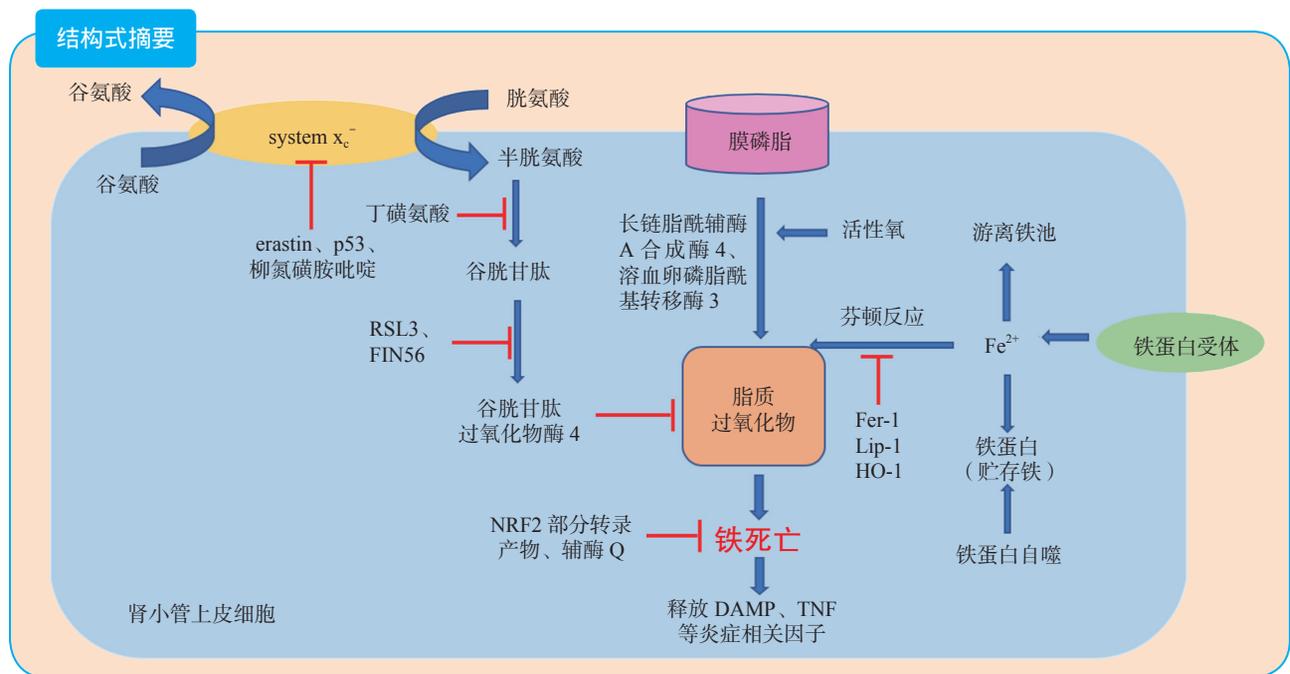


急性肾损伤过程中铁死亡的研究进展

乔予希 王博 薛武军 丁晨光



【摘要】 器官捐献和肾移植手术过程中常伴有急性肾损伤 (AKI)，导致病死率升高、住院时间延长和住院费用显著增多。近年来，研究表明铁死亡与 AKI 密切相关，但确切的分子生物学机制尚未阐明，需要更加深入的研究。本文从铁死亡相关生物学标志物和生物学反应两方面，综述铁死亡在 AKI 中的作用，为防治 AKI 寻找新的可能方向。

【关键词】 铁死亡；急性肾损伤；缺血-再灌注损伤；谷胱甘肽过氧化物酶 4；活性氧；脂质过氧化物；坏死性凋亡；自噬；炎症反应

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 06-0004-06

Advancement of research on ferroptosis in acute kidney injury Qiao Yuxi*, Wang Bo, Xue Wujun, Ding Chenguang. *Department of Renal Transplantation, Nephropathy Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Ding Chenguang, Email: doctor_ding@xjtu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.06.004

