

铁死亡在急性肾损伤中的分子机制及治疗靶点研究进展

张阳 何繁漪 孙孔春 杨瑞 余学志 张玲 陈瑞祥 沈报春

【摘要】 急性肾损伤 (AKI) 是临床最常见、最严重的肾病综合征之一,也是器官移植术后最常见的严重并发症之一,其发生率和病死率均很高。铁是生物体内必需的微量元素,铁死亡是由铁介导的脂质过氧化积累诱发的一种程序性细胞死亡形式,其发生过程与铁代谢、脂代谢、氨基酸代谢和多种信号通路密切相关。最新研究表明,铁死亡在 AKI 发生发展中起着关键作用,并为 AKI 的治疗提供了靶点。本文总结了铁死亡的调控机制及其在 AKI 中的作用,同时也总结了通过抑制铁死亡在预防和治疗 AKI 中发挥重要作用的化合物,为未来 AKI 的治疗和研究提供了新思路。

【关键词】 急性肾损伤;铁死亡;器官移植;氧化应激;氨基酸代谢;肾病综合征;脂质过氧化;程序性细胞死亡

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 02-0018-07

Research progress on the molecular mechanism and therapeutic targets of ferroptosis in acute kidney injury Zhang Yang*, He Fanyi, Sun Kongchun, Yang Rui, Yu Xuezhi, Zhang Ling, Chen Ruixiang, Shen Baochun. *College of Pharmacy of Kunming Medical University, Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Drugs, Kunming 650500, China
Corresponding author: Shen Baochun, Email: shenbaochun@kmmu.edu.cn

【Abstract】 Acute kidney injury (AKI) is one of the most common and severe nephropathy syndromes in clinical practice and also one of the most common serious complications after organ transplantation, with high incidence and fatality. Iron is an essential trace element in the body. Ferroptosis is a form of programmed cell death induced by the accumulation of iron-mediated lipid peroxidation, and its occurrence is closely related to iron metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism and multiple signaling pathways. Recent studies have shown that ferroptosis plays a key role in the occurrence and development of AKI and provides therapeutic targets for AKI. This article summarizes the regulatory mechanism of ferroptosis and its role in AKI, as well as the compounds that play an important role in the prevention and treatment of AKI by inhibiting ferroptosis, providing new ideas for the future treatment and research of AKI.

【Key words】 Acute kidney injury; Ferroptosis; Organ transplantation; Oxidative stress; Amino acid metabolism; Nephropathy syndrome; Lipid peroxidation; Programmed cell death

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是一种以肾功能急剧下降为特征的肾脏疾病,是实体器官移植后的常见病,对患者的治疗产生负面影响^[1]。导致

移植术后发生 AKI 有多种因素,包括移植功能失代偿、感染、肾毒性药物、缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 等^[2]。流行病学调查结果显

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024304

基金项目: 云南省本科高校教育教学改革研究项目 (JG2023001); 云南省天然药物重点实验室开放基金课题项目 (7012401020107); 昆明医科大学一流学科团队项目 (2024XKTDTS14)

作者单位: 650500 昆明,昆明医科大学药学院 云南省天然药物药理重点实验室 (张阳、孙孔春、杨瑞、余学志、沈报春); 云南省第三人民医院药剂科 (张阳、张玲、陈瑞祥); 昆明市第三人民医院公共实验室 (何繁漪)

作者简介: 张阳 (ORCID 0000-0003-0970-9836), 博士研究生, 主管药师, 研究方向为药物基因组学和肾脏药理学, Email: zhangyang147890@163.com

通信作者: 沈报春 (ORCID 0000-0001-5340-623X), 博士, 教授, 研究方向为药物分析, Email: shenbaochun@kmmu.edu.cn

示, 10%~15% 的住院患者和 50% 以上的重症监护室患者会发生 AKI^[3], 儿童 AKI 发生率超过 30%, 临床上 AKI 尤其是严重 AKI 存活的患者, 之后发展为慢性肾病甚至终末期肾病的风险显著增加, 目前, 肾移植是治疗终末期肾衰竭的最有效方法^[4]。AKI 是一个全球性公共卫生问题, 因此开发预防和治疗 AKI 的新型靶点和药物具有重要的临床意义。

