

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.021

综述

坏死性凋亡与铁死亡在急性肾损伤中的作用机制研究进展

王书琦综述 武卫东审校



基金项目: 山西省科技厅面上自然基金项目(201901D111417)

作者单位: 030032 太原,山西医科大学第三医院

通信作者: 武卫东, E-mail: wuweidong@sxmu.edu.cn

【摘要】 急性肾损伤(AKI)是世界范围内发病率最高的临床疾病之一,其特点是肾功能迅速恶化,并进一步引发病代谢废物和毒素的积聚。现在越来越多的证据表明,坏死性凋亡和铁死亡是 AKI 的主要病理机制之一。文章就 AKI 中坏死性凋亡及铁死亡的定义、主要生化机制、主要调节因子及相关研究进展作一系统综述。

【关键词】 急性肾损伤;坏死性凋亡;铁死亡

【中图分类号】 R692 【文献标识码】 A

Research progress on the mechanism of necrotic apoptosis and ferroptosis in acute kidney injury Wang Shuqi, Wu Weidong. The Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Province, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Wu Weidong, E-mail: wuweidong@sxmu.edu.cn

Funding program: Shanxi Provincial Department of Science and Technology General Natural Fund Project (201901D111417)

【Abstract】 Acute kidney injury (AKI) is one of the clinical diseases with the highest incidence rate in the world, characterized by rapid deterioration of renal function and further accumulation of metabolic wastes and toxins. Now more and more evidences show that necrotic apoptosis and ferroptosis are one of the main pathological mechanisms of AKI. This article reviews the definition, main biochemical mechanism, main regulatory factors and related research progress of necrotic apoptosis and Ferroptosis in AKI.

【Key words】 Acute kidney injury; Necroptosis; Ferroptosis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)一直是世界范围内严重危害健康的疾病,也是临床研究的焦点。近年来,AKI 的发病率和病死率呈上升趋势^[1]。AKI 增加了慢性肾脏疾病(kidney disease, KD)、心血管疾病和终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的潜在风险^[2]。AKI 的治疗方法主要包括纠正电解质紊乱、避免肾毒性药物和肾脏替代治疗^[3]。然而,AKI 发生发展的具体机制尚不清楚。目前还没有有效的治疗方法来预防 AKI 的发生。因此,有必要深入研究 AKI 的具体发病机制,为临床治疗开发新的治疗方法。

细胞死亡是每一个细胞的终点,是无法逆转的功能终结,研究认为,细胞凋亡是急性肾损伤(AKI)和肾移植中大多数死亡细胞的罪魁祸首^[4]。在多细胞生物体中,程序性细胞死亡在调节个体细胞发育和成体生活中起着重要作用。已发现多种机制的程序性细胞死亡以不同方式发挥作用。细胞凋亡是由半胱氨酸蛋白酶(caspase)介导的一种程序性细胞死亡。如果细胞凋亡是 AKI 的驱动机制,caspase 的药物抑制将防止肾小管细胞死亡,但这一点尚未得到验证。细胞凋亡的干预对 AKI 的预后并无改善,因此,在过去的十年里,人们提出了其他细胞死亡途径。现有研究表明,坏死性凋亡与铁死亡等都参与 AKI 的发生和发展^[5]。本文对坏死性凋亡及铁死亡途径在 AKI 中的

作用机制研究进展进行综述。

1 坏死性凋亡

当细胞受到过多的应激,如热、缺血和感染时通常会发生坏死。传统上,坏死被认为是被动和无规则的,与传统观念相反,所谓坏死性凋亡,是一种受控制的细胞死亡形式,形态学上表现为细胞膜穿孔,胞浆肿胀,线粒体功能障碍,核染色质缺失,质膜发生破裂,胞内内容物外溢^[6]。由于在细胞死亡过程中,形态与坏死极为相似,被称为坏死性凋亡。坏死性凋亡可被死亡受体的配体激活,并在细胞凋亡不足的情况下诱导死亡受体配体的表达。死亡受体配体激活坏死性凋亡需要受体相互作用蛋白 1(RIP1)的激酶活性,RIP1 介导受体相互作用蛋白 3(RIP3)和混合谱系激酶域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like, MLKL)的激活,RIP3 和 MLKL 是坏死性凋亡的 2 个关键下游介质。核黄素是 RIP1 的小分子抑制剂,其抑制 RIP1 的作用可以阻止坏死性凋亡的发生和细胞的存活。

