g}$ ，其中约有 0.1% 会随主流烟雾释放^[9]。因此，长期暴露在香烟烟雾中会使肺组织和肺泡灌洗液中的铁离子过度沉积，铁转运相关蛋白如铁蛋白、转铁蛋白表达异常^[10]。在这种铁稳态紊乱环境下，支气管和肺泡上皮细胞等结构细胞会发生铁死亡，使气道和肺泡的完整性被破坏，导致气道重塑和肺气肿形成，进而驱动 COPD 的发生发展^[3, 11]。而经铁螯合剂治疗后能够减轻细胞铁死亡，缓解气道炎症表现和减轻肺功能下降^[12]。此

外，铁稳态失衡还会导致线粒体内铁沉积，干扰铁硫簇和血红素的合成，造成电子传递链受损和腺嘌呤核苷三磷酸合成障碍，进而加重氧化应激与能量耗竭，加剧肺组织损伤^[13]。

2.2 LPO 蓄积促进 COPD 病理损伤

现代研究显示，暴露于香烟烟雾后的 COPD 小鼠体内长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 等关键酶表达上升，LPO 蓄积与铁沉积明显^[14]，说明香烟烟雾可能通过上调 ACSL4 驱动铁死亡，参与 COPD 的发生。吸烟和持续的炎症反应能够激活脂氧合酶，这些酶能够直接催化膜上的多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 发生过氧化，生成多种 LPO 和醛类。这些生成物不仅能破坏细胞膜结构，导致肺泡壁断裂，诱发铁死亡，还能作为信号分子，募集中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞等炎症细胞，促进炎症反应^[15]。若巨噬细胞被募集到损伤部位，会释放转化生长因子 β 等促纤维化因子，刺激局部的成纤维细胞增殖并转化为肌成纤维细胞。这些被激活的肌成纤维细胞会分泌大量的细胞外基质，导致肺组织增厚和硬化，肺泡弹性下降，进而加剧 COPD 通气功能障碍^[16]。

2.3 抗氧化系统失衡加剧 COPD 进程

在 COPD 发生发展的过程中，氧化/抗氧化系统的失衡亦被认为是关键病理环节之一。作为机体重要的内源性抗氧化剂，谷胱甘肽 (GSH) 在维持肺组织氧化还原平衡中发挥着重要作用。临床研究发现，COPD 患者肺组织和外周血中 GSH 水平显著下降。这主要源于两方面原因：一方面，烟草烟雾中的大量氧化剂会直接消耗 GSH^[17]；另一方面，慢性炎症和氧化应激环境会抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体的功能，减少胱氨酸的摄取，使 GSH 合成不足，进而导致谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 因缺乏还原底物而活性严重受损，无法有效清除累积的 LPO。而一旦 LPO 水平超过 GPX4 的清除阈值，便会触发铁死亡程序，导致大量功能性肺细胞死亡，气道屏障功能削弱，病原体感染的易感性增加，最终固化了 COPD 的病理状态^[18]。此外，有研究^[19]表明，COPD 患者血浆脯氨酸酶活性和总体抗氧化能力均显著降低，而脂质过氧化水平明显升高，且三者存在明显相关性，这提示血浆脯氨酸酶可能与抗氧化防御网络存在功能关联。不仅如此，脯氨酸酶活性降低还会使胶原蛋白代谢障碍，导致肺泡弹性蛋白丧失和小气道纤维化，进而加剧 COPD 肺气肿症状^[20]。

3 COPD “虚气留滞”与铁死亡机制之间的联系

铁死亡病理本质可以概括为抗氧化系统失衡导致铁过载和 LPO 过量堆积。这一病理过程与 COPD “虚气留滞”病机中正气亏虚、气化不利导致痰饮、瘀血等病理产物堆积高度吻合。