铁在生物体内具有多种生物学功能, 包括细胞氧运输、酶催化和生物能反应等^[5]。铁可以参与芬顿反应产生羟基自由基, 可对大多数生物大分子造成非选择性破坏^[6]。在正常情况下, 铁含量在细胞内受到严格调控, 当细胞内铁超载时, 会导致脂质过氧化。这种以脂质过氧化为特征并依赖铁的调节性细胞死亡形式被命名为铁死亡 (ferroptosis)^[7]。铁死亡参与了多种疾病的发生发展, 如肿瘤、神经退行性疾病、炎症和传染病、组织和器官损伤等^[8-12]。研究发现, 铁过载会诱导肾小管上皮细胞的铁死亡, 并参与 AKI 的发生。在多种 AKI 动物模型中, 铁死亡抑制剂显示出肾脏保护作用, 这表明铁死亡可能在 AKI 的发生和发展中扮演重要角色^[13]。本文综述了铁死亡的机制, 并探讨了铁死亡作为 AKI 潜在治疗靶点的研究进展。

1 铁死亡的发生机制

铁死亡是由铁依赖性脂质过氧化反应引起的, 独特地依赖于铁代谢失衡和活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 其特点是多种细胞通路之间错综复杂的相互作用, 包括铁、氨基酸、脂质代谢以及抗氧化防御体系。脂质过氧化是铁死亡的核心, 源于细胞膜中多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 的积累, 这种积累会破坏细胞膜的稳定性, 导致细胞损伤和死亡^[14]。细胞抗氧化防御系统, 包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶等酶类以及谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、维生素 E 等非酶类抗氧化剂对铁死亡进行调节, 这些成分协同抵消 ROS 和脂质过氧化物, 防止脂质过氧化而抑制铁死亡^[15]。总之, 铁死亡的核心是氧化还原平衡的破坏, 深入了解铁死亡的分子机制, 有可能发现新的治疗靶点, 用于治疗与铁死亡和氧化应激相关的各种疾病。

1.1 铁代谢

铁是人体必需的微量元素, 参与很多生理活动。细

胞中铁平衡受到严格调控, 正常情况下, 食物中的铁在二价金属离子转运蛋白 1 的作用下被还原为 Fe^{2+} , 经基底膜铁转运蛋白进入循环系统, 以 Fe^{3+} 形式与转铁蛋白结合输送到全身各处^[16]。在铁储备充足的情况下, 大部分过剩的铁以非活性形式储存在铁蛋白中, 一小部分 Fe^{2+} 形成不稳定铁池。当铁代谢紊乱时, Fe^{2+} 离子过载, 通过芬顿反应诱发大量 ROS 的产生, 最终导致铁死亡。随着铁摄入的增加, 组织中铁的浓度升高, 可能超过机体的结合能力, 从而形成非转铁蛋白结合铁^[17]。肝脏和肾脏等器官对铁敏感, 它们对铁的吸收和清除与网状内皮系统不同, 极易导致组织中铁过载^[18]。相对于饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸, PUFA 更易发生脂质过氧化而引发铁死亡, 研究发现, 铁含量不同可以改变细胞对铁死亡的敏感性, 增加转铁蛋白及其受体 1 的表达可以促进铁死亡^[19]。

1.2 脂质过氧化

铁死亡与脂质代谢密切相关, 在氧化应激调节下, PUFA 合成的增加会促进脂质过氧化^[20]。PUFA 参与铁死亡反应需要酰基辅酶 A 合成酶长链家族 (acyl-CoA synthetase long-chain family, ACSL) 4 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 (lysophosphatidylcholine acyltransferase, LPCAT) 2 发挥关键作用。首先, ACSL4 催化游离花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 和肾上腺酸 (adrenic acid, AdA) 分别与辅酶 A (coenzyme A, CoA) 发生反应, 形成 AA/AdA-CoA 衍生物, 并促进它们酯化成磷脂, 然后, LPCAT3 催化 AA/AdA-CoA 与膜磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 的生物合成, 形成 AA/AdA-PE。因此, 抑制 ACSL4 或 LPCAT3 可在各种条件下减弱铁死亡^[21]。

