

综述

自噬和铁死亡在糖尿病肾病中的研究进展

张泰民¹, 张曦喆², 张多森², 马亚东², 李甜^{3*}¹新疆医科大学第二临床医学院, 新疆乌鲁木齐 830001; ²新疆医科大学第五临床医学院, 新疆乌鲁木齐 830001;³新疆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室, 新疆乌鲁木齐 830001

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0609

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张泰民, 张曦喆, 张多森, 等. 自噬和铁死亡在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1186-1194.

[收稿日期] 2024-12-13 [录用日期] 2025-02-04 [上线日期] 2025-06-09

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是并发于糖尿病的一种微血管疾病, 发病机制复杂。近年来研究发现, 自噬与铁死亡作为两种程序性细胞死亡方式, 在DKD中呈现动态交互作用: 自噬通过清除受损细胞器维持稳态, 而铁死亡是由铁依赖性脂质过氧化驱动, 二者失衡可加剧肾损伤。本文系统综述自噬与铁死亡相关的信号通路和关键调控因子及其交互机制(如核受体共激活因子4(NCOA4)介导的铁蛋白自噬、时钟自噬、脂肪自噬等), 并阐述二者协同调控DKD进展的分子网络; 进一步阐述现代药物及中药活性成分通过靶向自噬和铁死亡缓解肾损伤的潜力, 提出靶向二者的交互通路可为DKD的治疗提供新策略, 旨在为靶向干预策略的提出及精准化治疗方案的制定奠定理论基础。

[关键词] 糖尿病肾病; 自噬; 铁死亡

Research progress of autophagy and ferroptosis in diabetic kidney disease

Zhang Tai-Min¹, Zhang Xi-Zhe², Zhang Duo-Sen², Ma Ya-Dong², Li Tian^{3*}¹Second Clinical Medical College, ²Fifth Clinical Medical College, ³Department of Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830001, China

*Corresponding author, E-mail: litian_812xjykd@163.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of the Xinjiang Uygur Autonomous Region (2024D01C128)

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD) is a microvascular complication of diabetes mellitus with a complex pathogenesis. Recent studies have revealed that autophagy and ferroptosis, as two forms of programmed cell death, exhibit dynamic interactions in DKD: autophagy maintains homeostasis by eliminating damaged organelles, while ferroptosis is driven by iron-dependent lipid peroxidation. Imbalance between the two exacerbates renal injury. This review systematically summarizes the signaling pathways and key regulatory factors related to autophagy and ferroptosis, as well as their interaction mechanisms [such as nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4)-mediated ferritinophagy, clock autophagy, and lipid autophagy]. It further elaborates the molecular network by which these processes synergistically regulate DKD progression. Additionally, the potential of modern pharmaceuticals and active components of traditional Chinese medicine to improve kidney injury by targeting autophagy and ferroptosis is discussed, proposing that targeting their cross-talk pathways may provide novel therapeutic strategies for DKD, aiming to lay a theoretical foundation for the development of targeted intervention strategies and precision therapeutic regimens.

[Key words] diabetic kidney disease; autophagy; ferroptosis

近年来, 全球糖尿病发病率和患病人数呈逐步上升趋势, 据资料统计, 未来罹患糖尿病人数仍将继续增加^[1]。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是并发于糖尿病的一种微血管疾病, 是导致终

末期肾病的主要原因, 其病死率是非DKD患者的3倍。DKD的发病机制复杂, 目前普遍认为与高血糖、高血压、炎症损伤、血流动力学的改变和氧化应激有关^[2-3]。随着对糖尿病发病机制的进一步深入

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2024D01C128)

[作者简介] 张泰民, 主要从事糖尿病肾病机制方面的研究

[通信作者] 李甜, E-mail: litian_812xjykd@163.com

研究, 治疗糖尿病及其并发症的药物也层出不穷, 包括胰岛素、口服降糖药及肠促胰素类降糖药^[4]。许多传统中药活性成分(如黄芪甲苷、槲皮素等)因存在多靶点的调控优势, 在治疗DKD方面展现出巨大的优势。西医治疗虽可延缓病情, 但长期应用易引发耐药性及不良反应, 且无法针对DKD的核心分子机制实现精准干预; 而中医药治疗受限于成分复杂性及标准化不足, 临床循证证据薄弱, 难以满足现代医学对治疗靶点精确性的需求。因此, 揭示DKD的关键分子机制并开发新型靶向策略, 仍是当前研究的核心挑战。值得注意的是, 随着近年来研究的不断深入, 发现自噬和铁死亡这两种细胞死亡方式存在紧密联系, 共同调控疾病的发生发展过程, 这可能为DKD的治疗提供新的思路^[5]。其中, 自噬通过清除受损细胞器维持稳态, 而铁死亡则驱动脂质过氧化导致细胞死亡, 二者在DKD中呈现出复杂的动态平衡。基于此, 本文重点梳理了自噬和铁死亡与DKD之间存在的联系, 以及二者在临床应用方面的潜在靶点, 以期为DKD的临床防治提供新的策略。

1 自噬与DKD

1.1 自噬 正常生理情况下, 自噬是一种维持细胞内稳态和调控细胞死亡的保护程序, 在维持心、肝、肾等多个器官稳态方面起着重要作用, 其被过度激活或抑制均可能造成机体损伤导致疾病^[6]。“溶酶体”“自噬”被发现后已逐渐用于糖尿病、心血管疾病乃至神经系统疾病等领域的研究中。自噬在疾病的发生发展过程中扮演着双重角色, 既可促进也可抑制疾病进程。因此, 在疾病的发生与发展过程中, 应辩证地看待自噬所发挥的作用。在介导细胞死亡时, 自噬可分为依赖于自噬机制的自噬依赖型细胞死亡(autophagy-dependent cell death, ADCD)和依赖于其他细胞死亡方式的自噬介导型细胞死亡(autophagy-mediated cell death, AMCD)两种类型^[7]。然而自噬的发生机制复杂, 目前尚未明确。

1.2 自噬在DKD中的研究进展 自噬与糖尿病密切相关, 早期可表现为自噬增强, 但晚期表现为自噬抑制。在1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM)患者中, 胰岛 β 细胞自噬的抑制机制存在明显差异: T1DM中自噬的过度初始激活导致溶酶体耗竭, 而T2DM则因溶酶体活性降低引发自噬功能障碍^[8], 提示自噬的调控机制在糖尿病分型中具有特异性, 可能源于不同病理条件下细胞代谢微环境的改变。因此, 针对不同糖尿病亚型的自噬调控网络设计精准干预策略(如T1DM中抑制过度自噬、T2DM中激活溶酶体功能), 可能为延缓DKD进展提供新思路。