3.1 线粒体障碍与抗氧化防御失衡是“气虚”的微观体现

COPD 发病过程中以气虚为本。现代研究认为,中医学中的“气”与细胞能量代谢密切相关,而线粒体作为细胞的能量工厂,其功能障碍被认为是“气虚”状态的微观表现之一^[21]。线粒体是血红素和铁硫簇合成的主要场所,其功能障碍可导致对铁的利用效率下降,进而导致铁离子在线粒体中过度积累^[22]。线粒体功能障碍还会导致腺嘌呤核苷三磷酸供应不足, GSH 的合成与循环受阻,造成 GPX4 失活。此外,线粒体自噬功能受损,导致损伤的线粒体释放大量的活性氧(ROS)等氧化物质,进一步加重细胞的氧化应激^[23]。以上病理过程与气化不足和固摄失司密切相关,而使用中医补气活血方剂治疗能够通过调节沉默信息调节因子 5 的表达,改善香烟烟雾提取物导致的线粒体功能障碍,进一步从药理层面印证了“补气固摄”治法能够纠正线粒体功能紊乱^[24]。气还兼具卫外之功,与体内抗铁死亡系统密切相关。在生理状态下,机体存在多条抗铁死亡防御通路,既包括以 GPX4/GSH 通路为核心的经典抗氧化机制,也包括铁死亡抑制蛋白 1/辅酶 Q10 通路、GTP 环形水解酶 1/四氢生物蝶呤通路、二氢乳清酸酶脱氢酶/还原性辅酶 Q 系统等新近发现的途径^[25]。这些机制共同维持细胞 LPO 的清除和铁稳态,阻碍铁死亡的发生。而当肺气亏虚、正气不足,可表现为上述多条铁死亡防御途径功能减弱、抗氧化能力减退、铁稳态失衡、LPO 蓄积,进而引发铁死亡。

近年来研究表明,多种中药活性成分及复方制剂可通过调控铁死亡相关信号通路改善 COPD 的氧化损伤与炎症反应,从而延缓 COPD 进程。如二氢槲皮素^[26]、百蕊草^[27]、参芪补中方^[28]及参芪调肾方^[29]均可上调核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)及其下游抗氧化基因表达,促进 GSH 合成、增强 GPX4 活性,从而增强细胞抗氧化防御能力,抑制铁离子和 LPO 的积累。姜黄素^[30]与沙棘提取物^[31]均能够通过溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)/GPX4 抗氧化轴来减轻香烟烟雾引起的肺上皮损伤;肺康

方^[32]以调控肿瘤蛋白 53(p53)轴为核心,通过上调 GPX4 表达,调节 Wnt 家族成员 5A(Wnt5a)/p53 信号,减少 LPO 堆积并抑制铁依赖性细胞损伤;野黄芩素^[33]能够减轻线粒体损伤,抑制脂多糖(LPS)/香烟烟雾诱导的脂质过氧和 Nrf2/血红素加氧酶-1(HO-1)、C-Jun 氨基末端激酶(JNK)/丝裂原活化蛋白激酶(p38)信号通路的过度激活,从而有效阻断铁死亡的发生;人参皂苷 Rg1^[34]通过调控蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)/激活转录因子 4(ATF4)通路抑制线粒体损伤和内质网应激(ERS),以维持细胞能量代谢稳定,进而减轻 ROS 积聚。以上多种中药活性成分或复方可以增强抗铁死亡防御通路聚焦于 GPX4 靶点,通过调控 Nrf2/SLC7A11/GPX4 抗氧化轴、Wnt5a/p53 信号及铁离子代谢等环节,提升细胞抗氧化储备,抑制脂质过氧化与铁离子蓄积。同时,部分中药成分及复方可减轻线粒体损伤,改善其形态与膜电位,减少 ROS 生成,从而抑制铁死亡的发生,印证了其“补益虚气”的理论内涵。