此外, 花生四烯酸脂氧合酶 (arachidonate lipoxygenase, ALOX) 家族可以介导 PUFA 过氧化生成 AA/AdA-PE 过氧化物。在 H1299 细胞中, p53 蛋白的靶基因亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1 可以介导 ALOX15 的表达上调参与铁死亡, 而 p53 介导溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 下调则需要 ALOX12 的参与^[22]。但是在体内, 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 4 耗竭诱导肾脏和 T 细胞铁死亡不需要 ALOX12/15 的参与^[23], 而 ALOX15 与磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 结合, 使得 ALOX15 能够识别硬脂酰-AA-PE, 从而生成脂质过氧化物^[24], 由此可见, ALOX15 对细胞铁死亡是最为重要的。事实上, 细胞色素 P450 氧化还

原酶能够以一种不依赖 ALOX 的方式为 P450 酶提供电子促进癌细胞中的 PUFA 过氧化^[25]。其他氧合酶（如环氧化酶和过氧合酶）是否在脂质过氧化中发挥类似作用，目前仍不清楚。除此之外，脂质的储存和降解也与铁死亡密切相关，在 RAS 癌基因家族成员 RAB7A 的介导下，通过自噬选择性脂质降解会增加游离脂肪酸的产生，从而促进脂质过氧化和铁死亡^[26]。

1.3 氨基酸和 GSH 代谢

ROS 是内源性细胞代谢产物，在各种生理和生化过程中发挥着重要作用，保持 ROS 平衡对维持生理内环境稳态至关重要^[27]。GSH 是一种通过谷氨酸-半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合成酶催化合成的三肽，是调节细胞氧化还原平衡的重要分子^[28]。当氧化和抗氧化机制之间的平衡被打破时，就会产生氧化应激。早期研究表明，胱氨酸在促进细胞正常生长和增殖方面具有重要作用，胱氨酸剥夺会导致细胞内 GSH 水平迅速降低，最终导致细胞死亡。实际上，细胞死亡的原因是依赖于 GSH 水平和脂质过氧化积累的铁死亡的发生的，这说明内源性抗氧化机制的活性不足导致脂质过氧化物清除能力受损在铁死亡进程中具有重要作用。

GSH/SLC7A11/GPX4 是铁死亡反应最重要的防御轴，SLC7A11 作为铁死亡反应的上游的主要调节蛋白，通过摄取胱氨酸作为合成 GSH 的原料，而 GSH 在 GPX4 的作用下，可以将质膜上的脂质过氧化物还原为脂类和醇类，从而保护细胞^[29]。细胞内 GSH 水平的调节主要受胱氨酸/谷氨酸转运体（cystine/glutamate transporter, Xc⁻）的影响，Xc⁻属于异源二聚体氨基酸转运体家族，由轻链亚基 SLC7A11 和重链亚基 SLC3A2 组成，这两个亚基通过胞外共价二硫键连接并发挥不同的作用^[30]。Xc⁻作为一种不依赖钠的反向转运体，调控细胞内的谷氨酸和细胞外的胱氨酸以 1:1 的比例交换进出细胞^[31]。胱氨酸进入细胞后被还原成为半胱氨酸，而半胱氨酸是合成 GSH 的关键底物，铁死亡与 Xc⁻之间的相互作用机制涉及细胞氧化还原平衡的调节，当 Xc⁻功能失调或受到抑制时，细胞内的半胱氨酸和 GSH 水平会下降，导致细胞内氧化应激加剧，造成脂质过氧化物积累，最终引发铁死亡。

GPX 蛋白家族是细胞内抗氧化防御系统的主要组成部分。GPX4 是唯一能够将脂质过氧化物转化为脂醇的硒蛋白，在抑制铁死亡反应方面发挥着重要作

用^[32]。研究发现，在缺乏 GPX4 的情况下，将表达线粒体 GPX4 的转基因小鼠与表达细胞质 GPX4 的小鼠杂交，发现只有表达细胞质 GPX4 的小鼠能在胚胎发育后存活下来，这突显了细胞质 GPX4 在维持细胞氧化还原平衡、完整性和存活中的重要作用^[33]。最近的研究发现，GPX4 可通过清除细胞内过氧化物防止铁死亡。此外，GPX4 的缺失或功能障碍会导致细胞内过氧化物的积累，从而导致铁死亡的发生^[34]。