基金项目: 国家自然科学基金 (81670681、81760137、81870514、81970668、81970670)；中央高校基本科研业务 (xjj2018091)；西安交通大学第一附属医院临床研究课题 (XJTU1AF-CRF-2019-008)；中国器官移植发展基金会“菁英计划” (2019YJH04)

作者单位: 710061 西安交通大学第一附属医院肾脏病医院肾移植科 (乔予希、薛武军、丁晨光)；西安交通大学器官移植研究所 (王博、薛武军、丁晨光)；澳大利亚莫纳什大学材料科学与工程系 (王博)，医学中心肾病学系 (王博)

作者简介: 乔予希，女，1995年生，硕士，研究方向为肾移植、肾脏缺血-再灌注损伤，Email: qiaoyuxi123@stu.xjtu.edu.cn

通信作者: 丁晨光，男，1982年生，博士，副主任医师，副教授，研究方向为器官移植、肾脏缺血-再灌注损伤、移植免疫，Email: doctor_ding@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Acute kidney injury (AKI) is often associated with organ donation and renal transplantation, which leads to an increase of fatality rate, hospitalization time and hospitalization costs. In recent years, studies have shown that ferroptosis is closely related to AKI, but the exact molecular biological mechanism has not been clarified, which need more research. In this article, the role of ferroptosis in AKI was reviewed from the aspects of ferroptosis related biomarkers and biological reactions, in order to find a new possible direction for the prevention and treatment of AKI.

【Key words】 Ferroptosis; Acute kidney injury; Ischemia-reperfusion injury; Glutathione peroxidase 4; Reactive oxygen species; Lipid peroxides; Necrotizing apoptosis; Autophagy; Inflammatory response

2015年1月1日,我国进入公民逝世后器官捐献时代,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)已成为肾移植和器官捐献关注的热点问题之一。外科手术、缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)、脓毒症、肾毒性药物等是AKI发生的主要原因^[1]。尽管由AKI直接导致的死亡目前仍有争议,但与其相关的高病死率、高昂的医疗费用以及后期进展为慢性肾脏病的可能性,使其成为全球性的健康问题^[2]。IRI是导致AKI的最主要原因^[3],缺血所致的低氧过程与再灌注诱导的免疫应答反应激活共同成为肾组织损伤的诱因^[4],而IRI不可避免地存在于器官捐献及肾移植等过程中,成为影响器官功能和移植成功的关键因素,目前仍然缺乏有效的改进方案^[5]。

2012年, Dixon等^[5]在高通量筛选铁死亡诱导剂(erastin和RSL3)的过程中发现了铁死亡这一新的细胞死亡类型。铁死亡是一种以铁离子过载、毒性脂质过氧化物积累为主要特征的细胞死亡方式。其形态学不同于细胞凋亡、坏死和自噬,表现为胞膜破裂,无染色质凝聚,线粒体膜密度增加、体积减小、嵴缩小或消失^[6]。已发现铁死亡对多种病理过程都有重要影响,包括神经退行性疾病(如帕金森病、阿尔兹海默症等)、肿瘤、卒中、IRI、颅内出血及脑外伤等。目前已有多项实验证实了铁死亡与AKI的潜在联系。Linkermann等^[7]研究发现体外分离的肾小管细胞对铁死亡具有高敏感性,并提出在肾小管死亡相关疾病中,铁死亡有望成为有效的治疗靶点。Scindia等^[8]研究阐述了AKI与铁代谢的关联。Tonnus等^[9]提出,铁死亡可能是多种缺血性损伤模型的主要驱动因子。

