

综述

铁死亡与脓毒症相关急性肾损伤研究进展

齐敏君^{1,2}, 邓排^{1,2}, 李梅香^{1,2}, 张江明^{2,3}, 董开忠¹, 刘冬梅^{1,2,3,4*}

¹西北民族大学医学部, 甘肃兰州 730030; ²解放军联勤保障部队第940医院重症医学科, 甘肃兰州 730050; ³甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ⁴解放军联勤保障部队第940医院高原医学科, 甘肃兰州 730050

[中图分类号] R730.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2252.2026.0321

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 齐敏君, 邓排, 李梅香等. 铁死亡与脓毒症相关急性肾损伤研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2252.2026.0321.

[收稿日期] 2025-11-13

[录用日期] 2026-02-05

[上线日期] 2026-03-21

[摘要] 脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)是脓症患者常见的严重并发症, 其发病机制复杂且缺乏有效治疗手段。铁死亡作为一种铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式, 被证实与SA-AKI的发生发展密切相关。脓毒症状态下全身炎症反应、氧化应激及代谢紊乱可导致肾小管上皮细胞内铁超载、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性抑制及脂质过氧化产物蓄积, 进而触发铁死亡, 加剧肾组织损伤。本文针对铁死亡的发生机制及铁死亡在SA-AKI中的研究进展进行综述, 以期对SA-AKI的防治提供方向。

[关键词] 铁死亡; 脓毒症相关急性肾损伤; 脂质过氧化; GPX4; 氧化应激

Research advances in ferroptosis and sepsis-associated acute kidney injury

Qi Min-Jun^{1,2}, Deng Pai^{1,2}, Li Mei-Xiang^{1,2}, Zhang Jiang-Ming^{2,3}, Dong Kai-Zhong¹, Liu Dong-Mei^{1,2,3,4*}¹Department of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu 730030, China²Department of Intensive Care Unit, ³Department of High-Altitude Medicine, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China⁴First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

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

This work was supported by the Central University Basic Research and Business Expenses Special Fund Project (31920240061), the Lanzhou City Science and Technology Plan Project (2023-ZD-180), the 2025 Annual Project for College Students' Innovation and Entrepreneurship in Gansu Province (2025CXCY-074), the Joint Research Fund Project of Gansu University of Chinese Medicine (HXLH-XTCX13)

[Abstract] Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is a common and serious complication in patients with sepsis, and its pathogenesis is complex with limited effective treatment methods. Ferroptosis, as a type of iron-dependent lipid peroxidation-driven programmed cell death, has been proven to be closely related to the occurrence and development of SA-AKI. Under sepsis conditions, systemic inflammatory response, oxidative stress, and metabolic disorders can lead to iron overload in renal tubular epithelial cells, inhibition of glutathione peroxidase (GPX) 4 activity, and accumulation of lipid peroxidation products, thereby triggering ferroptosis and exacerbating renal tissue damage. This article reviews the research progress of ferroptosis in SA-AKI to provide directions for the prevention and treatment of SA-AKI.

[Key words] ferroptosis; sepsis-related acute kidney injury; lipid peroxidation; GPX4; oxidative stress

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1], 具有发病率高、病死率高、疾病负担重, 即“两高一重”的特点^[2]。脓毒症可引发多个器官功能障碍, 肾脏是最常见的靶器官,

[基金项目] 中央高校基本科研业务费专项资金项目(31920240061); 兰州市科技计划项目(2023-ZD-180); 2025年度甘肃省大学生创新创业项目(2025CXCY-074); 甘肃中医药大学联合科研基金项目(HXLH-XTCX13)

[作者简介] 齐敏君, 硕士研究生, 主要从事肾脏病方面的研究**[通信作者]** 刘冬梅, E-mail: liudongmeiz@163.com

重症监护室(intensive care unit, ICU)内脓毒症相关急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI)的相关病死率高达60%^[3]。SA-AKI发病机制复杂,多种病理生理学机制可能同时导致SA-AKI的发生^[4],但目前仍缺乏有效治疗手段。SA-AKI中肾脏的病理改变包括肾小管细胞发生坏死、凋亡和自噬,急性肾小管坏死是其中重要的病理生理机制^[5]。但有研究对这一观点提出质疑,表明仅有22%患者的肾活检表现为急性肾小管坏死^[6]。

