

综述

铁死亡在急性肾损伤中作用及机制的研究进展

王 坚^{1,2}, 冀 伟¹, 任冰玉³, 李忠波^{1,2}, 贺 乾²

(1. 长春理工大学 生命科学技术学院, 吉林 长春, 130000;

2. 深圳职业技术大学 食品药品学院, 广东 深圳, 518000; 3. 暨南大学 药学院, 广东 广州, 510000)

摘要: 铁死亡是一种新型的调节细胞死亡的策略,其发生过程与细胞内的铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢以及多种信号通路有密切联系。铁死亡在急性肾损伤(AKI)的发病机制中起关键作用。铁死亡可能是治疗缺血再灌注损伤、肾毒性药物、横纹肌溶解综合征、脓毒症等多种原因引起的AKI的重要靶点。本文就铁死亡的调控机制及其在AKI中作用的研究进展予以综述。

关键词: 急性肾损伤; 铁死亡; 脂质过氧化; 谷胱甘肽过氧化物酶4

中图分类号: R 586.9; R 453; R 34 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)18-129-06 DOI: 10.7619/jcmp.20242761

Research progress of role and mechanism of ferroptosis in acute kidney injury

WANG Jian^{1,2}, JI Wei¹, REN Bingyu³, LI Zhongbo^{1,2}, HE Qian²

(1. College of Life Science and Technology, Changchun University of Science and Technology, Changchun, Jilin, 130000; 2. School of Food and Drug, Shenzhen Polytechnic University, Shenzhen, Guangdong, 518000; 3. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, 510000)

Abstract: Ferroptosis is a novel strategy for regulating cell death, and its occurrence is closely related to intracellular iron metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism, and various signaling pathways. Ferroptosis plays a pivotal role in the pathogenesis of acute kidney injury (AKI). Ferroptosis may serve as an important target for the treatment of AKI caused by various reasons such as ischemia-reperfusion injury, nephrotoxic drugs, rhabdomyolysis syndrome, sepsis, and so on. This paper reviewed the regulatory mechanisms of ferroptosis and its research progress in AKI.

Key words: acute kidney injury; ferroptosis; lipid peroxidation; glutathione peroxidase 4

急性肾损伤(AKI)的核心特征是肾功能迅速衰退,主要表现为肾小球滤过率显著下降,导致肌酐、尿素氮等代谢废物在体内积聚,水、电解质和酸碱平衡受到影响而发生紊乱,引起多系统并发症。研究^[1]表明,5%的住院患者和30%的危重症患者并发AKI,病死率极高。此外,AKI还会增加患者发生慢性肾功能衰竭和尿毒症的风险^[2]。AKI按其发生原因及发生机制,分为肾前性、肾性和肾后性3种类型。急性肾前性损伤主要是由肾灌注不足引起的,通常发生在低血容量状态下;肾性肾损伤可分为肾脏血管性病变及肾小球或肾小球间质病变;肾后性损伤原因为尿路梗阻,会增加肾小管内压。此外,急性尿路梗阻可导致肾血流受损和炎症,降低肾小球滤过率。结石、肿瘤、血块、前列腺肥大等多种原因都可引起急性尿路梗阻^[3]。

近年来,铁死亡已成为科研领域的热门课题。不同于已经熟知的细胞凋亡、坏死、焦亡和自噬,铁死亡的核心特征是铁积累和脂质过氧化。这种新的细胞死亡形式由脂质过氧化诱导,并展现出对铁的强烈依赖性^[4]。研究^[5-7]发现,铁死亡与多种疾病有关,包括神经退行性疾病、中风、脑出血和AKI等。靶向激活或抑制与铁死亡相对应的途径可以干预疾病的发生和进展。研究^[8]发现,铁积累诱导肾小管上皮细胞铁死亡,并参与AKI的发生。在多种动物模型中,铁死亡抑制剂均可减轻AKI^[9]。抗铁死亡药物一般具有清除自由基,尤其是脂质过氧化物自由基的特点。MISHIMA E等^[10]评估细胞色素P450在小鼠器官损伤模型中的治疗效果,结果表明脂质过氧化物自由基的增加与细胞中铁死亡的发生有关,细胞色素P450可有效去除脂质过氧化物自由基,干