1.1 坏死性凋亡的传导通路 过去 10 年,坏死性凋亡途径的复杂机制细节已被阐明^[7],肿瘤坏死因子(TNF)家族成员、Toll 样受体激活(TLRs)及其他病原微生物等因素都可能触发坏死性凋亡,目前 TNF 与其受体结合所介导的激活途径研究较多。这种死亡通过肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor-

1, TNFRI) 发出信号死亡, 形成肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白(tumor necrosis factor receptor associated death domain protein, TRADD), TRADD 募集受体相互作用蛋白激酶(RIPK), 当 RIPK1 被去泛素化酶(cylindromatosis, CYLD)去泛素化, 同时 TRADD 解离, 结合 Caspase-8 和 Fas 相关死亡域蛋白(FADD), 若 Caspase-8 活化, 启动细胞凋亡。若 Caspase-8 被抑制, RIPK1 募集 RIPK3 通过磷酸化形成被称为“坏死小体”的复合物^[8], 移位至细胞膜, 导致其破裂, 进而触发凋亡性坏死。因此, Caspase-8 似乎既可以作为细胞凋亡的起始者, 也可以作为坏死性凋亡的抑制者。

ESCRT-III 复合体是一种膜修复机制, 通过从细胞表面萌发含有磷酸 MLKL(PMLKL)的囊泡来对抗坏死性凋亡的执行, 从而保持质膜的完整性。研究表明, MLKL 是唯一已知的坏死性凋亡的下游效应因子^[9], 近年来通过越来越多的证据表明, PMLKL 是执行坏死性凋亡所必需的, RIPK3 可能不仅可以作为坏死性凋亡的调节靶点, 还可以作为由坏死性凋亡引起的疾病的生物标志物。有关研究表明 AKI 或败血症危重患者血浆中的 RIPK3 水平与疾病活动呈正相关^[10-11]。

1.2 坏死性凋亡与 AKI Linkermann 等^[12]在缺血/再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)模型中观察到 RIPK1、RIPK3 表达升高, 在 RIPK3 二聚化后 20 min 内应用坏死性凋亡抑制剂 necrostatin-1 (Nec-1)可以明显改善肾功能, RIPK1 抑制剂如索拉非尼和苯妥英钠^[13], 均可通过抑制 RIPK1 活性而缓解 IRI 所致的 AKI。