3.2 铁过载与 LPO 的蓄积是“留滞”的病理基础

在 COPD 的发生发展过程中,气虚无力推动气血津液运行,导致津停为痰、血滞为瘀,形成痰浊、瘀血等“留滞”产物。从现代医学角度来看,铁死亡中 LPO 的过量积累的病理表现与“痰”相似,铁过载的病理表现也与“瘀”相契合。因此,可以从痰瘀角度探析铁死亡的病理损害。首先,铁死亡与痰瘀形成的诱因高度相似。痰瘀通常在正虚基础上,由外邪侵袭和饮食失调等所诱发。现代医学研究发现,铁死亡的发生同样与外邪和饮食密切相关。吸烟作为 COPD 最重要的致病因素,其燃烧过程中释放大量的铁离子及自由基会被机体吸入,引起氧化应激反应,诱发铁死亡^[35];若膳食偏嗜肥甘厚味,脾胃受损,运化失司,则津液停聚,痰浊易生。研究表明,高脂饮食摄入会增强铁蛋白自噬,释放过量游离铁导致细胞铁死亡^[36]。反之,当机体摄入更多如维生素 C 等抗氧化物质时,会使机体产生更多 GPX4 等抗氧化物质,使细胞更不容易发生铁死亡^[37]。其次,铁死亡病理特征与“痰瘀”病机相契合。在现代医学中,“痰”主要表现为微量元素不足和过多,能量物质代谢异常产物与炎症因子释放等病理现象^[38]。因此,铁死亡过程中 LPO 大量积聚正对应“痰”的代谢异常与滞留的特点。研究表明,脾虚痰浊证大鼠中超氧化物歧化酶、丙二醛等脂质过氧化水平升高^[39],而采用

化痰祛瘀方能够显著降低载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏 LPO 的积累^[40], 说明痰浊与 LPO 蓄积关系密切。此外, 痰邪致病范围广泛, 其性黏滞, 易随气机运行而壅滞于经络脏腑, 以致病位多变、病势缠绵, 临床表现多样, 可涉及呼吸、消化、心脑血管及神经等多个系统, 常反复发作、迁延难愈。LPO 是 PUFA 经 ROS 作用后形成的带有过氧基的脂质, 也能够多种脏器及细胞类型中发生, 表现出与痰邪相似的病变广泛性。

铁过载与瘀血也存在相似之处。一方面, 两者基本要素一致。瘀血来源于血液, 而铁既是导致细胞铁死亡的关键, 也是血液的核心成分。因此, 可以认为铁是细胞铁死亡与瘀血形成的基本要素^[41]。另一方面, 两者病理表现一致。现代医学中, “瘀”主要表现为血小板的显著聚集与活化过程、血液的高黏稠度状态及血栓形成等病理现象^[42], 而铁累积可推动低密度脂蛋白形成氧化型低密度脂蛋白, 加速动脉血栓和粥样斑块形成^[43]。相关研究也证实, 慢性再生障碍性贫血患者中铁过载与中医血瘀证存在显著正相关^[44]。综上所述, 铁死亡在病理特征上可视为痰滞、血瘀的微观体现, 为从化痰祛瘀角度防治铁死亡提供了理论依据。

既往研究表明, 多种中药活性成分及复方能够通过减轻 COPD 期间肺部的铁过载、LPO 过度累积、炎症因子释放等, 从而减少病理产物积累, 印证了“疏通留滞”的理论内涵。如沙棘提取物^[31]能够通过下调 p53 过度激活及抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联反应, 减轻炎症介导的铁死亡与组织损伤。益气化痰祛瘀方^[45]、芪白平肺胶囊^[46]及百蕊草^[27]均能抑制前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 表达, 降低脂质代谢水平, 抑制铁死亡过程, 从而治疗 COPD。银杏叶提取物^[47]能够通过下调 miR-3619-5p 表达, 降低白细胞介素-6、白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- α 水平, 缓解炎症及氧化应激反应, 延缓 COPD 病程进展。芪风固表颗粒^[48]能够调节肠道菌群稳态, 并通过肠-肺轴调控巨噬细胞极化以重塑炎症微环境, 减轻 COPD 期间肺部的氧化应激与铁死亡, 最终达到减轻肺损伤和慢性炎症的综合治疗效果。上述多种中药活性成分或复方分别从干预局部炎症信号、调控脂质代谢酶以及整合肠-肺免疫网络等多维度减轻炎症依赖性铁死亡, 为从“疏通留滞”论治 COPD 提供了现代药理学的有力佐证。