扰铁死亡相关病理机制。因此推断铁死亡可能是 AKI 发生发展的关键机制之一。本文综述了铁死亡的机制及其在 AKI 中的作用。

1 铁死亡及其特征

铁死亡是一种因细胞内代谢通路紊乱而导致脂质过氧化物过度积累引起的细胞程序性死亡方式,与细胞内的铁代谢和脂质稳态密切相关。在形态学上,铁死亡与之前发现的细胞凋亡和细胞自噬等存在显著差异。铁死亡过程中不会发生细胞破裂,而是细胞中线粒体膜的密度变大,体积缩小,同时线粒体内嵴的结构消失,外膜出现破裂^[11]。但是铁死亡细胞的细胞核体积没有明显的变化,核内的染色体结构也不会消失,其病理特征也表现为胞质、胞核透明,核周间隙无扩张^[12]。铁死亡主要生化特点为谷胱甘肽过氧化物酶 4 等参与该过程酶的活性改变,活性氧和脂质过氧化产物如丙二醛含量增加等。

迄今为止还没有检测铁死亡的具体方法。根据铁死亡的特征,最常见的检测类型可分为 5 个部分:细胞活力、细胞毒性和死亡、铁水平、活性氧(ROS)、生物标志物和形态学变化。细胞计数试剂盒-8(CCK-8)是一种有效工具,用于检测细胞的活力状态;而乳酸脱氢酶(LDH)释放测定则用于分析细胞的毒性水平;细胞铁死亡使用 JC-1 荧光探针,可以迅速且灵敏地检测组织、细胞或纯化的线粒体跨膜电势差,用于早期的细胞凋亡检测;特异性荧光探针 RhoNox-1 可以很好地进入到细胞内部,适用于活细胞内 Fe^{2+} 的检测,当 RhoNox-1 与 Fe^{2+} 反应后,可以生成一种不可逆的橙色荧光产物;丙二醛(MDA)和 4-羟基壬烯醛(4-HNE)可用于评估铁死亡相关的脂质过氧化,使用 C11-BODIPY 荧光染料通过流式细胞术也可评估脂质过氧化。此外,可以测量 GSH 和 GPX4 的水平以研究铁死亡过程中抗氧化剂的抑制作用。使用蛋白质印记检测铁死亡相关生物标志物蛋白,如核呼吸因子 2(NRF2)、核受体共激活因子 4(NCOA4)、血红素加氧酶-1(HO-1)、GPX4 和重铁蛋白(FTH)等。透射电子显微镜可用于观察铁死亡过程中的线粒体结构变化。

2 铁死亡的机制

2.1 铁失调

铁稳态十分重要,缺铁或铁超载都会导致体

内代谢紊乱。铁过量时会导致细胞发生铁死亡;相反,减少体内及细胞内铁水平可抑制铁死亡。机体内铁元素以 Fe^{2+} 的方式被肠道上皮摄取,经氧化后形成的 Fe^{3+} 与转铁蛋白结合进入胞内,其中一部分在内体中被还原为 Fe^{2+} 转运到不稳定铁池中,这部分铁也是细胞发生铁死亡活性铁的来源,剩余的则储存在铁蛋白中。显然,铁蛋白在防止铁介导的氧化损伤中有重要作用^[13]。但研究^[14]表明,铁蛋白可通过产生 ROS 及核受体辅激活因子-4(NCOA4)所介导的铁自噬促进铁死亡,敲除 *Atg5*、*Atg7* 等自噬相关基因可抑制铁死亡。同样,调节 *NCOA4* 也会对疾病中的铁死亡发生影响,敲除 *NCOA4* 基因可抑制铁死亡,相反 *NCOA4* 过度表达也可引起铁死亡,但需要更深入的研究铁蛋白自噬的细胞和分子调节机制。由此看来,转铁蛋白、铁蛋白等皆可在细胞水平上调节体内铁稳态;而系统水平上,受肝脏合成的铁调素的调节,当血浆内铁满足体内需求时,铁调素分泌增加,与铁转运蛋白结合后改变其结构减少细胞内铁的流出^[15]。