总之，铁死亡的特征是铁过载和脂质过氧化。转铁蛋白受体通过二价金属离子转运蛋白将 Fe²⁺释放到细胞质中，Fe²⁺通过铁转运蛋白向细胞外输出。Xc⁻可将胱氨酸转入细胞，用于合成 GSH。由 GSH 和 GPX4 组成的抗氧化系统可有效抑制铁死亡。而 ACSL4 和 LPCAT3 可促进 PUFA 的过氧化过程。在这个过程中，p53、Nrf2 等信号转导因子参与了铁死亡的调控网络，事实上，铁死亡是细胞增殖和分化过程中铁、氨基酸、脂质代谢异常的过程。

2 铁死亡与 AKI

AKI 是一种急性肾功能不全疾病，可由多种因素引起。在临床治疗中，虽然血液透析可以改善 AKI 后的肾功能，但并不能完全治愈，研究表明，AKI 是慢性肾病和终末期肾病的高危因素，患有 AKI 的重症患者其血清铁浓度会显著增加，造成的损伤与铁死亡密切相关^[35]。

2.1 横纹肌溶解引起的 AKI 与铁死亡

横纹肌溶解综合征（rhabdomyolysis, RM）是由于多种原因导致横纹肌细胞坏死，细胞内物质释放到循环系统，出现的临床综合症候群。RM 占 AKI 病例的 13%~50%^[36]。肌红蛋白在肾脏中蓄积是横纹肌溶解诱发 AKI（RM-AKI）的核心机制，在 RM 患者中，肾小球将肌红蛋白过滤到近端肾小管中，最终分解成游离铁离子和亚铁血红蛋白，导致细胞内三磷酸腺苷减少、低血压和低灌注^[37]。肌红蛋白代谢产生的过量 Fe²⁺通过芬顿反应参与了肾小管上皮细胞中脂质过氧化反应^[38]。研究证明，相对于细胞凋亡和坏死，铁死亡在 RM-AKI 中扮演着更为关键的角色。此外，研究发现，强抗氧化剂姜黄素和铁死亡抑制剂 ferrostatin-1（Fer-1）可抑制 RM-AKI^[39]。显然，铁死亡是 RM-AKI 的重要机制之一。

2.2 缺血-再灌注损伤引起的 AKI 与铁死亡

肾脏是一个血液灌注量较高的器官，易受到

IRI 的影响, 而 IRI 是导致 AKI 的主要原因之一, 同时也是器官移植手术的主要挑战。IRI-AKI 的病理生理学改变包括线粒体功能障碍、炎症、ROS 和脂质过氧化等, 最新研究发现, 铁死亡可能是引发 IRI-AKI 的新驱动因素, Fer-1 等小分子可保护肾脏, 提高肾脏 IRI 小鼠的存活率^[40]。临床研究表明, 手术中血细胞长时间暴露与体外循环会导致红细胞破坏、游离血红蛋白水平升高, 肾脏缺血、缺氧, 铁蛋白降解, 从而导致肾小管负荷过重, 引发铁死亡反应而加重 AKI。抑制铁死亡相关调节因子会导致 AKI, 研究表明, 铁死亡抑制蛋白 1、GPX4 和 ACSL4 的缺失会增加 IRI-AKI 小鼠肾小管细胞发生铁死亡^[41]。此外, Huang 等^[42]发现在 IRI-AKI 小鼠模型中, 抑制肝再生增强因子的表达会降低 GPX4 的活性, 并导致铁死亡的发生。除此之外, 坏死性凋亡会影响实体器官移植的效果, 而铁死亡是调节坏死性凋亡的主要途径, 因此, 铁死亡和坏死性凋亡可能是移植物坏死的基本信号通路^[43-44]。Zhou 等^[45]发现 IRI 中 6 种铁死亡相关基因, 这些基因不仅与免疫细胞有显著相关性, 而且直接影响移植肾的存活率。

2.3 败血症相关的 AKI 与铁死亡

败血症是指由感染引起的全身炎症反应, 可发展为严重败血症、脓毒性休克和多器官功能障碍^[46]。肾脏是受影响最严重的器官之一, ROS 是导致败血症的主要原因。败血症相关 AKI 的发病机制复杂, 治疗效果也不理想。多项研究表明, 铁死亡是败血症相关 AKI 发生的重要机制之一。Zhang 等^[47]研究表明, miR-124-3p.1 通过抑制 LPCAT3 对败血症相关 AKI 中的铁死亡有抑制作用。Yao 等^[48]在高脂饮食的败血症小鼠模型中发现 Fer-1 能显著减轻败血症小鼠肾损伤。