1.2.1 自噬相关信号通路 研究表明, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是自噬调控过程中的关键分子^[9]。mTOR是由两种复合物(mTORC1和mTORC2)组成的一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 其激活与自噬抑制存在密切的正耦联关系。mTOR的主要作用是促进细胞合成代谢、抑制自噬, 其中mTORC1发挥着重要作用, 而mTORC2的机制尚不完全清楚。mTOR是多个信号通路的关键分子, 与人类健康密切相关^[10-11]。AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞内的重要能量感受器, 与肾脏自噬的发生发展存在密切关系^[12]。自噬的激活可通过AMPK磷酸化自噬启动激酶(autophagy initiation kinase, UIK1)来启动, 或者通过抑制mTORC1激活UIK1间接启动, 后者的发生不依赖于AMPK^[13]。Sheng等^[14]和Liu等^[15]发现, 通过上调AMPK或下调mTOR, 可正向调控DKD模型鼠的自噬功能, 增加自噬体的生成, 进而减轻肾脏损伤。许多研究已经明确指出治疗DKD的药物可通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase antibody, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)轴发挥降血糖功能^[16-18]。mTOR也依赖于PI3K/Akt信号通路的调控^[19]。Li等^[20]发现, PI3K/Akt/mTOR轴可调控微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein1 light chain3-II, LC3II)、肌球蛋白样BCL2结合蛋白(becclin-1)等自噬相关蛋白的表达, 表明自噬与该通路之间存在联系。Li等^[21]发现, 丹参酮IIA可通过下调PI3K/Akt/mTOR轴促进自噬和抑制炎症来预防DKD足细胞损伤。此外, AMPK的活性受到AMP/ATP比值的影响, 当细胞线粒体中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)比值增高时, 沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, sirtuin 1, SIRT1)被激活后与AMPK结合, 共同调控下游效应分子进而发挥作用^[22]。El-Marasy等^[23]发现, β -胡萝卜素可通过激活AMPK/SIRT1轴对链脲菌素(STZ)诱导的DKD大鼠模型产生肾脏保护作用。可见, AMPK和mTOR均为自噬重要的调控因子, 调控AMPK和mTOR的表达进而影响自噬的发生可能在DKD的治疗中具有重要意义。

1.2.2 非编码RNA(ncRNAs)的调控作用 已有大量研究证实, 一些ncRNAs也可通过调节自噬的功能影响DKD的发生发展。长链非编码RNA(lncRNAs)构成了基因组中的大多数ncRNAs, 如lncRNA H19在高血糖状态下呈现高表达, 可通过下调DIRAS3而上调mTOR来抑制足细胞自噬^[24]。Zhou等^[25]发现, lncRNA XLOC_03276对肾脏细胞和组织具有保护作用。Li等^[26]通过对140名健康人和140例T2DM患者

进行基因检测并随访监测糖尿病并发症的发生情况,结果发现,低XLOC_032768水平组DKD发生率高于高XLOC_032768水平组,因此lnc RNA XLOC_032768的下调可帮助预测DKD的发生。Chen等^[27]发现,抑制PI3K/Akt/mTOR轴进而下调miR142-5p,可激活自噬并减轻肾损伤。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferation-activated receptor α , PPAR α)是能量代谢的关键的核受体转录因子,可参与脂质的代谢过程。颜子杰等^[28]发现,激活PPAR α 的表达可增强自噬促进DKD中脂滴的清除,改善肾功能,提示ncRNA可作为DKD早期诊断的生物标志物及潜在的治疗靶点。

1.2.3 现代药物与中医药的调节作用 许多现代降糖药物已被证实与自噬相关。如二甲双胍可通过调控Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)/核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)轴^[29]、AMPK依赖的PTEN诱导激酶1(PTEN-induced kinase1, Pink1)/E3泛素蛋白连接酶Parkin介导的线粒体自噬^[30]和AMPK/mTOR轴^[31]来缓解DKD的肾功能损伤。钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2i)的代表药达格列净也是治疗糖尿病患者的常用药物^[4]。随着研究的深入,达格列净不仅具有降血糖作用,还表现出明显的器官保护效应,包括抗炎、抗氧化及线粒体保护等多重机制,从而有效保护肾功能。近期研究发现,达格列净可通过激活AMPK/mTOR轴激活自噬,从而发挥肾保护作用,并延缓DKD的进程,为DKD的治疗提供了新的视角^[32-33]。当达格列净与二甲双胍联用时,低剂量的达格列净即表现出明显的肾保护作用^[34]。因此,合理联用不同机制的降糖药对于糖尿病患者的治疗具有重要意义。此外,我国中医药在临床上表现出巨大的优势,许多中药活性成分可通过调节糖尿病患者的自噬水平进而达到缓解和治疗疾病的目的,如二肽基肽酶-4抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i)(包括槲皮素、二氢杨梅素、人参皂苷Rg1和小檗碱等)、SGLT-2i(根皮苷、芒果苷等)、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、GLP-1受体激动剂(大蒜素、甘草酸和氧化苦参碱等)及其他多酚类和皂苷类(白藜芦醇、姜黄素、山奈酚、葛根素和黄芪甲苷等)^[8]。现代药物与中药的联用策略可能通过协同作用突破单一疗法的局限性,但需进一步验证其安全性与机制。