2.2 脂质过氧化

脂质过氧化是铁死亡的核心过程,具体来说是自由基驱动的花生四烯酸脂氧合酶(ALOX)对细胞膜磷脂的过氧化作用。同时,铁与脂质过氧化生成的各个阶段有关,包括铁催化的脂质氧化和酯化,多不饱和脂肪酸的氧化和通过芬顿反应生成脂质 ROS^[16]。线粒体是铁在分解代谢和合成代谢途径中利用的主要细胞器,在铁代谢以及物质和能量代谢中发挥重要作用。含铁的 Fenton 反应和其他过氧化过程可以通过亚铁离子的催化,将线粒体氧化呼吸产物过氧化氢转化为羟基自由基。在电子传递链的氧化磷酸化过程中(发生在线粒体内膜上),电子从复合物中泄漏,氧气通过一系列氧化还原过程形成 ROS^[17]。此外,铁是一种强效氧化剂,能够通过 Haber-Weiss 反应催化产生大量的活性氧物质,促进细胞内脂质过氧化反应^[18]。在正常细胞内,由于铁离子的浓度保持一定的水平,脂质过氧化物处于稳态中。而当细胞内的铁离子突然增多时, Fenton 反应会大大加剧,过度生成 ROS 可引起 DNA 损伤、蛋白质变性、脂质过氧化,并可诱导细胞发生铁死亡。除了通过 Fenton 反应的非酶机制外,酶促脂质过氧化过程在铁死亡过程中也很关键。一些非血红素铁双加氧酶,包括脂氧合酶(LOX)、前列腺素合

成酶 2/环氧合酶 2 (PTGS2/COX2) 和细胞色素 P450 还原酶,通过其催化活性直接将 PUFA-PL 氧化成 PLOOH,促进铁死亡^[19]。

2.3 氨基酸代谢

胱氨酸谷氨酸转运系统(System Xc-)是一种跨膜蛋白复合物,由溶质载体家族 SLC7A11 和 SLC3A2 亚基组成。SLC7A11 亚基介导蛋白质复合物的转运蛋白活性,而 SLC3A2 充当分子伴侣来稳定 SLC7A11。正常情况下,胞外胱氨酸经 System Xc-转运进入胞内,与胞内谷氨酸以 1:1 的比例进行置换。半胱氨酸还原酶将新引入的胱氨酸转变成半胱氨酸;谷胱甘肽随后被谷氨酸-半胱氨酸连接酶和谷胱氨酸协同产生。除 System Xc-外,丙氨酸丝氨酸半胱氨酸转运蛋白 2 (ASCT2) 可以直接将胱氨酸导入胞质溶胶中,作为细胞内胱氨酸的另一个来源。GPX4 是一种抗氧化剂,通过利用谷胱甘肽将脂质过氧化物还原为脂质醇类的形式来防止铁死亡。此外,半胱氨酸摄取紊乱引起的细胞内半胱氨酸缺乏会导致抗氧化肽—谷胱甘肽的消耗,这是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸影响的。因此,也会导致 GPX4 失活,使细胞抗氧化能力降低以及过氧化物过度积累达到致死水平。GSH 的消耗也会使谷氨酸介导的铁和 ROS 的产生,并触发氧化导致细胞死亡。除了通过影响 GPX4 的激活剂 GSH 来间接调控 GPX4 的活性外,还有一些物质能够直接作用于 GPX4 并消除其活性,这些物质包括 GPX4 抑制剂、鲨烯合酶以及 HMG-CoA 还原酶等。

2.4 其他机制

电压依赖性阴离子通道(VDAC)是转运离子和代谢产物的跨膜通道,在封闭状态下,离子(但不是小分子代谢物)可以穿透 VDAC 孔隙,在开放状态下,离子和代谢物都可通过 VDAC 通道。REINA S 等^[20]在不含 VDAC1 或 VDAC3 的 HAP1 细胞中评估了触发线粒体超氧化物积累的药物(即鱼藤酮、甲萘醌和百草枯)的影响。结果表明,VDAC3 在氧化应激反应中起作用。血红素加氧酶-1(HO-1)作为细胞内铁的关键来源,其表达量的高低受到 Nrf2 的调控。这种调控机制直接影响着细胞内的铁含量,进而触发或加剧细胞的铁死亡过程。HO-1 在肿瘤细胞中表达上调,其产物可加重 erastin 诱导的脂质过氧化,导致细胞死亡^[21]。铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)最初被定义为 p53 的反应基因,发现 FSP1 显示出抑制 GPX4