顺铂的毒性长期以来一直被认为是一种肾毒性和 DNA 损伤的化合物。最近, 由 Rob-ERT Safirstein 团队发现, 在最初应用顺铂后, 肾脏中 RIPK3 和 MLKL 蛋白上调, 增加了对反复损伤的敏感性, 从而增加了对坏死性凋亡的敏感性。TNFR 超家族成员 Fas 也被证明在离体肾小管中介导顺铂毒性^[14]。研究发现使用 Nec-1 可以延缓肾小管上皮细胞的死亡, 一定剂量的汉黄芩素可延缓顺铂诱导的 AKI。在结石所导致 AKI 的样本中, 研究者通过免疫荧光法检测到了磷酸化的 MLKL。当晶体引起的坏死最初被认为是坏死性凋亡的结果时, 研究者发现肾小管上皮细胞中 RIPK1 和 RIPK3 蛋白的表达可被晶体诱导^[15], 但尚不清楚多大剂量的尿酸(FA)可能会诱导肾腔内的结晶, 而高剂量的 FA 可能会进一步破坏肾小管上皮。在 FA-AKI 小鼠模型中观察到高水平的肾脏脂质过氧化。给予 Fer-1 后肾脏的功能和结构较对照组有明显缓解的趋势。进一步证实, 在晶体诱导的 AKI 过程中, 依赖 RIPK3 的中性粒细胞胞外陷阱(Nets)的释放可以成为坏死性凋亡抑制剂的靶点^[16]。另有研究发现, 依赖 RIPK3-MLKL 的 Nets 也促进了小鼠和人类 ANCA 相关性血管炎(AAV)的发生^[17]。在脓毒症所致的 AKI 模型中, 通过使用 Nec-1 可缓解肾小管上皮细胞的自噬^[15]。在庆大霉素诱导的 AKI 模型中, MLKL 表达升高, 提示出现坏死性凋亡。总之, 在多种因素造成 AKI 的模型中, 都可以观察到有坏死性凋亡发生, 如果可以从上游抑制坏死性凋亡, 将是阻止各种疾病导致 AKI 的重大进展, 但目前尚无针对坏死性凋亡靶向治疗 AKI 的药物。

2 铁死亡

铁死亡是一种由过度脂质过氧化介导的铁依赖细胞死亡方式^[18], Ferrostatin-1 是首个被发现铁死亡抑制剂。谷胱甘肽过氧化物酶 4(Gpx4)、FPN1、SLC7A11 以及 Nr1h2 等基因已被证明在铁死亡中发挥重要作用。然而铁死亡从基因到蛋白质再到细胞的完整途径仍不清楚。其特征可以概括为一个中心、两个特征和四个方面。其中一个中心是指脂质活性氧(ROS)的积累; 两个特征是指细胞抗氧化剂的破坏和细胞内铁水平的提高, 从而导致有害的脂质 ROS 的沉积; 四个方面是铁的代谢紊乱, 脂质过氧化物的积累, 以及 Gpx4 和 System-Xc 的消耗(半胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白系统)。铁死亡的特征不同于其他细胞死亡类型, 嗜铁细胞的形态主要表现为线粒体改变, 包括体积减小, 膜密度增加, 线粒体嵴减少, 大量铁离子分布在线粒体和内质网中, 但细胞膜保持其完整性, 细胞核大小保持正常^[19]。

2.1 铁死亡机制与调控

2.1.1 Gpx4: Gpx4 是谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)家族成员, 它的主要生物学作用是保护生物体免受氧化损伤。Gpx4 被发现铁死亡中起关键作用。作为一种高效的还原酶, Gpx4 通过谷胱甘肽(GSH)将有氧的过氧化脂质(L-OHO)转化为无毒的脂醇(L-OH), 从而抑制脂质过氧化的扩散和过氧化脂质的积累^[20-21]。此外, 细胞内 GSH 的消耗显著降低了 Gpx4 的活性, 导致脂质过氧化和细胞铁死亡。Gpx4 催化脂质过氧化还原并间接干扰 Fenton 反应^[22], Fenton 反应是维持细胞内过氧化氢(H₂O₂)含量的重要因素。高浓度的 H₂O₂ 会产生 ROS, 并迅速氧化脂肪酸(FAs)和花生四烯酸(AA)产生脂毒性物质。许多研究表明, Gpx4 的抗氧化功能是死亡的中心环节^[23]。因此, 影响 Gpx4 功能和活性可能会显著影响铁死亡的发生。

铁死亡抑制蛋白 1(FSP1), 也被称为凋亡诱导因子线粒体 2, 通过肉豆蔻酸结合基序被募集到质膜上^[24]。它是一种不依赖 Gpx4 预防铁死亡的物质。它作为一种氧化还原酶来预防铁死亡, 产生捕捉自由基的抗氧化剂, 从而抵消脂质过氧化。然而, 目前尚不清楚该系统在多大程度上与肾小管细胞中的 Gpx4 系统相关。