总之,自噬与DKD密切相关,随着对自噬和DKD研究的进一步深入,发现转录和翻译水平均存在与其发生发展相关的关键因子,而许多现代降糖

药和中药活性成分则可通过不同途径调节自噬,进而缓解DKD的相应症状。

2 铁死亡与DKD

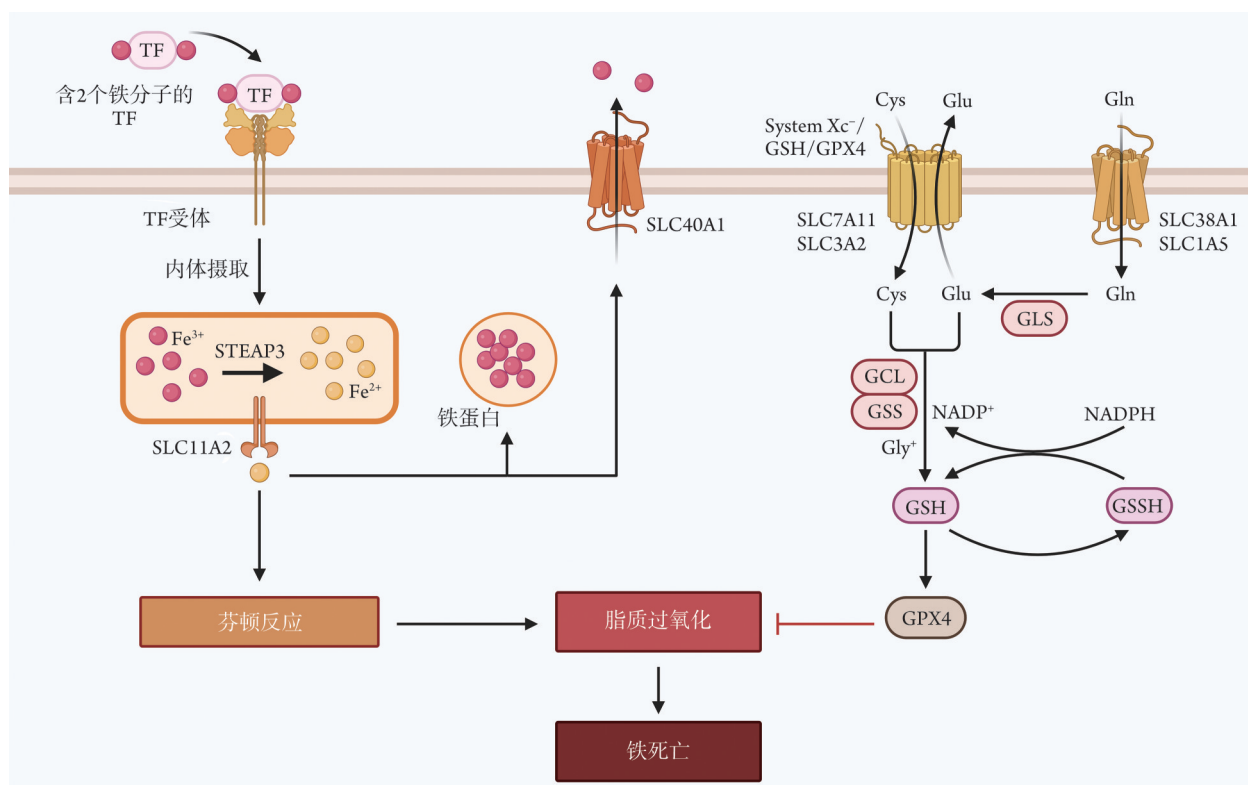
2.1 铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的程序性死亡,现已确定属于ADCD形式^[7]。与其他细胞死亡程序相比,铁死亡表现出独特的形态、生化、免疫和遗传特征,脂质过氧化和铁超载是其显著的生化特征^[35]。铁死亡的发生机制可大致分为两种类型:外源性或转运蛋白依赖途径(可通过胱氨酸和铁摄取增多及谷氨酰胺摄取减少来抑制铁死亡的发生)与内在或酶调节途径[可通过谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抑制脂质过氧化,降低细胞内代谢产物活性氧(reactive oxygen species, ROS)的含量来抑制铁死亡的发生]^[36-37](图1)。

2.1.1 Xc⁻/GSH/GPX4轴 胱氨酸/谷氨酰胺转运体系统(System Xc⁻)是胱氨酸和谷氨酰胺的反向转运蛋白,由溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和SLC3A2两个亚基构成,按照1:1的比例将谷氨酰胺排出到细胞外并摄取胱氨酸进入细胞。SLC38A1和SLC1A5两个亚基共同介导谷氨酰胺进入细胞,该过程可能是半胱氨酸剥夺后诱导产生铁死亡的必需环节。谷氨酰胺在胞内可被谷氨酰胺酶(GLS)水解产生谷氨酸^[35,37-38]。胱氨酸进入细胞内可参与谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成,GSH是拮抗ROS的抗氧化剂,在维持细胞内稳态中发挥重要作用。在生理状态下,谷氨酰胺半胱氨酸连接酶(GCL)和谷胱甘肽合成酶(GSS)为GSH合成的关键酶^[38-39]。GPX4是Xc⁻/GSH/GPX4轴下游的关键抗氧化酶,可抑制脂质过氧化,而硒是GPX4发挥作用的必需成分^[35,37]。因此,如该环节中的任一因素失衡,均可导致细胞铁死亡的发生。

2.1.2 铁的转运 血清中的Fe³⁺进入细胞内需借助细胞膜上的转铁蛋白受体(transferin receptor, TFR),但要先与转铁蛋白(transferin, TF)结合。进入核内体中的Fe³⁺会在前列腺6跨膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)的作用下还原为可供细胞吸收的Fe²⁺,然后在SLC11A2的作用下释放到细胞质中。SLC40A1是一种铁外排蛋白,可将细胞质内多余的铁移出,或存储在铁蛋白中,避免细胞内铁超载^[36]。

2.2 铁死亡在DKD中作用机制的研究进展 铁死亡在DKD中的病理意义日益凸显。研究发现,DKD患者肾组织中铁代谢失衡与脂质过氧化标志物异常升高明显相关,提示铁死亡可能通过氧化应激、炎症及代谢紊乱等多重机制加剧肾损伤^[40]。

2.2.1 铁死亡关键调控因子与通路 Xc⁻/GSH/GPX4



TF. 转铁蛋白; System Xc⁻/GSH/GPX4. 胱氨酸/谷氨酸转运体系统; STEAP3. 前列腺6跨膜上皮抗原3; SLC11A2. 溶质载体家族11成员2; GLS. 谷氨酰胺酶; GCL. 谷氨酸半胱氨酸连接酶; GSS. 谷胱甘肽合成酶; GSH. 谷胱甘肽; GSSH. 氧化型谷胱甘肽; GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶4; Cys. 胱氨酸; Glu. 谷氨酸; Gln. 谷氨酰胺; Gly. 甘氨酸

图1 糖尿病肾病(DKD)的铁死亡机制(由BioRender绘制)

Fig.1 Mechanism of the ferroptosis in diabetic kidney disease (DKD) (image by BioRender)