基因敲除诱导的铁死亡的能力。后来研究^[22]表明,FSP1 是一种有效的铁死亡抗性因子,与典型的谷胱甘肽依赖性 GPX4 通路平行起作用,一起抑制脂质过氧化和铁死亡。FSP1 在抑制铁死亡中的主要机制体现在其作为 NADH 依赖性辅酶 Q 氧化还原酶在体外的作用,还原的辅酶 Q 则具有强大的自由基捕获能力,作为抗氧化剂有效抑制脂质过氧化物的产生。2015 年研究人员首次将 p53 与细胞铁死亡联系起来,并证明 p53 可以调节 Xc-系统中 SLC7A11 亚基的表达,从而降低 GPX4 活性^[23]。LEE H 等^[24]发现 AMPK 失活在很大程度上消除了氧化应激对铁死亡相关肾缺血再灌注的保护作用。

随着对铁离子螯合物的研究,人们发现了许多特异性的铁离子螯合物,如 Ferrostatin-1(Fer-1)、Liproxstatin-1(Lip-1)、维生素 E 等。阐明铁死亡的发生机制及其调控机制,为铁中毒相关疾病的研究提供新的思路和治疗选择,为铁中毒相关疾病的研究提供新的抑制剂具有重要意义。

3 铁死亡与不同类型的 AKI

AKI 是一种急性肾功能不全性疾病,可能由多种因素引起。最近研究^[25-26]表明,铁死亡是肾小管损伤疾病的一个有前途的治疗靶点。因此,对肾缺血再灌注(IRI)、肾毒性药物、横纹肌溶解症(RM)和脓毒症引起的 AKI 动物模型的研究提供了直接证据,证实了铁死亡与 AKI 的相关性。

3.1 缺血再灌注引起的 AKI

IRI 被定义为各种原因导致身体或器官经历短暂的血流减少或停止、血液供应恢复,然后再氧合而引起的肾组织损伤^[27]。IRI 是 IRI-AKI 的主要原因之一,IRI-AKI 的病理生理学包括线粒体功能障碍、ROS 和炎症级联反应^[28]。铁死亡可能是 IRI-AKI 的新驱动因素。花青素-3-葡萄糖苷在组织 IRI 中具有抗炎和抗氧化作用。研究人员用花青素-3-葡萄糖苷处理 IRI-AKI 小鼠后,结果显示细胞内游离铁离子水平降低,脂质 ROS、MDA 水平和 ACSL4 表达降低,而 GSH 水平和 GPX4 表达升高,有效抑制了细胞的铁死亡。最后,该研究得出结论,花青素-3-葡萄糖苷可以通过激活 AMPK 通路降低细胞的铁死亡,对 IRI-AKI 的治疗具有重要价值^[29]。目前,人们认为 GPX4 是铁死亡的关键调节因子。SUN X L 等^[30]发现 TRIM21 可以通过介导 GPX4 的泛素化降解来增加细胞的铁死

亡。TRIM21 在小鼠 I/R 肾组织中的表达上调,但当 TRIM21 缺失时可有效缓解 IRI-AKI 改善肾功能和器官损伤。在 IRI 诱导的小鼠中,给予铁抑素可减轻功能和器官损伤。在体外培养的肾小管上皮细胞中,应用铁死亡抑制剂可以保护细胞免受低氧损伤^[31]。由此推测,铁死亡在 IRI 中发挥重要作用。