本文针对铁死亡在AKI中的作用及进展进行阐述,探讨铁死亡发生的重要环节,加深对AKI认识,利用铁死亡相关的调控为临床治疗提供思路。

1 AKI过程中铁死亡相关生物学标志物

1.1 谷胱甘肽过氧化物酶4

谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)4是体内唯一可以将定位于生物膜上的脂质过氧化物还原为相应醇类的酶^[10],其氧化还原反应需要与谷胱甘肽(glutathione, GSH)协同进行。该过程对维持机体正常新陈代谢、阻止多种器官和组织(包括脑、皮肤、内皮细胞)的损伤具有重要作用。GSH在体内主要由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸在谷氨酸-半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase, GCL)和谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSS)催化下合成。GPX4或GSH的缺失都将降低细胞抗氧化能力,导致过量脂质过氧化物的积累,诱发铁死亡。Yang等^[11]研究证实铁死亡诱导剂RSL3即是通过靶向结合GPX4,抑制其活性而发挥作用的,敲低GPX4可观察到细胞内脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)的表达水平上调并诱发铁死亡;Friedmann等^[12]在GPX4敲除的小鼠模型中观察到了典型的AKI及早期高病死率。Shimada等^[13]发现,FIN56作为铁死亡诱导剂,通过干扰GPX4蛋白转录后翻译的过程下调其表达水平,促进铁死亡。丁磺氨酸(butyl sulfoxnate, BSO)作为另一种铁死亡诱导剂,可通过抑制GCL活性,减少GSH合成而发挥功能^[14]。Hu等^[15]研究发现,维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)可通过作用于GPX4的启动子,上调其表达从而减轻顺铂诱导的AKI,有效保护肾功能。

1.2 system x_c^-

system x_c^- 是一种存在于胞膜的氨基酸逆向转运蛋白,由SLC7A11和SLC3A2异二聚体构成,可按1:1的比例将谷氨酸转运出细胞的同时将胱氨酸转运进入胞内^[16],胱氨酸在胞内转化为半胱氨酸,成为GSH的合成底物。GSH进一步与GPX4协同发挥

抗氧化效应,维持细胞氧化还原平衡。因此 system x_c^- 的失活或表达异常会影响细胞处理 ROS 的能力。有研究发现,体外培养的细胞中,若血清中氨基酸总量(尤其是胱氨酸)缺乏,会引起细胞快速死亡,后来证实这种细胞死亡类型正是铁死亡^[14]。早期的研究证实,system x_c^- 大量存在于肾小管细胞刷状缘膜处(解剖学上肾脏主要进行氨基酸转运的部位)^[17],抑制 system x_c^- 或缺血状态会导致氨基酸供应缺乏,胞内 GSH 水平下降,影响细胞抗氧化能力从而诱发铁死亡,引起肾小管损伤。erastin 是一类在实验中被广泛应用的铁死亡诱导剂,其通过直接抑制 system x_c^- 发挥作用;而 β -巯基乙醇(β -mercaptoethanol, β -ME)、转硫作用等增加胞内(半)胱氨酸的过程可挽救 erastin 诱导的铁死亡。此外柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SAS)、索拉非尼被证实均通过相同的途径诱发铁死亡^[18]。在小鼠肾脏近端小管 p53 敲除的模型中,与野生型小鼠相比,p53 敲除的小鼠对缺血和顺铂诱导的 AKI 有更强的耐受力,这可能是消除了 p53 对 SLC7A11 功能的抑制所致^[19]。利用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 干扰 p53 的表达,同样可以观察到对 AKI 的保护效应^[20]。

1.3 铁离子

生理状况下,机体通过消化道摄取的铁大多数以铁离子(ferri ion, Fe^{3+})与转铁蛋白结合的形式存在,通过细胞膜上的转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR) 1 进入细胞并被还原为亚铁离子(ferrous ion, Fe^{2+})。一部分 Fe^{3+} 进入铁池,另一部分储存在铁蛋白内^[21]。若细胞 Fe^{2+} 过载, Fe^{2+} 可通过芬顿反应产生大量可与脂质反应的 ROS,导致脂质过氧化物堆积,诱发铁死亡。铁蛋白是由轻链(ferritin light chain, FTL)和重链(ferritin heavy chain, FTH) 1 构成的复合物。在一些对铁死亡敏感的细胞中观察到了 TFR1 表达上调和铁蛋白(包括 FTH1 和 FTL)表达下调,这表明增加铁摄取或减少储存形式的铁均可诱发铁死亡^[22]。