轴是调控铁死亡的重要途径之一, GPX4通过抑制脂质过氧化来调控铁死亡的发生。徐庆全等^[41]发现, 与空白对照组比较, DKD模型鼠中GSH、GPX4表达水平降低, Nrf2、长链脂酰辅酶A合成酶4 (andacyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)表达水平升高, 肾组织中铁沉积量、ROS积累增多。Shan等^[42]也发现了类似的实验结果。ROS异常激活与肾细胞发生炎症、纤维化和内皮功能障碍等相关, 且在铁死亡中, 脂质过氧化发生也离不开ROS的作用^[43]。因此, 使用抗氧化剂(如槲皮素等)拮抗ROS的过度激活, 是减轻DKD铁死亡的关键。Zhang等^[44]发现, 槲皮素作用于STZ诱导的DKD大鼠模型, 可通过激活Nrf2通路显著抑制铁死亡的发生, 具体表现为GPX4表达上调、ACSL4表达下调。Nrf2是与抗氧化相关的转录因子, 属于亮氨酸拉链基因家族^[45]。Ji等^[46]发现, 上调Nrf2的表达可通过抑制DKD小鼠铁死亡的发生, 从而发挥肾保护作用。但Nrf2似乎在DKD中具有双重作用, 有研究表明, Nrf2的缺乏可能会减轻肾损伤, 但具体机制仍不明确, Nrf2与DKD的关系仍需进一步研究^[43]。

血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)可将血红素代谢后产生Fe²⁺, 过量的HO-1被激活可引起铁超载^[47]。Feng等^[47]、Yan等^[48]在DKD小鼠模型中均发现, 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/HO-1轴的过度激活可能会增强DKD铁死亡的发生。Wang等^[49]发现, 维生素D受体(VDR)激动剂帕立骨化醇可通过激活Nrf2/HO-1轴抑制铁死亡的发生, 减轻DKD的肾损伤。可见, HO-1可能是导致铁死亡发生的关键因子。

2.2.2 ncRNA与免疫调控 ncRNA(如miRNA、lncRNA、circRNA)可通过调控铁代谢、脂质过氧化和抗氧化防御相关基因或蛋白质, 直接或间接调节铁死亡^[50]。Fang等^[51]在db/db小鼠模型中发现, miR-16-5p/ACSL4轴与铁死亡有关, 激活miR-16-5p或抑制ACSL4则可抑制铁死亡, 减轻小鼠的肾损伤。铁死亡还与DKD的免疫状态密切相关, 通过生物信息技术分析, Ma等^[52]得到了7个中枢铁死亡相关基因(DUSP1、PRDX6、PEBP1、ZFP36、TSC22D3、GABARAPL1和RGS4), 且预测人参和黄芪可能是影响铁死亡并改善DKD免疫和炎症机制的潜在药物, 其中山奈酚和槲皮素是其主要的活性成分; 此外,

Huang 等^[53]确定了6个潜在且新颖的铁死亡标志物[花生四烯酸-5-脂加氧酶(ALOX5)、趋化因子配体5(CCL5)、细胞角蛋白19(KRT19)、乳铁传递蛋白(LTF)、核糖核苷酸还原酶亚基M2(RRM2)和脂质运载蛋白2(LCN2)]。以上研究为探究DKD与免疫相关的发病机制提供了新的方向,同时提供了一些新的与DKD相关的潜在生物标志物,为新药开发和DKD的早期诊断提供了新的见解,但仍需进一步验证。

2.2.3 现代药物与中医药的调控作用 索马鲁肽是一种临床用于治疗T2DM的GLP-1类似物,属于GLP-1受体激动剂^[54]。Tian 等^[55]发现,索马鲁肽可通过介导抗衰老蛋白 β -Klotho(KLB)/AMPK轴抑制DKD患者铁死亡的发生,对肾组织具有保护作用;此外,索马鲁肽可通过激活GLP-1R上调KLB的表达,并激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶A(Protein kinase A, PKA)/cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)轴,抑制铁蛋白的增多,从而恢复肾功能,在逆转DKD上具有重要的潜在价值。随着研究的不断深入,我国中医药研究在延缓和缓解DKD上有了重要的突破和进展,越来越多的中药材被证实可通过调节糖尿病患者的铁死亡来达到延缓DKD的目的。如藏红花素可通过上调GPX4的表达,进一步抑制脂质过氧化,从而减轻铁死亡来发挥肾保护作用^[56]。黄芪多糖可使细胞内ROS和

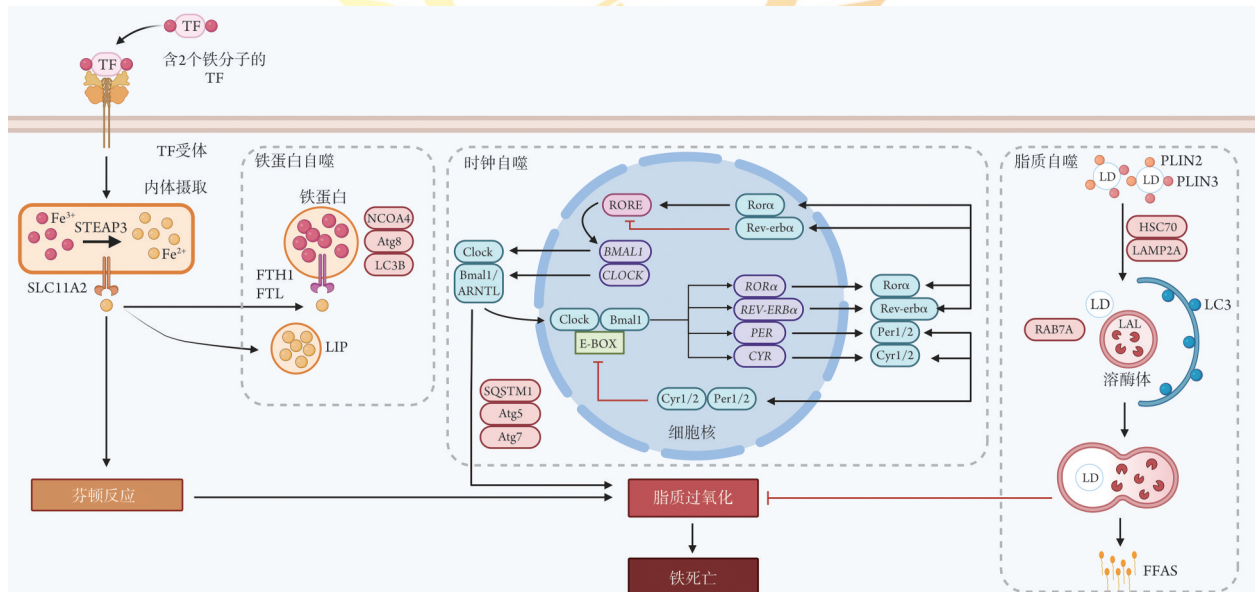
铁离子含量明显减少,减少肾脏内两类物质的堆积,从而降低细胞凋亡率,在保护肾方面发挥重要作用^[57]。肾康丸^[58]、槐杞黄颗粒^[59]、黄芪甲苷^[60]、石斛合剂^[61]等均可通过改善高糖导致的足细胞损伤和脂质过氧化,从而达到延缓和治疗DKD的目的。