3.2 药物引起的 AKI

肾毒性药物是临床上导致 AKI 重要的原因之一,现已广泛用于 AKI 研究。顺铂是治疗许多肿瘤的重要化疗药物,但其临床应用受到严重不良反应的限制,尤其是顺铂诱导的急性肾损伤(CP-AKI)。研究者建立了顺铂诱导的体外肾小管上皮细胞毒性模型和体内大鼠急性肾功能衰竭模型,顺铂诱导的肾小管上皮细胞培养基中释放的博莱霉素,其铁含量显著增加,可催化自由基反应。然而,在去铁胺等铁螯合剂的共同培养下,通过测定乳酸脱氢酶释放,发现顺铂诱导的细胞毒性显著减少。顺铂组大鼠肾脏博莱霉素铁含量也显著升高。同样,给大鼠使用去铁胺对顺铂诱导的急性肾功能衰竭具有明显的功能和组织学保护,表明铁在肾毒性模型中通过羟基自由基介导组织损伤起关键作用。铁蛋白在铁代谢中占据着至关重要的地位,在近端肾小管中,当 FTH 被敲除后,小鼠在顺铂给药后相较于对照组展现出了更为严重的肾损伤,这一发现凸显了 FTH 在 AKI 中的关键保护作用。WANG S 等^[32]研究发现,薯蓣皂苷显著抑制 AKI 大鼠肾脏中的活性氧和丙二醛水平,增加谷胱甘肽和过氧化氢酶的含量。此外,薯蓣皂苷显著降低了大鼠肾脏和人肾小管上皮细胞中凋亡细胞的数量和促凋亡蛋白的表达。相反,薯蓣皂苷处理后体内和体外抗铁死亡的蛋白水平(包括 GPX4 和 FSP1)显著升高。从机制上讲,薯蓣皂苷促进 Nr2f2 进入细胞核,调节下游 HO-1 的表达,减少肾脏的氧化损伤、细胞凋亡和铁死亡,对 CP-AKI 起到保护作用。CP-AKI 由铁死亡和线粒体功能障碍介导。在体内和体外使用 84-B10 处理逆转了关键铁死亡抑制因子的脂质过氧化物积累和下调。84-B10 不仅能抑制顺铂诱导的线粒体损伤和线粒体活性氧(mtROS)的产生,恢复超氧化物歧化酶(SODs)活性,还能拮抗铁蛋白酶,显示出预防和治疗 CP-AKI 的潜力^[33]。顺铂诱导可导致线粒体损伤、铁离子增多、ROS 增殖、膜脂质过氧化,给予 Fer-1 治疗可有效抑制铁死亡, BNIP3 和 PINK1-PARK2 介导

的线粒体自噬通过 ROS/HO-1/GPX4 通路防止顺铂诱导的肾小管上皮细胞铁死亡。

叶酸诱导的 AKI(FA-AKI)的特征包括抗氧化系统破坏和间质纤维化,最终导致肾小管损伤。在叶酸诱导的 AKI 小鼠模型中存在脂质过氧化和 GSH 降低,此表现为铁死亡的典型特征。此外,在 FA-AKI 小鼠模型中使用 Fer-1 可以有效保护肾功能,减少氧化应激、间质纤维化和肾小管细胞死亡。HU M Y 等^[34]腹腔注射 ruscogenin 治疗 FA-AKI 小鼠,在叶酸诱导的 AKI 组织中,Rev-erb α/β 的表达在蛋白和 mRNA 水平上升高,而 Slc7a11 和 HO-1 的水平受到抑制。这表明叶酸可能通过诱导 Rev-erb α/β 的高表达来抑制 Slc7a11 和 HO-1 转录。用 ruscogenin 处理后,叶酸诱导的 Rev-erb α/β 表达受到抑制,导致其细胞内 Rev-erb α/β 含量的恢复。同时, Slc7a11 和 HO-1 蛋白表达恢复,表明抑制状态解除。结果表明, ruscogenin 可通过抑制 Rev-erb α/β 来增加 Slc7a11 和 HO-1 的水平,从而抑制叶酸诱导的肾组织细胞铁死亡的发生,并防止病理条件下 AKI 的发生。

3.3 横纹肌溶解引起的 AKI

横纹肌溶解综合征(RM)是因肌细胞产生毒性物质而导致肾损害的一种疾病,通常表现为骨骼肌损伤。RM 可由多种因素诱发,如剧烈运动、创伤性损伤、长期缺血或遗传缺陷。AKI 是 RM 的常见并发症,可显著增加患者病死率^[35]。在横纹肌溶解过程中,肌红蛋白从肌肉细胞中释放出来,随后被肾小管上皮吸收,并引发氧化应激、炎症和细胞死亡,导致 AKI^[36-37]。研究人员深入研究大鼠 RM 诱导的 AKI(RM-AKI)发现,细胞质中血红蛋白和游离铁水平以及脂质过氧化物水平显著增加^[38]。这证实了铁死亡会参与 RM-AKI 的过程。此外,缺铁小鼠模型通过增加催化血红蛋白铁来减少 RM-AKI 的发展,证明缺铁可能会减少 AKI 的发展^[39]。诱导小鼠横纹肌溶解增加血清肌酐水平、内皮损伤、炎症趋化因子和细胞因子表达,改变氧化还原平衡和肾小管细胞死亡。在横纹肌溶解诱导之前或之后开始用姜黄素治疗可改善所有这些病理和分子改变。在培养的肾小管上皮细胞中,肌红蛋白可引起铁死亡敏感性细胞的凋亡,且这种凋亡可被姜黄素所抑制。体外实验显示,姜黄素可减轻肌红蛋白所致的炎症反应及氧化应激,其机制可能与 TLR4/NF- κ B 信号通