2.1.2 System-Xc 途径: System-Xc 是一种广泛表达于细胞膜上的氨基酸转运体, 其活性亚基为 SLC7A11。Cys 通过 System-Xc 交换进入细胞内, 促进 GSH 的合成^[25]。因此, 促进 System-Xc 的功能可抑制铁死亡。研究显示, SLC7A11 调节的半胱氨酸摄取促进 GSH 和 Gpx4 蛋白的合成, 最终抑制铁死亡^[26]。此外, 虎杖苷可以剂量依赖性地减轻 System-Xc 抑制剂诱导的细胞死亡^[27]。另一项研究表明, 下调连接蛋白 43(Cx43)可以通过恢复 SLC7A11 水平来抑制铁死亡, 从而减轻顺铂诱导的 AKI^[28]。一些药物, 如柳氮磺胺吡啶和铁死亡诱导剂 Erastin 可以通过阻断 System-Xc- 来诱发铁死亡^[29]。

2.1.3 铁代谢/脂质过氧化: 铁是人体内最重要的微量元素之一, 其动态平衡对细胞的正常生理功能非常重要^[30]。人体内吸收和红细胞降解产生的铁离子主要被氧化成 Fe³⁺ 与转铁蛋白结合, 通过 Tf 受体 1(TFR1)形成“Tf-Fe³⁺-TFR1”的复合物进入细胞内, 在细胞内的 Fe³⁺ 进一步被还原酶 STEAP3 还原为二价

铁并储存在铁池中^[31]。当细胞中二价铁过载时,将通过 Fenton 反应产生过量 ROS,进而启动铁死亡发生^[32]。而铁蛋白可以将 Fe²⁺ 转化为 Fe³⁺ 储存在铁蛋白壳中,从而减少因为铁过载所导致的铁死亡。铁蛋白可分为铁蛋白轻链 (FTL) 和铁蛋白重链 (FTH),在某些生理和病理条件下,易患铁死亡的细胞表现为 TFR 表达上调,铁蛋白(包括 FTH1 和 FTL)表达下调,表明增加铁摄取或减少铁的储存形式可导致铁死亡^[33]。研究表明涉及酰基辅酶 a 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 的脂合酶依赖性酶途径的激活在脂质过氧化中起关键作用,其可通过促进氧化的细胞膜磷脂的积累来驱动铁死亡。有学者通过使用 CRISPR/Cas9 技术,发现在铁死亡敏感的小鼠细胞中 ACSL4 对 Erastin 诱导的细胞死亡具有保护作用,认为 ACSL4 既是急性肾功能衰竭中体内调节细胞死亡方式的预测生物标志物,也是药效学标志物,从而为临床监测和诊断铁死亡介导性疾病提供了重要的研究价值^[20]。许多亲脂性抗氧化剂(如 FER-1、 β -胡萝卜素、Liproxstatin-1 和 α -生育酚)以及某些酶系统,包括超氧化物歧化酶、辅酶 Q 和 GPX,可以清除多余的 ROS 以防止组织损伤^[34]。但是目前对于铁死亡抑制剂的应用大多是动物研究,缺少临床数据,因此未来在临床上对于铁死亡相关 AKI 的防治仍需要进一步探讨。

2.2 铁死亡与 AKI 最初,细胞凋亡被认为是 AKI 的主要细胞死亡类型。然而最近的研究表明,铁死亡可能是各种类型所致 AKI 的主要死亡途径^[35],体内和体外实验表明铁死亡抑制剂对缓解肾脏损伤有效。当 FTH 基因敲除小鼠发生横纹肌溶解 (RM) 诱导的 AKI 时,病死率增加,表明 FTH 在 AKI 肾损伤中起重要作用。RM 大鼠肾细胞胞浆和线粒体中的血红素和游离铁水平以及肾组织中的脂质过氧化水平显著增加^[36]。姜黄素被发现可抑制铁死亡和有效改善 RM 导致的肾功能下降^[37]。研究表明,缺铁可通过增加催化血红素铁来加重 RM 诱导的 AKI,纠正缺铁可减少所有类型的 AKI^[38]。