2.4 肾毒性药物引起的 AKI 与铁死亡

肾毒性药物 (如叶酸、顺铂等) 是引发 AKI 的一个关键因素。高剂量的叶酸可能会在肾小管中迅速形成结晶, 从而导致 AKI。脂质过氧化和 GSH 下调是叶酸相关 AKI 小鼠模型铁死亡的典型特征。研究表明, Fer-1 能有效缓解叶酸相关 AKI 小鼠肾小管上皮细胞的脂质过氧化^[49]。Chen 等^[50]发现, 天冬酰胺内酰胺在叶酸相关 AKI 小鼠模型中通过增强 GPX4 溶酶体自噬促进肾小管上皮细胞的铁死亡。

总之, AKI 的发展极其复杂, 近端肾小管因其解剖特点和功能而易受不同类型刺激的影响。虽然由多

种分子机制可以引发或加重 AKI, 但 ROS 造成的肾损伤是最主要的原因之一, 在不同类型的 AKI 模型研究中证实了铁死亡是不同因素导致肾小管损伤和肾功能下降的直接原因。

3 AKI 中靶向铁死亡的化合物

研究表明, 在 AKI 早期阶段进行治疗干预可以在很大程度预防病情恶化并降低病死率, 临床证据和 AKI 动物模型均显示肾脏细胞中铁过载可以通过炎症和铁死亡导致肾损伤, 铁死亡是 AKI 发生的早期事件, 可获得多种潜在的 AKI 治疗靶点, 铁死亡的小分子抑制剂和天然产物可用于缓解 AKI 中的铁死亡。

去铁胺等铁螯合剂在消除脂质过氧化物自由基和缓解与铁死亡相关的疾病 (如 AKI) 方面显示出了有效性, 但是去铁胺、去铁酮和地拉罗司等铁螯合剂尚未进入 AKI 的临床治疗阶段, 去铁酮和地拉罗司仅获准用于输血造成的慢性铁负荷过多的患者^[51-52]。槲皮素是一种天然类黄酮, 具有多种药理作用, 包括抗癌、抗炎和抗氧化等特性。研究表明, 在 IRI 或叶酸诱导的 AKI 动物模型中, 槲皮素可通过抑制活化转录因子 3 的活性来提高 SLC7A11 的表达而增加 GSH 的生物合成, 增强细胞的抗氧化能力。同样, 沉默活化转录因子 3 也会导致 SLC7A11 和 GPX4 水平显著上升^[53]。Shi 等^[54]发现在顺铂诱导的 AKI 模型中, 槲皮素可以通过降低丙二醛和 ROS 及增加 GSH 水平抑制铁死亡, 通过降低铜离子、丙酮酸和热休克蛋白 70 的水平缓解铁死亡, 进而缓解 AKI。荷叶碱是从荷叶中提取的一种活性物质, 具有多种药理特性。在叶酸诱导的 AKI 小鼠模型中, 荷叶碱通过抑制铁过载和脂质过氧化抑制细胞铁死亡而减少炎症细胞浸润, 改善肾功能。荷叶碱的这种保护作用在 GPX4 基因敲除后消失, 说明荷叶碱可能是一种靶向 GPX4 抑制铁死亡缓解 AKI 的新型化合物^[55]。矢车菊素-3-O-葡萄糖苷 (cyanidin-3-O-glucoside, C3G) 是一种天然抗氧化剂, Du 等^[56]的研究表明, C3G 能有效抑制 IRI 后肾小管细胞内铁过载。C3G 还可以通过上调 GPX4 的表达, 抑制 ACSL4 的表达减少脂质过氧化副产物丙二醛的产生。此外, 当抑制腺苷酸活化蛋白激酶时, C3G 对体内外 AKI 模型的保护作用显著减弱, 这说明了该信号通路也参与 C3G 的肾脏保护作用。

4 小结与展望

AKI 是一种复杂且危及生命的疾病, 肾功能在短时间内急剧下降, 具有发生率高、病死率高及预后差等特点, 且会对肾脏造成不可逆的损伤, 这些患者必须依靠透析或接受肾移植才能生存。因此, 探索新的靶点和药物来预防 AKI 的发生, 改善预后, 减少药物等诱发因素, 对患者具有十分重要的意义。