有研究发现,通过 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)抑制铁反应元件结合蛋白(iron response element binding protein, IREB) 2 的表达,可以显著增加铁代谢相关基因(FTH1、FTL)表达,对 erastin 诱导的铁死亡有显著的缓解效应;而敲除 FTH1 的小鼠相比野生型小鼠表现出肾损伤更严重及病死率更高^[23]。铁螯合剂[如去铁草酰胺(desferrioxamine,

DFO)]则是通过与 Fe^{3+} 结合,降低铁载量来抑制铁死亡。Cloonan 等^[24]研究发现,DFO 的应用可以有效缓解小鼠肝脏 IRI,而铁的过载则会加速肝损伤。横纹肌溶解是由于直接或间接的肌肉损伤造成的肌肉组织分解,其分解产物(如肌红蛋白等)可通过血液循环进入肾脏,引起 AKI^[25]。储存在肌红蛋白中的铁以亚铁血红素形式存在,其释放引起的铁死亡,可能是造成肾小管细胞损害的重要原因之一^[26]。

1.4 活性氧和脂质过氧化物

病理状态下,细胞可通过多种途径产生大量 ROS,ROS 可与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)反应形成毒性脂质过氧化物,诱发铁死亡^[27]。erastin 作为铁死亡诱导剂,还可通过作用于线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC) 2 和 VDAC3,影响线粒体功能,产生大量 ROS^[28]。定位于胞膜上的由 PUFA 形成的过氧化物是引起铁死亡的主要类型^[29],花生四烯酸和甘二碳四烯酸等在长链脂酰辅酶 A 合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSL) 4 和溶血卵磷脂酰基转移酶(lysophosphatidylcholine acyltransferase, LPCAT) 3 的参与下形成氧化底物。氧化途径主要有两种:(1)酶催化作用,在脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)或环氧合酶(cyclooxygenase, COX)的催化下形成;(2)脂质自氧化作用,主要通过依赖于 Fe^{2+} 的芬顿反应形成^[30]。Dixon 等^[31]研究发现,对脂质代谢关键酶 ACSL4 和(或) LPCAT3 的调节可以限制膜定位的脂质过氧化物形成,增强细胞对铁死亡的敏感性;小鼠和人细胞中 ACSL4 的缺失均对 erastin 和 RSL3 诱导的铁死亡有保护作用^[32]。在肾移植术后 IRI 所致的肾小管损伤的病理标本中,也观察到了 ACSL4 表达增加^[33]。亲脂性抗氧化剂如 lipoxstain-1 (Lip-1) 被证实可抑制铁离子依赖的脂质过氧化过程及铁死亡^[34]。维生素 E 也是一类可抑制体内 LOX 活性实现其抗氧化功能并减轻铁死亡的物质^[35]。ferrostatin-1 (Fer-1) 作为铁死亡抑制剂,在小鼠肝脏、肾脏、脑、心脏都被证实了其可通过抑制氧化损伤实现保护作用,且能减轻草酸盐结晶导致的 AKI^[36]。

2 AKI 过程中铁死亡相关的生物学反应

2.1 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种以依赖于受体相互作用蛋白

激酶 (receptor interacting protein kinase, RIPK) 3 及混合系列蛋白激酶样结构域 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 为主要特征的调节性细胞死亡^[37]。Müller 等^[38]发现, 对 MLKL 敲除的小鼠进行肾脏 IRI 实验时, 抑制坏死性凋亡对肾小管仅有轻度保护作用, 同时有 ACSL4 表达的上调和铁死亡比例升高; 而使用铁死亡抑制剂时, 同样检测到了肾小管细胞对坏死性凋亡的高敏感性, 这可能提示坏死性凋亡与铁死亡存在某种程度上的“选择性”。坏死性凋亡抑制剂 necrostatin-1 (Nec-1) 在 IRI 和顺铂诱导的 AKI 小鼠模型中, 对肾脏的保护是通过抑制坏死性凋亡和铁死亡的双重作用^[12]。