路及活化血红素氧化酶 1 有关。Fer-1 也能够抑制该蛋白质引起的 AKI, 这一发现揭示了铁死亡在这一过程中的关键作用。研究人员通过模拟横纹肌溶解诱导的体外铁死亡模型, 证明 Fer-1 可以有效抑制由羟基喹啉和硫酸亚铁铵引发的细胞死亡^[40]。铁死亡是引起横纹肌溶解诱导 AKI 的重要机制之一。

3.4 脓毒症引起的 AKI

脓毒症是由感染引起的免疫反应失调, 可导致多器官功能障碍。脓毒症所致急性肾损伤 (SA-AKI) 是脓毒症的常见并发症。研究^[41-42]表明, 在 SA-AKI 中发现肾小管细胞坏死、凋亡和自噬。近年来的研究揭示了铁死亡在 SA-AKI 中的作用, 敲除 *GPX4* 基因可使小鼠 AKI 的发生率显著增加, 清除其体内脂质过氧化物可提高约 35% 的发生率。使用 MCTR1 上调 SA-AKI 小鼠肾脏中 *Nrf2* 的表达, 可有效抑制脓毒症小鼠铁死亡和 AKI 的发生^[43], 使用 Fer-1 也可显著减轻 SA-AKI^[44]。另外, 使用铁螯合剂也可减轻 Erastin 和 RSL3 诱导的近端肾小管上皮细胞的氧化应激和死亡。除此之外, 由于脂质过氧化会导致血管强烈收缩和氧化损伤, 也会引起 AKI 的发生^[45]。阳离子转运调节因子蛋白 1 (CHAC1) 可通过增强脂多糖诱导的氧化应激来促进 HK-2 细胞的铁死亡。CHAC1 的下调抵消了脂多糖诱导的活性氧水平和丙二醛浓度, 同时恢复了脂多糖诱导的谷胱甘肽浓度。当沉默 CHAC1 时, 细胞中 *GPX4* 蛋白水平升高, 而 *ACSL4* 和铁蛋白水平降低, 从而抑制铁死亡。铁死亡在 SA-AKI 的发生中也起着重要的作用, 通过抑制铁死亡的发生可有效提高 SA-AKI 动物模型的治疗效果。

4 总结和展望

AKI 是一种常见的临床肾脏疾病, 可由多种病因引起, 如缺血再灌注损伤、肾毒性药物、横纹肌溶解综合征、脓毒症等。铁死亡与不同类型 AKI 的发展密切相关, 目前已有多种靶向铁死亡的小分子化合物显示出其预防和治疗 AKI 的能力。然而, 抑制 AKI 中铁死亡的已知药物的药理机制、毒性、副作用和安全剂量仍有待在临床试验中进一步阐明。

参考文献

- [1] CHAWLA L S, BELLOMO R, *et al.* Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(4): 241-257.
- [2] MEHTA R L, CERDÀ J, BURDMANN E A, *et al.* International society of nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology[J]. *Lancet*, 2015, 385(9987): 2616-2643.
- [3] BASILE D P, ANDERSON M D, SUTTON T A. Pathophysiology of acute kidney injury[J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(2): 1303-1353.
- [4] 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.
- [5] GUO J, TUO Q Z, LEI P. Iron, ferroptosis, and ischemic stroke[J]. *J Neurochem*, 2023, 165(4): 487-520.
- [6] WAN J R, REN H L, WANG J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(2): 93-95.
- [7] LINKERMANN A, SKOUTA R, HIMMERKUS N, *et al.* Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(47): 16836-16841.
- [8] FENG Q, YU X Y, QIAO Y J, *et al.* Ferroptosis and acute kidney injury (AKI): molecular mechanisms and therapeutic potentials[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 858676.
- [9] ZHANG J S, WANG B Q, YUAN S Z, *et al.* The role of ferroptosis in acute kidney injury[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 951275.
- [10] MISHIMA E, SATO E, ITO J, *et al.* Drugs repurposed as anti-ferroptosis agents suppress organ damage, including AKI, by functioning as lipid peroxyl radical scavengers[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 31(2): 280-296.
- [11] WANG H, LIU C, ZHAO Y X, *et al.* Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(1): 151058.
- [12] MIYAKE S, MURAI S, KAKUTA S, *et al.* Identification of the hallmarks of necroptosis and ferroptosis by transmission electron microscopy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(3): 839-844.
- [13] CHEN X, LI J B, KANG R, *et al.* Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [14] MOU Y, WANG J, WU J, *et al.* Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 34.
- [15] LEI P X, BAI T, SUN Y L. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.
- [16] 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.
- [17] LYAMZAEV K G, PANTELEEVA A A, SIMONYAN R A, *et al.*