铁死亡发生在 AKI 的诊断之前, 铁死亡的早期检测可能是诊断 AKI 的新手段, 可能在临床应用中发挥重要作用。目前, 尚缺乏简单可靠的铁死亡检测方法, 未来有必要开发高精度和特异性的检测铁死亡的方法。此外, AKI 向其他疾病(如慢性肾病、终末期肾病)的转变也存在复杂的联系, 而铁死亡贯穿了整个肾病包括肾移植的发生发展过程。在 AKI 的治疗策略中, 靶向铁死亡已显示出巨大的潜力, 有望成为 AKI、慢性肾病及肾移植治疗的新靶点。大量研究表明, 铁死亡抑制剂可以改善 AKI 及相关肾病, 未来, 我们一方面要开发新的铁死亡的小分子抑制剂, 优化改造已报道的抑制剂结构, 提高其理化性质, 另一方面, 要逐步完成相关抑制剂的临床转化, 用于 AKI 的治疗。笔者认为, 未来的研究可以集中在以下几个方面, 一是进一步阐明铁死亡的机制, 明确更多的针对铁死亡关键代谢点的调节剂; 二是深入探索铁死亡调控与 AKI 之间的关系, 研究铁过载在慢性肾病中的作用; 三是进一步开发靶向铁死亡的小分子化合物, 并转化为临床应用。综上, 本文总结了 AKI 铁死亡机制的研究进展, 为 AKI 疾病的治疗、诊断和相关研究提供了一定基础。

参考文献:

- [1] LEE Y, KIM T, KIM D E, et al. Differences in the incidence, characteristics, and outcomes of patients with acute kidney injury in the medical and surgical intensive care units[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2024, 43(4): 518-527. DOI: 10.23876/j.krcp.23.312.
- [2] 乔予希, 王博, 薛武军, 等. 急性肾损伤过程中铁死亡的研究进展[J]. *器官移植*, 2020, 11(6): 671-676. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.06.004.
QIAO Y X, WANG B, XUE W J, et al. Advancement of research on ferroptosis in acute kidney injury[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(6): 671-676. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.06.004.
- [3] CHENG Y, NIE S, ZHAO X, et al. Incidence, risk factors and outcome of postoperative acute kidney injury in China[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(6): 967-977. DOI: 10.1093/ndt/gfad260.
- [4] TAMARGO C, HANOUNEH M, ELENA CERVANTES C. Treatment of acute kidney injury: a review of current approaches and emerging innovations [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(9): 2455. DOI: 10.3390/jcm13092455.
- [5] VAN SWELM R P L, WETZELS J F M, SWINKELS D W. The multifaceted role of iron in renal health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(2): 77-98. DOI: 10.1038/s41581-019-0197-5.
- [6] STOYANOVSKY D A, TYURINA Y Y, SHRIVASTAVA I, et al. Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: regulated enzymatic or random free radical reaction?[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 153-161. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.008.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [8] WANG Y, LV M N, ZHAO W J. Research on ferroptosis as a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102035. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102035.
- [9] ZHOU X, LIN L. Mechanisms and therapeutic target of anti-tumor treatment-related ferroptosis: how to improve cancer therapy?[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117323. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117323.
- [10] DONG W, XU H, WEI W, et al. Advances in the study of ferroptosis and its relationship to autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112819. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112819.
- [11] LI J, WANG H. Autophagy-dependent ferroptosis in infectious disease[J]. *J Transl Int Med*, 2023, 11(4): 355-362. DOI: 10.2478/jtim-2023-0099.
- [12] SU C, LIU Z, LIU L, et al. Protective effects of nodosin against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury through regulation of oxidative stress, inflammation, and ferroptosis in rats[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(10): 8009-8022. DOI: 10.1007/s00210-024-03148-x.
- [13] LEE J Y, KIM W K, BAE K H, et al. Lipid metabolism and ferroptosis[J]. *Biology*, 2021, 10(3): 184. DOI: 10.3390/biology10030184.
- [14] KUANG F, LIU J, TANG D, et al. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 586578. DOI: 10.3389/fcell.2020.586578.
- [15] 章轶立, 齐保玉, 孙传睿, 等. 重视机体铁代谢对骨质疏松症的影响及中医药调控效用[J/OL]. *中国中药杂志*, 1-9[2025-01-03]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20240919.401>.
ZHANG Y L, QI B Y, SUN C R, et al. Pay attention to the impact of iron metabolism on osteoporosis and the regulatory effect of traditional Chinese medicine[J/OL]. *Chin J Chin Mater Med*, 1-9[2025-01-03]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20240919.401>.
- [16] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428. DOI: 10.1080/15548627.2016.1187366.
- [17] ANGORO B, MOTSHAKERI M, MOTSHAKERI M, et al. Non-transferrin bound iron[J]. *Clin Chim Acta*, 2022,