2.2 自噬

自噬是细胞对自身胞质蛋白或细胞器包裹形成自噬小泡, 与溶酶体融合并对包含物进行降解的生物过程。缺血、毒性损伤、炎症等都会影响细胞自噬, 自噬功能受损则会加速细胞死亡^[39]。在 erastin 和 RSL3 诱导的铁死亡模型中, 观察到了自噬溶酶体的积累及自噬相关基因 (ATG3、ATG5、BECN1 等) 的表达。Hou 等^[40]证实, 自噬主要通过核受体辅激活蛋白 (nuclear receptor coactivator, NCOA) 4、TFR1、铁蛋白自噬等过程影响铁代谢过程, 从而调控铁死亡。BECN1 可通过形成 BECN1-SLC7A11 复合体, 抑制 system x_c^- 的功能, 在 erastin 和 RSL3 的作用下诱导铁死亡^[41]。

2.3 炎症反应

铁死亡过程由于胞膜渗透性增加、破裂, 释放内容物包括损伤相关分子模式 (damage associated molecule pattern, DAMP) 从而引起炎症反应、激活天然免疫反应过程, 但具体机制目前并不完全明确。Proneth 等^[42]实验发现, 在草酸盐结晶和 GPX4 缺失诱导的小鼠 AKI 模型中, 观察到铁死亡组织中存在坏死性炎症现象, 包括三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 等 DAMP 的释放、巨噬细胞的激活、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein, MCP) -1 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 等促炎因子表达显著上调。此炎症过程不仅受到 LOX 和前列腺素内过氧化合酶 (prostaglandin endoperoxide synthase, PTGS) 2 等脂质代谢相关基因的调节, 促炎因子的释放也可以被 Fer-1 有效抑制。Linkermann 等^[37]研究证实, 由巨噬细胞等释放的促炎因子 TNF- α , 对 GPX4 的稳定性有不利影响。

Li 等^[43]在小鼠冠状动脉结扎诱导的心脏 IRI 模型中, 观察到 Fer-1 显著降低了心肌组织中性粒细胞在血管内皮细胞的募集及黏附, 减少心肌梗死面积。并证实 Fer-1 是通过减少铁死亡细胞 DAMP 的释放, 从而抑制 TLR4/Trif/type I IFN 通路的激活, 改善内皮细胞的炎症反应及 IRI。

2.4 其他代谢通路

泛链接蛋白 (pannexin, Panx) 1 是一种通道蛋白, 可以释放 ATP 作为 DAMP 通过 MAPK/ERK 通路和 (或) 调节 NCOA4 介导的铁蛋白自噬和血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO) -1 引起细胞铁死亡^[44]。Panx 1 的抑制实验证实 Panx 1 可以减轻小鼠肾脏 IRI 导致的肾小管细胞铁死亡。HO-1 是一种可以将亚铁血红素降解为无毒产物的具有抗氧化效应的酶, 在顺铂、IRI 等所致的 AKI 动物模型中, HO-1 作为保护性因子, 可以减轻氧化损伤、炎症反应及细胞损伤^[45]。

核因子 E2 相关因子 (nuclear factor E2-related factor, NRF) 2 被认为是细胞内具有抗氧化效应的重要转录因子, 通过与其下游的多个靶点实现对氧化还原平衡的调控。这些靶点中包括许多对铁死亡有调节效应的基因, 如 GPX4、system x_c^- 、FTL、FTH1、HO-1、SLC40A1 等^[46]。NRF2 激动剂如萝卜硫素 (sulforaphane)、富马酸二甲酯 (dimethyl fumarate, DMF) 等对铁死亡引起的缺血性细胞损伤、神经退行性疾病均有保护作用^[47]。

通过甲羟戊酸途径产生的辅酶 Q (coenzyme Q, CoQ) 不仅是细胞内抗氧化物质, 也是铁死亡的有效抑制剂。FIN56 通过调节角鲨烯合酶的活性耗竭 CoQ, 导致致死性脂质过氧化物的积累, 诱发细胞铁死亡。他汀类药物也可通过抑制甲羟戊酸途径的 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMG CoA) 还原酶, 耗竭 CoQ, 增强细胞对铁死亡的敏感性^[31]。