- Mitochondrial lipid peroxidation is responsible for ferroptosis[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 611.
- [18] FILIPOVIC M R, KOPPENOL W H. The Haber-Weiss reaction - The latest revival [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145: 221 - 222.
- [19] 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.
- [20] REINA S, NIBALI S C, TOMMASELLO M F, *et al.* Voltage Dependent Anion selective Channel 3 (VDAC3) protects mitochondria from oxidative stress [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Bioenerg*, 2022, 1863: 148718.
- [21] ADEDOYIN O, BODDU R, TRAYLOR A, *et al.* Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2018, 314(5): F702 - F714.
- [22] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, *et al.* The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688 - 692.
- [23] JIANG L, KON N, LI T Y, *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57 - 62.
- [24] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y, *et al.* Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225 - 234.
- [25] VON MÄSSENHAUSEN A, ZAMORA GONZALEZ N, MAREMONTI F, *et al.* Dexamethasone sensitizes to ferroptosis by glucocorticoid receptor-induced dipeptidase-1 expression and glutathione depletion [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(5): eab18920.
- [26] CARNEY E F. Ferroptotic stress promotes the AKI to CKD transition[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(10): 633.
- [27] SHARFUDDIN A A, MOLTORIS B A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(4): 189 - 200.
- [28] JANG H R, RABB H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury[J]. *Clin Immunol*, 2009, 130(1): 41 - 50.
- [29] DU Y W, EI 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.
- [30] SUN X L, HUANG N, LI P, *et al.* TRIM21 ubiquitylates GPX4 and promotes ferroptosis to aggravate ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Life Sci*, 2023, 321: 121608.
- [31] BUCALOIU I D, KIRCHNER H L, NORFOLK E R, *et al.* Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(5): 477 - 485.
- [32] WANG S, ZHENG Y C, JIN S Z, *et al.* Dioscin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by reducing ferroptosis and apoptosis through activating Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2443.
- [33] FAN J J, XU X Y, LI Y T, *et al.* A novel 3-phenylglutaric acid derivative (84-B10) alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting mitochondrial oxidative stress-mediated ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 194: 84 - 98.
- [34] HU M Y, AN S B. Ruscogenin prevents folic acid-induced acute kidney damage by inhibiting rev-erb α/β -mediated ferroptosis [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 8066126.
- [35] ZUTT R, VAN DER KOOIJ A J, LINTHORST G E, *et al.* Rhabdomyolysis: review of the literature [J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(8): 651 - 659.
- [36] PANIZO N, RUBIO-NAVARRO A, AMARO-VILLALOBOS J M, *et al.* Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(5): 520 - 532.
- [37] HOMSI E, JANINO P, DE FARIA J B. Role of caspases on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(8): 1385 - 1392.
- [38] ZOROVA L D, PEVZNER I B, CHUPYRKINA A A, *et al.* The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 256: 64 - 70.
- [39] ZHAO S F, WANG X Q, ZHENG X Q, *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.
- [40] SKOUTA R, DIXON S J, WANG J, *et al.* Ferrostatis inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(12): 4551 - 4556.
- [41] ISHIKAWA K, MAY C N, GOBE G, *et al.* Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 165: 18 - 27.
- [42] JACOBS R, HONORE P M, JOANNES-BOYAU O, *et al.* Septic acute kidney injury: the culprit is inflammatory apoptosis rather than ischemic necrosis [J]. *Blood Purif*, 2011, 32(4): 262 - 265.
- [43] XIAO J, YANG Q, ZHANG Y A, *et al.* Maresin conjugates in tissue regeneration-1 suppresses ferroptosis in septic acute kidney injury [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 221.
- [44] YAO W F, LIAO H F, PANG M Y, *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.
- [45] MATA-MIRANDA M M, BERNAL-BARQUERO C E, MARTINEZ-CUAZITL A, *et al.* Nephroprotective effect of embryonic stem cells reducing lipid peroxidation in kidney injury induced by cisplatin [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5420624.