- 531: 157-167. DOI: 10.1016/j.cca.2022.04.004.
- [18] BAYIR H, DIXON S J, TYURINA Y Y, et al. Ferroptotic mechanisms and therapeutic targeting of iron metabolism and lipid peroxidation in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(5): 315-336. DOI: 10.1038/s41581-023-00689-x.
- [19] AHOLA S, LANGER T. Ferroptosis in mitochondrial cardiomyopathy[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(2): 150-160. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.06.002.
- [20] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [21] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [22] OU Y, WANG S J, LI D, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): E6806-E6812. DOI: 10.1073/pnas.1607152113.
- [23] ANGELI J P F, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191. DOI: 10.1038/ncb3064.
- [24] MATSUSHITA M, FREIGANG S, SCHNEIDER C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 555-568. DOI: 10.1084/jem.20140857.
- [25] ZOU Y, LI H, GRAHAM E T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302-309. DOI: 10.1038/s41589-020-0472-6.
- [26] BAI Y, MENG L, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.039.
- [27] 杨虎, 郑宇, 贾承明, 等. 中药调节氧化应激防治骨质疏松症的研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 1-12 [2025-01-06]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2025.0123>.
YANG H, ZHENG Y, JIA C M, et al. Research progress on the regulation of oxidative stress by traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of osteoporosis[J/OL]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 1-12 [2025-01-06]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2025.0123>.
- [28] BANSAL A, CELESTE SIMON M. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7): 2291-2298. DOI: 10.1083/jcb.201804161.
- [29] 高建红, 宋天英, 田朝禧, 等. 延龄草总皂苷通过抑制 Keap-1/Nrf2/HO-1、Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路介导的铁死亡减轻脑缺血/再灌注损伤[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(10): 1850-1857. DOI: 10.12360/CPB202404002.
GAO J H, SONG T Y, TIAN C X, et al. Total saponins from *Trillium tschonoskii* maxim alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through Keap-1/Nrf2/HO-1 and Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathways[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(10): 1850-1857. DOI: 10.12360/CPB202404002.
- [30] HUNG C C, LIN C H, LANE H Y. Cystine/glutamate antiporter in schizophrenia: from molecular mechanism to novel biomarker and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9718. DOI: 10.3390/ijms22189718.
- [31] LIU Y, WU K, FU Y, et al. Slc7a11 stimulates glutathione synthesis to preserve fatty acid metabolism in primary hepatocytes[J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1): 2260646. DOI: 10.1080/13510002.2023.2260646.
- [32] LI B, CHENG K, WANG T, et al. Research progress on GPX4 targeted compounds[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 274: 116548. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116548.
- [33] LIANG H, YOO S E, NA R, et al. Short form glutathione peroxidase 4 is the essential isoform required for survival and somatic mitochondrial functions[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45): 30836-30844. DOI: 10.1074/jbc.M109.032839.
- [34] XIE Y, KANG R, KLIONSKY D J, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. *Autophagy*, 2023, 19(10): 2621-2638. DOI: 10.1080/15548627.2023.2218764.
- [35] LEAF D E, RAJAPURKAR M, LELE S S, et al. Iron, hepcidin, and death in human AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(3): 493-504. DOI: 10.1681/ASN.2018.100979.
- [36] CABRAL B M I, EDDING S N, PORTOCARRERO J P, et al. Rhabdomyolysis[J]. *Dis Mon*, 2020, 66(8): 101015. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.101015.
- [37] ZHU H, CEN J, HONG C, et al. Targeting labile iron-mediated ferroptosis provides a potential therapeutic strategy for rhabdomyolysis-induced acute kidney injury[J]. *ACS Chem Biol*, 2023, 18(6): 1294-1304. DOI: 10.1021/acscchembio.2c00914.
- [38] VANHOLDER R, SEVER M S, LAMEIRE N. Kidney problems in disaster situations[J]. *Nephrol Ther*, 2021, 17S: S27-S36. DOI: 10.1016/j.nephro.2020.02.009.
- [39] 黄金珠, 张燕子, 杨翠玉, 等. 肾小管细胞来源外泌体在肾缺血再灌注损伤中的作用[J]. *临床肾脏病杂志*, 2024, 24(11): 946-950. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2024.11.009.
HUANG J Z, ZHANG Y Z, YANG C Y, et al. Role of tubular cell-derived exosomes in renal ischemia reperfusion injury[J]. *J Clin Nephrol*, 2024, 24(11): 946-950. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2024.11.009.
- [40] SHARFUDDIN A A, MOLITORIS B A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(4): 189-200. DOI: 10.1038/nrneph.2011.16.
- [41] TONNUS W, MEYER C, STEINEBACH C, et al. Dysfunction of the key ferroptosis-surveilling systems hypersensitizes mice to tubular necrosis during acute kidney injury[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4402. DOI: 10.1038/s41467-021-24712-6.
- [42] HUANG L L, LIAO X H, SUN H, et al. Augmenter of liver regeneration protects the kidney from ischaemia-reperfusion injury in ferroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4153-4164. DOI: 10.1111/jcmm.14302.
- [43] FANG X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc*