自铁死亡概念确立后,其分子机制研究迅速成为热点,近年来取得了显著进展,现已发现铁死亡在蛋白质和基因水平有许多相关的关键分子,但机制明确的仍为少数,且铁死亡与DKD之间的联系仍需进一步探索,这也为未来的研究提供了重要方向。在治疗方面,我国的中医药具有广阔的应用前景。总之,铁死亡与DKD关系密切,可通过多种途径调控疾病的发生发展,因此,调控铁死亡相关因子的表达,可为DKD的治疗提供新的思路和方法。

3 自噬与铁死亡的交互作用在DKD中的研究进展

尽管自噬与铁死亡在DKD中各自发挥独立作用,但近年来不断有证据表明两者存在复杂的交互作用。其中,自噬可促进铁死亡的发生,自噬依赖性铁死亡包括核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)依赖性的铁蛋白自噬、时钟自噬、脂肪自噬等^[62](图2)。

3.1 NCOA4依赖性的铁蛋白自噬 铁蛋白是细胞铁的储存库,是由铁蛋白重链1(FTH1)和铁蛋白轻链(FTL)构成的一种蛋白质复合物,一个铁蛋白可螯



TF. 转铁蛋白; STEAP3. 前列腺6跨膜上皮抗原3; SLC11A2. 溶质载体家族11成员2; FTH1. 铁蛋白重链1; FTL. 铁蛋白轻链; LIP. 不稳定铁池; NCOA4. 核受体共激活因子4; Atg8. 自噬相关基因8; LC3B. 蛋白质微管相关蛋白1轻链3B; Per1/2. 周期生物钟蛋白1/2; Cry1/2. 隐花色素生物钟蛋白1/2; RORE. 视黄酸相关孤儿受体结合元件; SQSTM1. 自噬受体序列组1; Atg5. 自噬相关基因5; Atg7. 自噬相关基因7; LD. 脂滴; PLIN2/3. LD的外壳蛋白; HSC70. 热休克同源蛋白70; LAMP2A. 溶酶体相关膜蛋白2A; LC3. 微管相关蛋白1A/1B-轻链3; LAL. 溶酶体酸性脂肪酶; RAB7A. RAS相关蛋白7A; FFAS. 游离脂肪酸

图2 自噬与铁死亡交互作用机制(由BioRender绘制)

Fig.2 Interaction mechanism between autophagy and ferroptosis (image by BioRender)

合4500个铁离子。胞内的铁离子通过铁蛋白铁孔以 Fe^{2+} 的形式进入铁蛋白，FTH1将其氧化为 Fe^{3+} ，而FTL可促使 Fe^{3+} 惰性沉积，使其不能发挥正常的生物学功能或生成ROS。此外，仍有一小部分 Fe^{2+} 在胞质内聚集形成不稳定铁池(labile iron pool, LIP)^[63]。Mancias等^[64]通过定量蛋白组学分析发现，铁蛋白自噬由选择性货物受体核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导。人体内的NCOA4只有NCOA4 α 和NCOA4 β 两种转录变体，其中NCOA4 α 与铁蛋白自噬关系更密切。NCOA4有两个结构域，N端高度保守，主要负责控制DNA复制，而C端则负责与FTH1结合^[65]。

NCOA4介导铁蛋白自噬过程的首要阶段涉及NCOA4与FTH1形成复合物，其中FTH1能够与NCOA4的 α -羧基末端紧密结合。Fang等^[66]发现，化合物9a是该过程的抑制剂，可通过干扰此过程、抑制铁死亡从而缓解DKD。随后在NCOA4的介导下，NCOA4-FTH1复合物形成自噬体并与溶酶体结合，降解FTH1释放铁。NCOA4可与自噬相关基因8(autophagy-related gene, ATG8)和蛋白质微管相关蛋白1轻链3B(microtubule-associated protein 1 light chain 3B, LC3B)相耦联，但具体机制目前尚不清楚^[67]。当细胞内铁含量较高时，泛素 E_3 连接酶2(E_3 ubiquitin protein ligase 2, HERC2)与NCOA4结合能力增强，可增加NCOA4的蛋白酶体降解，从而阻碍铁死亡的发生。此外，FTH1在细胞内存在高水平铁的情况下也可促进NCOA4-FTH1复合物的解离，从而抑制铁蛋白的自噬。目前有研究发现，HERC2与FTH1在NCOA4上的结合位点重叠，两者的结合呈相互排斥的关系，这种排斥作用可能是维持NCOA4稳定的关键，HERC2与NCOA4结合减少是维持NCOA4稳定的先决条件，但此排斥作用的具体机制仍需进一步阐明^[68-69]。

有研究发现，长期暴露于高糖环境下可使NCOA4表达水平升高，使用靶向药物治疗调控NCOA4的表达，减少ROS的积累，可减轻肾脏的脂质过氧化和铁死亡的发生^[70-71]。NCOA4依赖性的铁蛋白自噬是连接自噬与铁死亡的关键节点，但该过程中涉及的具体分子机制仍需进一步阐明，如NCOA4与ATG8/LC3B的耦联机制、HERC2与FTH1之间的互斥作用。未来需进一步深入探索NCOA4与DKD之间的调控关系，同时结合临床转化研究验证其作为靶点的可行性与安全性，从而为开发基于铁蛋白自噬调控的DKD精准治疗方案提供理论依据。