IRI 所致的 AKI 相关性铁死亡是由线粒体细胞因子肝再生增强因子 (ALR) 介导的,而 ALR 与 Gpx4 系统有关。沉默 ALR 基因会降低 Gpx4 活性,并促进铁死亡^[39]。褪黑素和恩他卡朋被证实可上调 Nrf2 的核转位,导致下游 SLC7A11 的表达增加,并显著抑制氧化应激和铁死亡^[40]。最近的研究表明,右旋糖苷可以通过抑制 ACSL4 减轻铁死亡诱导的 AKI^[41]。有关研究表明,通过抑制肌醇需要酶 1 (IRE1)/c-Jun NH2 末端激酶 (JNK) 通路,可以通过抑制铁死亡来保护 IRI 所致的肾脏损伤^[42]。Michael 等发现药物抑制铁死亡可以改善严重 IRI 后的不良适应性肾脏反应和纤维化^[43]。各种研究表明,铁络合剂和其他铁蛋白抑制剂可以减轻 IRI 引起的肾脏损伤,与铁死亡相关的调节因子的失活会导致或加重 AKI。

高剂量的 FA 被广泛用于诱导动物肾脏疾病。肾脏中的高水平 FA 可严重损害细胞抗氧化系统,导致氧化还原失衡和氧化应激加剧。给予 Fer-1 可预防 AKI,减轻炎症反应,表明铁死亡是 FA 诱导的 AKI 损伤的主要途径^[44]。

Fer-1 可显著减轻败血症导致的 AKI^[45]。最近的一项研究还表明,鸢尾素可增加 GSH 水平以及改变肾组织中 Gpx4 和

ACSL4 的表达来抑制脓毒症小鼠的铁死亡和改善肾功能^[46]。褪黑素治疗已被证明通过上调 Nrf2/HO-1 途径抑制铁死亡和减轻脓毒症引起的 AKI^[47]。在庆大霉素、甘油和环孢素等药物诱导的急性肾损伤中,活性氧和过氧化氢的生成增加。同时,GSH 和血红素加氧酶 (HO-1) 等抗氧化防御机制也发生了变化。重症急性胰腺炎 (SAP) 诱导的 AKI 后,铁蓄积,脂质过氧化增加,铁死亡相关蛋白和基因上调。Liproxstatin-1 治疗可减轻 SAP 大鼠的胰腺和肾脏组织病理学损伤^[48]。

3 结论

目前研究已证实 AKI 中涉及多种形式的调控性细胞死亡,抑制其中一种细胞死亡形式可能延缓或逆转肾功能的衰竭,但这种保护作用并不全面。研究表明,对一种途径敏感的细胞可以通过另一种途径抵抗死亡,一条受调控的坏死通路可以补偿另一条途径不同的细胞死亡形式。在某些 AKI 病例中,铁死亡与坏死性凋亡这 2 条受调控的坏死途径似乎独立且平行地起作用。理想情况下,对这 2 条通路都有内源性抑制潜力的化合物,如 NEC-1,可能是最利于治疗受这 2 条途径调控的 AKI。同样,这样的策略也适用于其他实质脏器,如肝脏和肺。未来的研究将集中在坏死性凋亡和铁死亡的具体途径,每条途径之间的相互作用,以及其他形式的细胞死亡之间的内在联系。尽管许多动物实验表明靶向是有效的,但动物模型和人类是不同的,还需要更多的研究来证实这种策略在体内也是有效的。此外,坏死性凋亡与铁死亡能在多大程度上作为恢复 AKI 的治疗靶点是未来研究的重点。