4 小结

本文以“虚气留滞”理论与铁死亡机制结合探讨 COPD 的病机, 拓展了 COPD 的中西医认识。COPD 以“虚气留滞”为核心病机, “虚气”的微观表现与线粒体功能障碍、抗氧化系统失衡相联系; “留滞”的病理过程又与 LPO 蓄积、铁过载等现象相对应。以补益虚气、疏通留滞为指导, 部分中药活性成分/复方可通过调控 Nrf2 相关通路, 升高细胞内 GPX4 等蛋白的表达, 抑制铁死亡, 减轻 COPD 的临床症状, 延缓 COPD 进程。需要注意的是, 中医药防治 COPD 铁死亡相关研究仍存在一定局限性。首先, 中药成分复杂, 作用靶点丰富, 但特异性不够强, 具体作用机制研究仍需深入; 其次, 现有研究大多还停留在实验细胞和动物水平, 缺乏临床数据支撑。未来需进一步深入研究, 明确其作用机制, 为临床治疗 COPD 提供依据。

参考文献

- [1] 李建生. 国际中医临床实践指南慢性阻塞性肺疾病 [J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1084-1092.
- [2] DE OCA M M, PEREZ-PADILLA R, CELLI B, et al. The global burden of COPD: epidemiology and effect of prevention strategies [J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(8): 709-724.
- [3] GÜNES GÜNSEL G, CONLON T M, JERIDI A, et al. The arginine methyltransferase PRMT7 promotes extravasation of monocytes resulting in tissue injury in COPD [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1303.
- [4] 金雨静, 黄世敬, 王永炎. “虚气留滞”病机理论的考证与发挥 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(12): 6310-6318.
- [5] 高维, 郭蓉娟, 王永炎. 论七情致病“虚气留滞”病因病机新认识 [J]. 环球中医药, 2019, 12(10): 1490-1494.
- [6] 吴蕾, 郑俐慈, 陈远彬, 等. 基于宗气、元气理论探讨慢性阻塞性肺疾病的病机与辨治 [J]. 中医杂志, 2023, 64(14): 1440-1443.
- [7] 黄世敬, 尹颖辉. 论“虚气流滞” [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(6): 22-24.
- [8] 李建生, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医分期分级防治策略 [J]. 中医杂志, 2019, 60(22): 1895-1899.
- [9] MUSSALO-RAUHAMAA H, LEPPÄNEN A, SALMELA S S, et al. Cigarettes as a source of some trace and heavy metals and pesticides in man [J]. Arch Environ Health, 1986, 41(1): 49-55.
- [10] GHIO A J, HILBORN E D, STONEHUERNER J G, et al. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeosta-