3.2 时钟自噬 受地球自转所致的日常环境的影响，生物活动的变化表现出遵循24 h周期的节律波动，如胰岛素在清晨出现分泌峰值而夜晚出现低谷，

机体血糖的变化受到昼夜节律的调节等^[72-73]。哺乳动物的昼夜节律由中央时钟和外周时钟共同调控。中央时钟位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)，主要受光信号等外界环境的调控，而外周时钟位于几乎所有组织和细胞，由SCN借助激素、其他代谢因子和体温等全身变化进行调节。以时钟生物节律调节因子(clock circadian regulator, CLOCK)和芳香烃受体核转位样蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like, ARNTL/Bmal1)异源二聚体为核心的转录-翻译反馈调节回路(transcription-translation feedback loop, TTFL)是中央时钟与外周时钟实现昼夜节律调控的核心分子基础。哺乳动物的中央时钟由两个TTFL共同调控。第1个TTFL由Clock、Bmal1、Per和Cry基因构成。Clock和Bmal1先形成异源二聚体再与靶基因的增强子盒(E-box)元件(5'-CACGTG-3')结合，在CLOCK/Bmal1复合物的介导下，Per和Cry进行转录并编码产生周期生物钟蛋白1/2(Per1/2)、隐花色素生物钟蛋白1/2(Cry1/2)，两种蛋白均为此回路的抑制因素，产生后会在细胞质中积累，经过异源二聚化后可在细胞核和细胞质之间穿梭，当其核水平足够高时则产生负反馈抑制作用。第2个TTFL由Clock、Bmal1、Rora和Rev-erba基因构成。CLOCK/Bmal1复合物也会启动Rora和Rev-erba基因的转录，Rora和Rev-erba均可与Bmal1启动子区域的视相酸相关孤儿受体结合元件(ROR response elements, RORE)结合，前者可促进Bmal1的转录，而后者可抑制Bmal1的转录^[73-75]。

昼夜节律紊乱可影响血糖的控制，从而可能增加糖尿病的发病风险^[76]。时钟自噬是一种利于铁死亡发生的选择性自噬，即ARNTL的自噬降解过程。ARNTL受到抑制可减轻DKD的氧化应激和铁死亡^[77]。Liu等^[78]和Yang等^[79]发现，ARNTL与自噬受体序列组1(sequestosome 1, SQSTM1)、自噬核心组分自噬相关基因5(autophagy related genes 5, AGT5)、AGT7结合后发生时钟自噬，引起ARNTL的降解。ARNTL的缺失通过解除对Egl-9家族成员EGLN2(egl-9 family hypoxia-inducible factor 2, EGLN2)的转录抑制，促进EGLN2表达，进一步激活HIF-1 α ，抑制脂肪酸的摄取及脂滴储存，上调脂质过氧化，从而促进铁死亡的发生。因此，ARNTL有望成为治疗DKD新的靶点。靶向调控ARNTL的稳定性或抑制其降解机制，可能通过减轻氧化应激和铁死亡为DKD的治疗提供新方向。然而，目前关于时钟自噬与DKD的具体分子机制仍需深入探索，未来需结合临床转化研究验证其治疗潜力。

3.3 脂肪自噬 脂肪自噬最早发现于肝组织中，是指由中性脂质(如甘油三酯和胆固醇)形成的脂滴

(LD)在溶酶体中降解的过程, LD的外壳蛋白(Perilipin 2和Perilipin 3)在热休克同源蛋白(heat shock cognate protein 70, HSC70)和溶酶体相关膜蛋白2A(lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A)的协同作用下降解, 随后被微管相关蛋白1A/1B-轻链3(microtubule-associated proteins light chain 3, LC3)阳性膜吞噬, 运送至溶酶体中, 并被溶酶体酸性脂肪酶(lysosomal acid lipase, LAL)降解。脂肪自噬可通过减少脂质的储存和增加脂质的降解, 释放出游离脂肪酸, 以防止细胞内脂质过载^[80]。但当脂肪自噬受到抑制时, 可导致脂质积累, 诱发铁死亡。现有证据表明, 脂肪自噬还可发生在非肝组织中, 如胰腺组织、肌细胞、成纤维细胞、肾小管细胞和神经元等^[81]。糖尿病可引起机体的代谢紊乱, 同时, 大量脂质积聚于肾细胞可造成肾损害而影响其正常功能, 最终促进DKD的发生^[82]。因此, 促进脂肪自噬的发生, 减少脂质积累, 或许可成为治疗DKD的新方法, 但同时也应避免过度脂肪自噬引起脂质过氧化水平升高而导致的铁死亡发生。

Lee等^[83]发现, 维生素D₃可通过促进脂肪自噬的发生来改善肾功能, 预防或减轻DKD的脂质积累。Varshney等^[84]发现, 山奈酚可通过AMPK/mTOR轴介导的脂肪自噬改善胰腺β细胞的功能, 并减轻脂质积累, 对DKD的治疗有益。RAS相关蛋白7A(RAS-related in brain 7A, RAB7A)作为Ras癌基因家族成员之一, 参与内体-溶酶体系统的成熟^[85]。与NCOA4一样, RAB7A也是脂肪自噬的货物受体, 可通过介导LD的降解导致胞内脂质积累, 诱发铁死亡^[80]。脂质代谢紊乱也是DKD的致病机制之一, 随着研究的不断深入, 铁死亡的发生机制与脂质过氧化过程紧密相关, 而脂质过氧化的异常累积往往伴随着脂肪酸代谢调节紊乱^[86]。但目前关于铁死亡与DKD之间的关系尚不明确, 而铁死亡与脂肪自噬、DKD与脂肪自噬之间的关系则开始逐渐明朗。因此, 探讨DKD中脂质代谢与铁死亡之间的关系, 以及通过什么靶点调控该过程从而缓解和治疗DKD已成为当下研究的热点。

4 总结与展望

本文系统综述了自噬与铁死亡在DKD中的相互作用及其分子机制, 阐述了二者通过NCOA4介导的铁蛋白自噬、时钟自噬及脂肪自噬等途径协同调控肾损伤的复杂网络。现有研究表明, 现代药物及中药活性成分通过靶向调控自噬和铁死亡, 明显改善氧化应激、炎症及代谢紊乱, 展现出多维度的治疗潜力^[4,87]。自噬-铁死亡轴在DKD的发生发展过程中蕴含着巨大潜力, 利用现代药物和中医药活性成分

协同治疗, 亦可视为一种新的治疗策略。然而, 当前的研究多局限于基础研究领域, 临床转化证据尚显不足, 且自噬依赖性铁死亡的详细机制尚不明确。该理论的提出为探索DKD的发病机制提供了新的视角, 同时也为DKD的靶向治疗提供了新的方向。未来需继续深入解析二者在DKD不同病理阶段的调控规律, 同时推动中医药活性成分的标准化研究与循证医学验证, 以期实现从机制到临床的精准转化, 为DKD的防治提供创新性策略。