- Natl Acad Sci USA, 2019, 116(7): 2672-2680. DOI: 10.1073/pnas.1821022116.
- [44] BLOOM R D, BROMBERG J S, POGGIO E D, et al. Cell-free DNA and active rejection in kidney allografts[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2221-2232. DOI: 10.1681/ASN.2016091034.
- [45] ZHOU Y, YANG Y, WANG B, et al. Discovery of ferroptosis-related genes in renal ischemia reperfusion and evaluate the potential impact on kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1394477. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1394477.
- [46] BAGSHAW S M, LAPINSKY S, DIAL S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(5): 871-881. DOI: 10.1007/s00134-008-1367-2.
- [47] ZHANG H, WU H, QIAN J, et al. The regulation of LPCAT3 by miR-124-3p. 1 in acute kidney injury suppresses cell proliferation by disrupting phospholipid metabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 604: 37-42. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.03.009.
- [48] YAO W, LIAO H, PANG M, et al. Inhibition of the NADPH oxidase pathway reduces ferroptosis during septic renal injury in diabetic mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022: 1193734. DOI: 10.1155/2022/1193734.
- [49] MARTIN-SANCHEZ D, RUIZ-ANDRES O, POVEDA J, et al. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 218-229. DOI: 10.1681/ASN.2015121376.
- [50] CHEN C A, WANG D, YU Y, et al. Legumain promotes tubular ferroptosis by facilitating chaperone-mediated autophagy of GPX4 in AKI[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 65. DOI: 10.1038/s41419-020-03362-4.
- [51] YANG L P H, KEAM S J, KEATING G M. Deferasirox: a review of its use in the management of transfusional chronic iron overload[J]. *Drugs*, 2007, 67(15): 2211-2230. DOI: 10.2165/00003495-200767150-00007.
- [52] SALEM A, DESAI P, ELGEBALY A. Efficacy and safety of combined deferiprone and deferasirox in iron-overloaded patients: a systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e48276. DOI: 10.7759/cureus.48276.
- [53] WANG Y, QUAN F, CAO Q, et al. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis[J]. *J Adv Res*, 2020, 28: 231-243. DOI: 10.1016/j.jare.2020.07.007.
- [54] SHI M, MOBET Y, SHEN H. Quercetin attenuates acute kidney injury caused by cisplatin by inhibiting ferroptosis and cuproptosis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(3): 2687-2699. DOI: 10.1007/s12013-024-01379-6.
- [55] LI D, LIU B, FAN Y, et al. Nuciferine protects against folic acid-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(5): 1182-1199. DOI: 10.1111/bph.15364.
- [56] DU Y W, LI X K, WANG T T, et al. Cyanidin-3-glucoside inhibits ferroptosis in renal tubular cells after ischemia/reperfusion injury via the AMPK pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 42. DOI: 10.1186/s10020-023-00642-5.

(收稿日期: 2024-11-04)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)