3 小结与展望

AKI 一直是临床中不容忽视的问题, 但目前其防治仍缺乏有效的措施。而在 AKI 发生后再进行恢复性治疗的效果不理想, 因此, 在可能的条件下进行干预、防止 AKI 的发生对保护肾功能及生命维持具有重要意义。通过总结 AKI 与铁死亡间的关联发现, 虽然通过调控铁死亡在某些 AKI 中具有肾脏保护作用, 但仍存在一些亟待解决的问题: Fe^{3+} 和脂质过氧化物

的积累最终触发铁死亡的机制仍未明确；在 AKI 中，多种细胞死亡方式共存的情况下铁死亡具体参与的程度，以及不同因素又对其是否有影响等。这些问题需要我们更进一步的研究，为 AKI 及相关疾病的理解 and 治疗提供思考。

参考文献：

- [1] ZUK A, BONVENTRE JV. Acute kidney injury[J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67:293-307. DOI: 10.1146/annurev-med-050214-013407.
- [2] MEHTA RL, CERDÁ J, BURDMANN EA, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
- [3] LINKERMANN A, CHEN G, DONG G, et al. Regulated cell death in AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(12):2689-2701. DOI: 10.1681/ASN.2014030262.
- [4] PASPARAKIS M, VANDENABEELE P. Necroptosis and its role in inflammation[J]. *Nature*, 2015, 517(7534):311-320. DOI: 10.1038/nature14191.
- [5] 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.
- [6] CONRAD M, ANGELI JP, VANDENABEELE P, et al. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(5):348-366. DOI: 10.1038/nrd.2015.6.
- [7] LINKERMANN A, BRÄSEN JH, DARDING M, et al. Two independent pathways of regulated necrosis mediate ischemia-reperfusion injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(29):12024-12029. DOI: 10.1073/pnas.1305538110.
- [8] SCINDIA Y, DEY P, THIRUNAGARI A, et al. Hepcidin mitigates renal ischemia-reperfusion injury by modulating systemic iron homeostasis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(11):2800-2814. DOI: 10.1681/ASN.2014101037.
- [9] TONNUS W, LINKERMANN A. The in vivo evidence for regulated necrosis[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):128-149. DOI: 10.1111/imr.12551.
- [10] BRIGELIUS-FLOHÉ R, MAIORINO M. Glutathione peroxidases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5):3289-3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
- [11] YANG WS, SRIRAMARATNAM R, WELSCH ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):317-331. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [12] FRIEDMANN ANGELI JP, 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.
- [13] SHIMADA K, SKOUTA R, KAPLAN A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7):497-503. DOI: 10.1038/nchembio.2079.
- [14] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2):298-308. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011.
- [15] HU Z, ZHANG H, YI B, et al. VDR activation attenuate cisplatin induced AKI by inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):73. DOI: 10.1038/s41419-020-2256-z.
- [16] BRIDGES RJ, NATALE NR, PATEL SA. System x_c^- cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1):20-34. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x.
- [17] BURDO J, DARGUSCH R, SCHUBERT D. Distribution of the cystine/glutamate antiporter system x_c^- in the brain, kidney, and duodenum[J]. *J Histochem Cytochem*, 2006, 54(5):549-557.
- [18] SKOUTA R, DIXON SJ, WANG J, et al. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(12):4551-4556. DOI: 10.1021/ja411006a.
- [19] ZHANG D, LIU Y, WEI Q, et al. Tubular p53 regulates multiple genes to mediate AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10):2278-2289. DOI: 10.1681/ASN.2013080902.
- [20] MOLITORIS BA, DAGHER PC, SANDOVAL RM, et al. siRNA targeted to p53 attenuates ischemic and cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8):1754-1764. DOI: 10.1681/ASN.2008111204.
- [21] CABANTCHIK ZI. Labile iron in cells and body fluids: physiology, pathology, and pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:45. DOI: 10.3389/fphar.2014.00045.
- [22] 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.
- [23] DOLL S, CONRAD M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(6):423-434. DOI: 10.1002/iub.1616.
- [24] CLOONAN SM, GLASS K, LAUCHO-CONTRERAS ME, et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2):163-174. DOI: 10.1038/nm.4021.
- [25] BOSCH X, POCH E, GRAU JM. Rhabdomyolysis and