参考文献

- [1] Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, et al. AKI! Now initiative: Recommendations for awareness, recognition, and management of AKI [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15 (12): 1838-1847. DOI: 10.2215/CJN.15611219.
- [2] Li M, Zhuang Q, Zhao S, et al. Development and deployment of interpretable machine-learning model for predicting in-hospital mortality in elderly patients with acute kidney disease [J]. Ren Fail, 2022, 44 (1): 1886-1896. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2142139.
- [3] 曾小娜,尹连红,许丽娜. 脓毒症性急性肾损伤发病机制 [J]. 生理科学进展, 2020, 51 (2): 122-126. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2020.02.011.
- [4] Linkermann A, Brasen JH, Darding M, et al. Two independent pathways of regulated necrosis mediate ischemia-reperfusion injury [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 (29): 12024-12029. DOI: 10.1073/pnas.1305538110.
- [5] 倪佳芸, 陆利民. 调节性细胞死亡与急性肾损伤 [J]. 生理学报, 2022, 74 (1): 4-14. DOI: 10.13294/j.aps.2022.0002.
- [6] Zhou W, Yuan J. Necroptosis in health and diseases [J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 35: 14-23. DOI: 10.1016/j.semedb.2014.07.013.
- [7] 梁馨琴. 急性肾损伤相关细胞学机制的新进展 [J]. 中国血液净化, 2017, 16 (1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2017.01.001.
- [8] Von Massenhausen A, Tonnus W, Himmerkus N, et al. Phenytoin inhibits necroptosis [J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (3): 359. DOI: 10.1038/s41419-018-0394-3.