【参考文献】

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al*. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(9): 1574-1586.
- [3] Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2): 181-197.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17:10.
- [5] Chen X, Tsvetkov AS, Shen HM, *et al*. International consensus guidelines for the definition, detection, and interpretation of autophagy-dependent ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2024, 20(6): 1213-1246.
- [6] Yu J, Liu Y, Li H, *et al*. Pathophysiology of diabetic kidney disease and autophagy: a review[J]. *Medicine*, 2023, 102(30): e33965.
- [7] Liu S, Yao S, Yang H, *et al*. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648.
- [8] Li QR, Xu HY, Ma RT, *et al*. Targeting autophagy: a promising therapeutic strategy for diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Ther*, 2024, 15(10): 2153-2182.
- [9] Wang LH, Wang YY, Liu L, *et al*. From diabetes to diabetic complications: role of autophagy[J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(3): 434-444.
- [10] Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25-32.
- [11] Panwar V, Singh A, Bhatt M, *et al*. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 375.
- [12] Parmar UM, Jalgaonkar MP, Kulkarni YA, *et al*. Autophagy-nutrient sensing pathways in diabetic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 184: 106408.
- [13] Kim J, Kundu M, Viollet B, *et al*. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-141.
- [14] Sheng H, Zhang D, Zhang J, *et al*. Kaempferol attenuated diabetic nephropathy by reducing apoptosis and promoting autophagy through AMPK/mTOR pathways[J]. *Front Med*, 2022, 9: 986825.
- [15] Liu H, Wang Q, Shi G, *et al*. Emodin ameliorates renal damage and podocyte injury in a rat model of diabetic nephropathy via regulating AMPK/mTOR-mediated autophagy signaling pathway

- [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1253-1266.
- [16] Wang N, Feng H, Zhang Z, *et al.* Danggui Buxue decoction regulates autophagy to improve renal fibrosis in diabetes through miR-27a/PI3K/Akt pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 341: 119357.
- [17] Wu J, Chen Y, Shi S, *et al.* Exploration of pharmacological mechanisms of dapagliflozin against type 2 diabetes mellitus through PI3K-Akt signaling pathway based on network pharmacology analysis and deep learning technology[J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2024, 21(4): 452-465.
- [18] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, *et al.* PI3K/Akt/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [19] 刘杨, 高玉亭, 苗宇船. 丹参注射液对大鼠脊髓损伤后 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路活性及后肢运动功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(14): 152-157.
- [20] Li J, Wang K, Liu M, *et al.* Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Mol Histol*, 2023, 54(3): 173-181.
- [21] Li Y, Wu T, Li H, *et al.* Tanshinone IIA promoted autophagy and inhibited inflammation to alleviate podocyte injury in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 2709-2724.
- [22] 李羲子, 张艳, 柴子惠, 等. 中药靶向 SIRT 信号通路防治糖尿病肾病研究进展[J/OL]. *中医学报*, 2024-11-04.
- [23] El-Marasy SA, Farouk H, Khatib MS, *et al.* Beta-carotene ameliorates diabetic nephropathy in rats: involvement of AMPK/SIRT1/autophagy pathway[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2024, 46(6): 763-772.
- [24] Wu Q, Huang F. LncRNA H19: a novel player in the regulation of diabetic kidney disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1238981.
- [25] Zhou X, Li Y, Wu C, *et al.* Novel lncRNA XLOC₀₃₂₇₆₈ protects against renal tubular epithelial cells apoptosis in renal ischemia-reperfusion injury by regulating FNDC3B/TGF- β_1 [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 994-1003.
- [26] Li B, Wu Z, Xu H, *et al.* Downregulation of lncRNA XLOC₀₃₂₇₆₈ in diabetic patients predicts the occurrence of diabetic nephropathy [J]. *Open Med (Wars)*, 2024, 19(1): 20240903.
- [27] Chen J, Cui Y, Zhang N, *et al.* Oleonic acid attenuated diabetic mesangial cell injury by activation of autophagy via miRNA-142-5p/PTEN signaling[J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(5): 925-933.
- [28] 颜子杰, 康渝, 刘书蔓, 等. 益智仁激活 PPAR α 介导的自噬作用改善糖尿病肾病[J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(17): 1281-1289.
- [29] Sun D, Li H, Du Y, *et al.* Metformin modulates mitochondrial autophagy in renal tubular epithelial injury induced by high glucose via the Keap1/Nrf2 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(9): 2483-2496.
- [30] Sun T, Liu J, Xie C, *et al.* Metformin attenuates diabetic renal injury via the AMPK-autophagy axis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 578.
- [31] Han YC, Tang SQ, Liu YT, *et al.* AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 925.
- [32] Ding T, Song M, Wang S, *et al.* Dapagliflozin has protective effects on palmitate-induced renal tubular epithelial cells by enhancing mitochondrial function and reducing oxidative stress[J]. *J Diabetes Complications*, 2025, 39(2): 108930.
- [33] 叶玉燕, 王鹏, 方霞, 等. 基于 AMPK/mTOR 自噬信号通路研究达格列净对糖尿病肾病模型大鼠肾损伤改善的作用机制[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2024, 34(10): 905-909, 914.
- [34] Jaikumkao K, Thongnak L, Htun KT, *et al.* Dapagliflozin and metformin in combination ameliorates diabetic nephropathy by suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis and activating autophagy in diabetic rats[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(1): 166912.
- [35] Hu W, Liang K, Zhu H, *et al.* Ferroptosis and its role in chronic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2040.
- [36] Tang D, Chen X, Kang R, *et al.* Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [37] Zhou B, Liu J, Kang R, *et al.* Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100.
- [38] Li FJ, Long HZ, Zhou ZW, *et al.* System X_c⁻/GSH/GPX4 axis: an important antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 910292.
- [39] Vašková J, Kočan L, Vaško L, *et al.* Glutathione-related enzymes and proteins: a review[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1447.
- [40] 杨立新, 郝丹丹. 基于铁死亡机制的抗糖尿病肾病中药活性成分作用机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(9): 700-705.
- [41] 徐庆全, 张小琳, 高婷, 等. 当归红芪超滤膜提取物改善糖尿病肾病大鼠肾损伤的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(20): 3023-3027.
- [42] Shan XM, Chen CW, Zou DW, *et al.* Suppression of ferroptosis through the SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis contributes to the therapeutic action of the Tangshenning formula on diabetic renal tubular injury[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 151.
- [43] Wang H, Liu D, Zheng B, *et al.* Emerging role of ferroptosis in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2678-2694.
- [44] Zhang L, Wang X, Chang L, *et al.* Quercetin improves diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis and regulating the Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2327495.
- [45] Chan JY, Kwong M. Impaired expression of glutathione synthetic enzyme genes in mice with targeted deletion of the Nrf2 basic-leucine zipper protein[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gene Struct Expr*, 2000, 1517(1): 19-26.
- [46] Ji J, Tao P, Wang Q, *et al.* Emodin attenuates diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis via upregulating Nrf2 expression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(15): 7673-7688.
- [47] Feng X, Wang S, Sun Z, *et al.* Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 α /HO-1 pathway in db/db mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 626390.
- [48] Yan Y, Yuan N, Chen Y, *et al.* SKP alleviates the ferroptosis in diabetic kidney disease through suppression of HIF-1 α /HO-1 pathway based on network pharmacology analysis and experimental validation[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 31.
- [49] Wang H, Yu X, Liu D, *et al.* VDR activation attenuates renal tubular epithelial cell ferroptosis by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(10): e2305563.
- [50] Zheng X, Zhang C. The regulation of ferroptosis by noncoding RNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13336.