- acute kidney injury[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1):62-72. DOI: 10.1056/NEJMra0801327.
- [26] BOUTAUD O, ROBERTS LJ 2ND. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(5):1062-1067. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.704.
- [27] SOUPENE E, KUYPERS FA. Mammalian long-chain acyl-CoA synthetases[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(5):507-521. DOI: 10.3181/0710-MR-287.
- [28] INGÓLFSSON HI, MELO MN, VAN EERDEN FJ, et al. Lipid organization of the plasma membrane[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(41):14554-14559. DOI: 10.1021/ja507832e.
- [29] WENZEL SE, TYURINA YY, ZHAO J, et al. PEBP1 wardens ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals[J]. *Cell*, 2017, 171(3):628-641. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.044.
- [30] VAN DER PAAL J, NEYTS EC, VERLACKT CCW, et al. Effect of lipid peroxidation on membrane permeability of cancer and normal cells subjected to oxidative stress[J]. *Chem Sci*, 2016, 7(1):489-498. DOI: 10.1039/c5sc02311d.
- [31] DIXON SJ, WINTER GE, MUSAVI LS, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death[J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7):1604-1609. DOI: 10.1021/acscchembio.5b00245.
- [32] DOLL S, PRONETH B, TYURINA YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):91-98. DOI: 10.1038/nchembio.2239.
- [33] YUAN H, LI X, ZHANG X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3):1338-1343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124.
- [34] KAJARABILLE N, LATUNDE-DADA GO. Programmed cell-death by ferroptosis: antioxidants as mitigators[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4968. DOI: 10.3390/ijms20194968.
- [35] ANGELI JPF, SHAH R, PRATT DA, et al. Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(5):489-498. DOI: 10.1016/j.tips.2017.02.005.
- [36] LINKERMANN A, SKOUTA R, HIMMERKUS N, et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(47):16836-16841. DOI: 10.1073/pnas.1415518111.
- [37] LINKERMANN A, STOCKWELL BR, KRAUTWALD S, et al. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(11):759-767. DOI: 10.1038/nri3743.
- [38] MÜLLER T, DEWITZ C, SCHMITZ J, et al. Necroptosis and ferroptosis are alternative cell death pathways that operate in acute kidney failure[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(19):3631-3645. DOI: 10.1007/s00018-017-2547-4.
- [39] MANCIAS JD, WANG X, GYGI SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy[J]. *Nature*, 2014, 509(7498):105-109. DOI: 10.1038/nature13148.
- [40] 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.
- [41] MASALDAN S, CLATWORTHY SAS, GAMELL C, et al. Iron accumulation in senescent cells is coupled with impaired ferritinophagy and inhibition of ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2018, 14:100-115. DOI: 10.1016/j.redox.2017.08.015.
- [42] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1):14-24. DOI: 10.1038/s41418-018-0173-9.
- [43] LI W, FENG G, GAUTHIER JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2293-2304. DOI: 10.1172/JCI126428.
- [44] SU L, JIANG X, YANG C, et al. Pannexin 1 mediates ferroptosis that contributes to renal ischemia/reperfusion injury[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(50):19395-19404. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010949.
- [45] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17):3221-3247. DOI: 10.1007/s00018-016-2223-0.
- [46] FURFARO AL, TRAVERSO N, DOMENICOTTI C, et al. The Nrf2/HO-1 axis in cancer cell growth and chemoresistance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016:1958174. DOI: 10.1155/2016/1958174.
- [47] SUN X, OU Z, CHEN R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):173-184. DOI: 10.1002/hep.28251.

(收稿日期: 2020-08-20)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)