- [9] Sun L, Wang H, Wang Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase[J]. *Cell*, 2012, 148(1-2): 213-227. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.031.
- [10] Shashaty MG, Reilly JP, Sims CA, et al. Plasma levels of receptor interacting protein Kinase-3 (RIP3), an essential mediator of necroptosis, are associated with acute kidney injury in critically ill trauma patients [J]. *Shock*, 2016, 46(2): 139-143. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000596.
- [11] Shashaty MGS, Reilly JP, Faust HE, et al. Plasma receptor interacting protein kinase-3 levels are associated with acute respiratory distress syndrome in sepsis and trauma: A cohort study[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 235. DOI: 10.1186/s13054-019-2482-x.
- [12] Linkermann A, Green DR. Necroptosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5): 455-465. DOI: 10.1056/NEJMr1310050.
- [13] Shi Y, Huang C, Zhao Y, et al. RIPK3 blockade attenuates tubulointerstitial fibrosis in a mouse model of diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10458. DOI: 10.1038/s41598-020-67054-x.
- [14] Linkermann A, Himmerkus N, Rölver L, et al. Renal tubular Fas ligand mediates fratricide in cisplatin-induced acute kidney failure[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(2): 169-178. DOI: 10.1038/ki.2010.317. Epub 2010 Sep 1.
- [15] Shi Y, Chen X, Huang C, et al. RIPK3: A new player in renal fibrosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 502. DOI: 10.3389/fcell.2020.00502.
- [16] Mulay SR, Desai J, Kumar SV, et al. Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKL-mediated necroptosis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10274. DOI: 10.1038/ncomms10274.
- [17] Desai J, Kumar SV, Mulay SR, et al. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(1): 223-229. DOI: 10.1002/eji.201545605.
- [18] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, 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.
- [19] Ni L, Yuan C, Wu X. Targeting ferroptosis in acute kidney injury[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 182. DOI: 10.1038/s41419-022-04628-9.
- [20] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: Past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
- [21] Belavgeni A, Meyer C, Stumpf J, et al. Ferroptosis and necroptosis in the kidney [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 448-462. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.03.016.
- [22] Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85-89. DOI: 10.1126/science.aaw9872.
- [23] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.
- [24] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.
- [25] Ding C, Ding X, Zheng J, et al. miR-182-5p and miR-378a-3p regulate ferroptosis in I/R-induced renal injury [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 929. DOI: 10.1038/s41419-020-03135-z.
- [26] Zhou L, Yu P, Wang TT, et al. Polydatin attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9947191. DOI: 10.1155/2022/9947191.
- [27] Yu M, Lin Z, Tian X, et al. Downregulation of Cx43 reduces cisplatin-induced acute renal injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 158: 112672. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112672.
- [28] Kang R, Zhu S, Zeh HJ, et al. BECN1 is a new driver of ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2173-2175. DOI: 10.1080/15548627.2018.1513758.
- [29] Hadzhieva M, Kirches E, Mawrin C. Review: Iron metabolism and the role of iron in neurodegenerative disorders [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(3): 240-257. DOI: 10.1111/nan.12096.
- [30] Van Swelm RPL, Wetzels JFM, Swinkels DW. 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.
- [31] Philpott CC, Patel SJ, Protchenko O. Management versus miscues in the cytosolic labile iron pool: The varied functions of iron chaperones [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(11): 118830. DOI: 10.1016/j.bbamer.2020.118830.
- [32] Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(Suppl 6): 1559-1566. DOI: 10.3945/ajcn.117.155804.
- [33] Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1): 9-17. DOI: 10.1038/nchembio.1416.
- [34] Li S, Wang R, Wang Y, et al. Ferroptosis: A new insight for treatment of acute kidney injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1065867. DOI: 10.3389/fphar.2022.1065867.
- [35] Feng Q, Yu X, Qiao Y, et al. Ferroptosis and acute kidney injury (AKI): Molecular mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Front pharmacol*, 2022, 13: 858676. DOI: 10.3389/fphar.2022.858676.
- [36] Zorova LD, Pevzner IB, Chupyrkina AA, et al. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 256: 64-70. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.06.020.
- [37] Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Palomino-Antolín A, et al. Curcumin reduces renal damage associated with rhabdomyolysis by decreasing ferroptosis-mediated cell death [J]. *FASEB J*, 2019, 33(8): 8961-8975. DOI: 10.1096/fj.201900077R.
- [38] Zhao S, Wang X, Zheng X, et al. Iron deficiency exacerbates cisplatin- or rhabdomyolysis-induced acute kidney injury through promoting iron-catalyzed oxidative damage [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 173: 81-96. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.025.
- [39] Huang LL, Liao XH, 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/jemm.14302.
- [40] Huang YB, Jiang L, Liu XQ, et al. Melatonin alleviates acute kidney injury by inhibiting NRF2/Slc7a11 axis-mediated ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4776243. DOI: 10.1155/2022/4776243.

(下转 781 页)