- sis to produce a biological effect [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11): 1130–1138.
- [11] LI Y, YANG Y, GUO T, et al. Heme oxygenase-1 determines the cell fate of ferroptotic death of alveolar macrophages in COPD [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1162087. doi:10.3389/fimmu.2023.1162087.
- [12] CLOONAN S M, GLASS K, LAUCHO-CONTRERAS M E, et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 163–174.
- [13] SWENSON S A, MOORE C M, MARCERO J R, et al. From synthesis to utilization: the ins and outs of mitochondrial heme [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 579.
- [14] WANG Y, XIA S. Relationship between ACSL4-mediated ferroptosis and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 99–111. doi: 10.2147/COPD.S391129.
- [15] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518.
- [16] HU Y, HUANG Y, ZONG L, et al. Emerging roles of ferroptosis in pulmonary fibrosis: current perspectives, opportunities and challenges [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 301.
- [17] YOSHIDA M, MINAGAWA S, ARAYA J, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3145.
- [18] CHEN Y, FANG Z M, YI X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 205.
- [19] GENCER M, AKSOY N, DAGLI E C, et al. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2011, 25(1): 8–13.
- [20] GEGOTEK A, SKRZYDLEWSKA E. Biological effect of protein modifications by lipidperoxidation products [J]. *Chem Phys Lipids*, 2019, 221: 46–52. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2019.03.011.
- [21] 陈亨平, 陈宸. “形-精-气-神”医学模式中“气”的物理学探究 [J]. *浙江中医杂志*, 2024, 59(11): 950–953.
- [22] LILL R, FREIBERT S A. Mechanisms of mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis [J]. *Annu Rev Biochem*, 2020, 89: 471–499. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111540.
- [23] D'ARCY M S. Mitophagy in health and disease. Molecular mechanisms, regulatory pathways, and therapeutic implications [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9/10): 1415–1428.
- [24] MENG T, LI F S, XU D, et al. Yiqigubiao pill treatment regulates Sirtuin 5 expression and mitochondrial function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(4): 2326–2340.
- [25] LIU Y, LU S, WU L L, et al. The diversified role of mitochondria in ferroptosis in cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 519.
- [26] 刘祥明. 二氢槲皮素通过Nrf2相关通路抑制慢性阻塞性肺疾病发病过程中香烟烟雾所诱导的铁死亡[D]. 长沙:中南大学, 2022.
- [27] LIU M J, XU Z P, GUAN Y Q, et al. Ethyl acetate fraction of *Thesium chinense* Turcz. alleviates chronic obstructive pulmonary disease through inhibition of ferroptosis mediated by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118776.
- [28] 梁雪. 基于Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路探讨参芪补中方调控铁死亡改善COPD大鼠炎症研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2025.
- [29] 杨勤军, 王卉, 徐淑钰, 等. 参芪调肾方减轻慢阻肺肺肾气虚证大鼠气道炎症的机制: 基于铁死亡途径[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(10): 1937–1946.
- [30] TANG X, LI Z, YU Z, et al. Effect of curcumin on lung epithelial injury and ferroptosis induced by cigarette smoke [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12 suppl): S753–S762.
- [31] LIU L, WEN T, XIAO Y, et al. Sea buckthorn extract mitigates chronic obstructive pulmonary disease by suppression of ferroptosis via scavenging ROS and blocking p53/MAPK pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 336: 118726. doi:10.1016/j.jep.2024.118776.
- [32] LI X, ZHENG W, LUO Z, et al. Elucidating the underlying therapeutic mechanism of Feikang prescription on chronic obstructive pulmonary disease: insights from a comprehensive analysis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 147: 157175. doi:10.1016/j.phymed.2025.157175.
- [33] LIU L, ZHANG Y, WANG L, et al. Scutellarein alleviates chronic obstructive pulmonary disease through inhibition of ferroptosis by chelating iron and interacting with arachidonate 15-lipoxygenase [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4587–4606.
- [34] TAN W, LIANG Z, TAN X, et al. Ginsenoside Rg1 improves cigarette smoke-induced ferroptosis in COPD by regulating PERK/ATF4 axis to inhibit endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 739: 150946. doi:10.1016/j.bbrc.2024.150946.
- [35] CALIRI A W, TOMMASI S, BESARATINIA A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation,