铁死亡是区别于凋亡、自噬、坏死等的一种细胞死亡模式^[7],属于可调控非凋亡的细胞程序性死亡形式^[8],主要通过细胞内铁滞留、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭及依赖铁的脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积^[8-9]。ROS过度累积可激活细胞内氧化应激反应,随之损伤蛋白质、核酸、脂质,并最终导致细胞发生铁死亡,在多种脏器疾病进展的病理生理机制中发挥关键作用^[10]。已有研究发现,发生铁死亡的细胞同时释放细胞因子和趋化因子,可促进炎症反应发生,进一步加重器官功能损害^[11],因此,以铁死亡为治疗靶点可能具有保护脏器功能的作用^[12]。有实验表明,铁死亡的发生与肾脏相关,铁死亡相关信号分子的表达与临床急性肾损伤(associated acute kidney injury, AKI)的发病率及病死率呈正相关^[13-14],且铁死亡在SA-AKI的发生、发展中也同样发挥着重要作用^[3, 15]。因此,本文对铁死亡在SA-AKI中的研究进展进行综述,以期对SA-AKI的防治提供方向。

1 铁死亡概述

铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性程序性细胞死亡形式,2012年由Dixon等^[7]首次正式命名。其生物学特征为脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)的失控性累积和抗氧化防御系统的失活^[7,16],细胞内铁沉积、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量减少和脂质活性氧(reactive oxygenspecies, ROS)蓄积是其形成的主要机制^[16]。

铁死亡在形态学上不同于凋亡、坏死、焦亡和自噬等既往发现的调节性细胞死亡模式,其以胞膜破裂和无染色质凝聚为主要特征,同时包括线粒体膜密度增加、体积缩小、嵴缩小或消失等特征^[17-18]。铁死亡在SA-AKI的肾小管上皮细胞损伤中发挥关键作用^[17,19],其机制涉及铁代谢失衡、氧化应激及炎症信号的交互作用。已有研究发现,铁死亡与脓毒症相关多脏器损伤的发生、发展密切相关^[15,20-21],多种铁死亡调控因子和相关机制相继被揭示^[22-24]。因此,通过铁死亡相关的分子机制改善脓毒症相关器官功能障碍,可为开发铁死亡介导的脓毒症相关脏

器损伤防治路径提供思路,未来靶向铁死亡可能成为SA-AKI防治的新方向。

2 铁死亡的发生机制

2.1 铁离子代谢紊乱 铁是在机体生理活动中发挥至重要作用的微量元素,可参与多种全身及细胞的重要反应进程,而氧化脂质积聚和铁死亡的发生均依赖于铁在生物体中的不同存在形式^[17,25-26]。机体中的铁通常以铁离子(ferriion, Fe^{3+})和亚铁离子(ferroussion, Fe^{2+})的相互转化参加生物代谢过程,其中大多数铁以 Fe^{3+} 与转铁蛋白(transferrin, TF)结合的形式存在,通过细胞膜上的二价金属离子转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)进入细胞并被还原为 Fe^{2+} ^[27-28]。当铁代谢紊乱时, Fe^{2+} 离子过载,使铁可参与芬顿反应: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}\cdot + \text{HO}^-$,生成羟基自由基($\text{HO}\cdot$),该自由基能以扩散控制速率、无差别攻击任何生物分子,从而诱发LPO过量蓄积,大量ROS的产生,最终诱导了铁死亡的发生^[9]。随着机体摄入过量的铁,组织中的铁浓度超过机体的结合能力,形成非TF结合铁,而肾脏对铁的吸收较敏感,从而导致组织发生铁过载^[9]。细胞对铁死亡的敏感性并不依赖于组织中铁含量的多少,更倾向于TF及其TFR1的表达,因此其表达变化可改变细胞内铁的可用性,从而影响铁死亡^[29]。铁代谢的调节可作为潜在靶点以控制铁死亡,而细胞内 Fe^{2+} 过载诱发的铁死亡则可用药物降低 Fe^{2+} 水平从而抑制铁死亡的发生。