- (2):426-439. DOI:10.1007/s10753-018-00952-5.
- [47] Yao X, Carlson D, Sun Y, et al. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139416. DOI: 10.1371/journal.pone.0139416.
- [48] 张欣桐, 刘景卓, 李盼, 等. 线粒体自噬在脓毒症中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(10): 39-42.
- [49] 赵品, 高金鉴, 姜静, 等. 脂多糖诱导脓毒症小鼠心肌细胞及线粒体自噬[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(2): 177-181. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.007651.
- [50] Li F, Lang F, Zhang H, et al. Apigenin alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity by modulating inflammation, oxidative stress, and autophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2302896. DOI: 10.1155/2017/2302896.
- [51] Jiang X, Cai S, Jin Y, et al. Irisin attenuates oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis in the H9C2 cellular model of septic cardiomyopathy through augmenting fundc1-dependent mitophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2989974. DOI: 10.1155/2021/2989974.
- [52] Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444. DOI: 10.1038/s41419-022-04906-6.
- [53] Ahumada-Castro U, Silva-Pavez E, Lovy A, et al. MTOR-independent autophagy induced by interrupted endoplasmic reticulum-mitochondrial Ca²⁺ communication: A dead end in cancer cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(2): 358-361. DOI: 10.1080/15548627.2018.1537769.
- [54] Fedeli C, Filadi R, Rossi A, et al. PSEN2 (presenilin 2) mutants linked to familial Alzheimer disease impair autophagy by altering Ca²⁺ homeostasis[J]. *Autophagy*, 2019, 15(12): 2044-2062. DOI: 10.1080/15548627.2019.1596489.
- [55] Zhang C, Syed TW, Liu R, et al. Role of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and inflammation in cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 29. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00029.
- [56] Nakatogawa H. Autophagic degradation of the endoplasmic reticulum[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2020, 96(1): 1-9. DOI: 10.2183/pjab.96.001.
- [57] Sung HK, Chan YK, Han M, et al. Lipocalin-2 (ngal) attenuates autophagy to exacerbate cardiac apoptosis induced by myocardial ischemia[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(8): 2125-2134. DOI: 10.1002/jcp.25672.
- [58] McCormick J, Suleman N, Scarabelli TM, et al. STAT1 deficiency in the heart protects against myocardial infarction by enhancing autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(2): 386-393. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01323.x.
- [59] Tian W, Liu SY, Zhang M, et al. TRPC1 contributes to endotoxemia-induced myocardial dysfunction via mediating myocardial apoptosis and autophagy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 181: 106262. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106262.
- [60] 高路, 姚瑞, 李亚彭, 等. 溶酶体组织蛋白酶 B 增加自噬保护缺氧诱导的心脏微血管内皮细胞损伤[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(1): 53-60.
- [61] 王勇, 牛伟华, 卢成志, 等. 去肾交感神经对 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞自噬及 NLRP3 活化的影响[J]. *天津医药*, 2022, 50(8): 810-816.
- [62] Nagoor-Meeran MF, Azimullah S, Laham F, et al. α -Bisabolol protects against β -adrenergic agonist-induced myocardial infarction in rats by attenuating inflammation, lysosomal dysfunction, NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagic flux[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 965-976. DOI: 10.1039/c9fo00530g.
- [63] Nguyen H, Kuril S, Bastian D, et al. Complement C3a and C5a receptors promote GVHD by suppressing mitophagy in recipient dendritic cells[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(24): 121697. DOI: 10.1172/jci.insight.121697.
- [64] Hu R, Chen ZF, Yan J, et al. Complement C5a exacerbates acute lung injury induced through autophagy-mediated alveolar macrophage apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(7): e1330. DOI: 10.1038/cddis.2014.274.

(收稿日期: 2023-02-14)

(上接 775 页)

- [41] Liang Y, Liu Z, Qu L, et al. Inhibition of the IRE1/JNK pathway in renal tubular epithelial cells attenuates ferroptosis in acute kidney injury[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 927641. DOI: 10.3389/fphar.2022.927641.
- [42] Tao WH, Shan XS, Zhang JX, et al. Dexmedetomidine attenuates ferroptosis-mediated renal ischemia/reperfusion injury and inflammation by inhibiting ACS14 via α 2-AR[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 782466. DOI: 10.3389/fphar.2022.782466.
- [43] Balzer MS, Doke T, Yang YW, et al. Single-cell analysis highlights differences in druggable pathways underlying adaptive or fibrotic kidney regeneration[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4018. DOI: 10.1038/s41467-022-31772-9.
- [44] 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.
- [45] 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, 2022: 1193734. DOI: 10.1155/2022/1193734.
- [46] Qiongyue Z, Xin Y, Meng P, et al. Post-treatment with irisin attenuates acute kidney injury in sepsis mice through anti-ferroptosis via the SIRT1/Nrf2 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857067. DOI: 10.3389/fphar.2022.857067.
- [47] Qiu W, An S, Wang T, et al. Melatonin suppresses ferroptosis via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in the mouse model of sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109162. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109162.
- [48] Ma D, Li C, Jiang P, et al. Inhibition of ferroptosis attenuates acute kidney injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 483-492. DOI: 10.1007/s10620-020-06225-2.

(收稿日期: 2023-02-02)