- [51] Fang X, Song J, Chen Y, *et al.* LncRNA SNHG1 knockdown inhibits hyperglycemia induced ferroptosis via miR-16-5p/ACSL4 axis to alleviate diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(9): 1056-1069.
- [52] Ma J, Li C, Liu T, *et al.* Identification of markers for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease based on the ferroptosis and immune[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9957172.
- [53] Huang Y, Yuan X. Novel ferroptosis gene biomarkers and immune infiltration profiles in diabetic kidney disease via bioinformatics[J]. *FASEB J*, 2024, 38(2): e23421.
- [54] Jensen L, Helleberg H, Roffel A, *et al.* Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 104: 31-41.
- [55] Tian S, Zhou S, Wu W, *et al.* GLP-1 receptor agonists alleviate diabetic kidney injury via β -klotho-mediated ferroptosis inhibition[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(4): e2409781.
- [56] 陈晓婷, 潘保朝, 王元松, 等. 藏红花素抑制铁死亡改善糖尿病肾病的机制研究[J]. *天津中医药*, 2024, 41(4): 510-516.
- [57] 秦炜, 张宇. 黄芪多糖对糖尿病肾病足细胞铁死亡介导的线粒体损伤的影响[J]. *中医学报*, 2025, 40(2): 236-247.
- [58] 莫淇淋. 肾康丸抑制铁死亡改善糖尿病肾病[D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- [59] 张佩佩, 马婵娟. 槐杞黄颗粒及其组成药物对糖尿病肾病的治疗作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(14): 101-104.
- [60] 刘俊. 黄芪甲苷通过抑制 HIF-1 α /HMOX1 通路介导的铁死亡调节糖尿病肾病肾脏异位脂质沉积的机制初探[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [61] 陈勇, 林晓晖, 张捷平, 等. 石斛合剂含药血清对高糖诱导小鼠足细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(5): 65-71.
- [62] Yang Y, Cheng J, Lin Q, *et al.* Autophagy-dependent ferroptosis in kidney disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 9: 1071864.
- [63] Santana-Codina N, Mancias JD. The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in health and disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 114.
- [64] 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.
- [65] 王勉, 康印东, 李佛荣, 等. 铁自噬介导铁死亡在脓毒症中的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2024, 44(4): 361-365.
- [66] Fang Y, Chen X, Tan Q, *et al.* Inhibiting ferroptosis through disrupting the NCOA4-FTH1 interaction: a new mechanism of action[J]. *ACS Cent Sci*, 2021, 7(6): 980-989.
- [67] Li JY, Feng YH, Li YX, *et al.* Ferritinophagy: a novel insight into the double-edged sword in ferritinophagy-ferroptosis axis and human diseases[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(7): e13621.
- [68] Mancias JD, Pontano Vaites L, Nissim S, *et al.* Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis[J]. *Elife*, 2015, 4: e10308.
- [69] Anandhan A, Dodson M, Shakya A, *et al.* NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5): eade9585.
- [70] Zhou Z, Niu H, Bian M, *et al.* Kidney tea [*Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq.] improves diabetic nephropathy via regulating gut microbiota and ferroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1392123.
- [71] Huang D, Shen P, Wang C, *et al.* Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 990-996.
- [72] Drummen M, Tischmann L, Gatta-Cherifi B, *et al.* Reproducibility and associations with obesity and insulin resistance of circadian-rhythm parameters in free-living vs. controlled conditions during the PREVIEW lifestyle study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2021, 45(9): 2038-2047.
- [73] Fatima N, Rana S. Metabolic implications of circadian disruption[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(5): 513-526.
- [74] Farshadi E, van der Horst GTJ, Chaves I. Molecular links between the circadian clock and the cell cycle[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(12): 3515-3524.
- [75] Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(2): 90-99.
- [76] Mason IC, Qian JY, Adler GK, *et al.* Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(3): 462-472.
- [77] Peng Z, Xiao H, Liu H, *et al.* Downregulation of ARNTL in renal tubules of diabetic db/db mice reduces kidney injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Signal*, 2023, 111: 110883.
- [78] Liu J, Yang M, Kang R, *et al.* Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 2033-2035.
- [79] Yang M, Chen P, Liu J, *et al.* Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw2238.
- [80] Bai Y, Meng L, Han L, *et al.* Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003.
- [81] Zhou K, Yao P, He J, *et al.* Lipophagy in nonliver tissues and some related diseases: pathogenic and therapeutic implications[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7938-7947.
- [82] 朱艳妮, 符畅, 兰连果, 等. 内脏脂肪异常堆积在糖尿病并发症发生发展中的作用研究进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(14): 105-108.
- [83] Lee H, Lee H, Lim Y. Vitamin D₃ improves lipophagy-associated renal lipid metabolism and tissue damage in diabetic mice[J]. *Nutr Res*, 2020, 80: 55-65.
- [84] Varshney R, Varshney R, Mishra R, *et al.* Kaempferol alleviates palmitic acid-induced lipid stores, endoplasmic reticulum stress and pancreatic β -cell dysfunction through AMPK/mTOR-mediated lipophagy[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 57: 212-227.
- [85] Skjeldal FM, Haugen LH, Mateus D, *et al.* De novo formation of early endosomes during Rab5-to-Rab7a transition[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(8): jcs254185.
- [86] Han YZ, Du BX, Zhu XY, *et al.* Lipid metabolism disorder in diabetic kidney disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1336402.
- [87] Liu J, Jiang G, He P, *et al.* Mechanism of ferroptosis in traditional Chinese medicine for clinical treatment: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1108836.