- macromolecular damage, and cancer [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 787: 108365. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108365.
- [36] LEI T, LU T, YU H, et al. Efficacy of Vitamin C supplementation on chronic obstructive pulmonary disease (copd): a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 2201–2216. doi: 10.2147/COPD.S368645.
- [37] ZHU M, PENG L, HUO S, et al. STAT3 signaling promotes cardiac injury by upregulating NCOA4-mediated ferritinophagy and ferroptosis in high-fat-diet fed mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 201: 111–125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.003.
- [38] 丘裕元, 李巨奇, 贾晓林, 等. 痰本质及其物质基础探讨 [J]. *实用中医药杂志*, 2002, 18(7): 47–48.
- [39] 王金曦, 于婷婷, 郑舒馨, 等. 香砂六君丸对脾虚痰浊大鼠肝脏 JAK2/STAT3/Bcl-2 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9): 2153–2155.
- [40] 吴瑶, 宋囡, 贾连群, 等. 化痰祛痰方对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏脂质过氧化及 p53、GPX4、xCT 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(18): 1633–1638.
- [41] 周佳颖, 陈珏. 基于细胞铁死亡机制从痰毒论治慢性阻塞性肺疾病 [J]. *中医研究*, 2025, 38(6): 1–7.
- [42] CHEN Z, JIANG J, FU N, et al. Targetting ferroptosis for blood cell-related diseases [J]. *J Drug Target*, 2022, 30(3): 244–258.
- [43] CHEN H, WU H, WANG Q, et al. IFIT2 mediates iron retention and cholesterol efflux in atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 113131.
- [44] 刘文宾, 吴迪炯, 叶宝东, 等. 慢性再生障碍性贫血患者铁过载与中医血瘀证的相关性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(1): 38–41.
- [45] 谢京辉. 益气化痰祛瘀方介导 PTGS2 调控 COPD 铁死亡的机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [46] XIE J, LIU M, GAO Y, et al. Integration of metabolomics and network pharmacology to reveal the protective mechanism underlying Qibai Pingfei capsule on chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1258138. doi: 10.3389/fphar.2023.1258138.
- [47] XU A, XU Y, CHEN H, et al. Ginkgo biloba extract alleviates ferroptosis in lung epithelial cells induced by cigarette smoke extract through miR-3, 619-5p/GPX4 axis [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2025, 14(1): tfae225.
- [48] ZHENG M, HUANG L, YUAN H, et al. Investigating the mechanism of Qifenggubiao granules in COPD treatment: an integrated exploration of ferroptosis and the Gut-Lung Axis [J]. *Biomater Res*, 2025, 29: 0263. doi: 10.34133/bmr.0263.

Discussion on the Role of Ferroptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease from the Perspective of "Qi Deficiency with Retention and Stagnation"

GAO Yuchen¹, ZHU Hongyu¹, XIA Heyue¹, ZENG Dian¹, YANG Cheng², TONG Jiabing², LI Zegeng^{2,3}, YANG Qinjun^{1,3}

1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, 230038; 2. First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine; 3. Anhui Provincial Key Laboratory of Translational Research on Major Pulmonary Diseases Prevention and Treatment by Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Ferroptosis is a key driver of the onset and progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). By exploring the role of ferroptosis in COPD from the perspective of "qi deficiency with retention and stagnation", it is considered that mitochondrial dysfunction and imbalanced antioxidant defenses are the microscopic manifestations of "qi deficiency", whereas iron accumulation and lipid peroxide deposition constitute the pathological basis of "retention and stagnation". In traditional Chinese medicine (TCM), the treatment principle is tonifying deficiency and benefiting qi, scattering retention and unblocking stagnation. Its mechanism involves improving the antioxidant system and mitochondrial function to enhance cellular resistance to ferroptosis, as well as relieving pulmonary iron overload, excessive lipid peroxidation, and inflammatory factor release to reduce the accumulation of pathological products, thereby exerting therapeutic effects on COPD.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; ferroptosis; qi deficiency with retention and stagnation; mitochondria; antioxidant; lipid peroxides

(收稿日期: 2025-11-20; 录用日期: 2026-02-14; 修回日期: 2026-04-24)

[编辑: 果 彤, 邓 媛]