2.2 脂质过氧化 铁死亡的本质是由铁依赖性脂质过氧化造成的细胞损伤。在病理状态下,细胞可通过多种代谢途径产生大量的ROS簇,并与多元不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)反应形成毒性LPO,细胞膜上PUFAs过氧化导致的这种LPO蓄积是铁死亡的重要驱动因素^[10],可破坏细胞膜的稳定性从而诱发铁死亡^[30-31]。长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)和脂氧合酶亚型5(lipoxygenase 5, LOX-5)在PUFAs参与铁死亡反应中发挥着关键作用,抑制ACSL4可在多种条件下减少铁死亡的发生^[32],而调节LOX-5活性可有效抑制细胞发生脂质过氧化从而抑制铁死亡^[33]。因此,为了有效抑制细胞铁死亡,关键是抑制脂质过氧化引发的LPO异常积累,使用铁死亡抑制剂ferrostatin-1(Fer-1)减少铁离子的积累和ROS的产生,可明显减轻其对脏器的损伤^[34]。

2.3 谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4) GPX4作为体内存在的唯一可将定位于生物膜上的LPO直接还原为相应醇类的酶^[35-36],需要与谷胱甘肽协同进行氧化还原反应。已有研究发现,GPX4可将细胞内脂质过

氧化氢转化为脂质醇,促进过氧化氢的分解,修复脂质细胞的氧化损伤,并保护细胞膜不受氧化损伤,其活性降低是铁死亡的重要分子特征之一^[36-37]。在SA-AKI的发生和进展中,炎症因子可通过抑制系统Xc⁻[一种由溶质载体家族成员SLC7A11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和SLC3A2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)组成的胱氨酸/谷氨酸反向转运体]的活性,减少细胞外胱氨酸的摄取。胱氨酸作为合成GSH的前体,其缺乏直接导致细胞内GSH水平下降,进而削弱GPX4的抗氧化能力而引发脂质过氧化和铁死亡^[38-40]。而脓毒症中氧化应激可抑制GSH合成,导致GPX4功能丧失,毒性LPO蓄积,从而加剧氧化损伤。细胞实验已经证实,GPX4可通过抑制伊拉斯汀中的磷脂过氧化来调节铁死亡^[36]。维生素D受体激动剂帕立骨化醇可通过减少脂质过氧化和逆转GPX4水平降低来减轻顺铂诱导的AKI,保护肾脏免受铁死亡的损伤^[34]。在SA-AKI中,RNA结合蛋白P23作为铁死亡的关键抑制因子,可直接与GPX4 mRNA和蛋白质结合形成一种保护复合物,减轻铁死亡损伤并减弱SA-AKI的肾功能障碍^[41]。监测GPX4活性的改变将有助于观察铁死亡的发生情况并进行干预,可有效预防铁死亡的加重。

3 铁死亡与SA-AKI

SA-AKI的发病机制是多因素和复杂的,涉及炎症、线粒体功能障碍、代谢重编程、微循环功能障碍和血流动力学异常等多种因素^[42-44]。在过去几十年中,改善SA-AKI患者预后的尝试主要集中在改善血流动力学、利尿剂、减轻氧化应激及早期目标导向治疗等方面^[45],但这些尝试并未提高患者的长期生存率。

线粒体功能是细胞代谢及代谢重编程的重要组成部分,脓毒症可导致显著的线粒体损伤和线粒体质量控制过程的激活,并可干扰细胞信号通路。在肾脏的各种细胞类型中,肾小管上皮细胞是代谢最活跃的细胞,对脓毒症相关损伤非常敏感。在SA-AKI过程中,肾小管上皮细胞可使体内ATP水平降低,腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被激活,AMPK的晚期激活可能最终通过细胞存活和线粒体生物发生来稳定能量平衡^[44]。因此,线粒体功能障碍与脓毒症患者的肾功能和生存率密切相关。目前尚缺乏对SA-AKI的早期识别和干预措施,未来仍应积极探索SA-AKI的发病机制和有效防治方案。

3.1 铁死亡驱动SA-AKI炎症的分子基础 铁死亡细胞破裂后释放高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)、ATP、线粒体DNA(mitochondrial

DNA, mtDNA)等损伤相关分子模式(damage associated molecule pattern, DAMPs),从而引起炎症反应^[46]。这些分子通过结合Toll样受体(Toll-like receptor 2/4, TLR2/4)激活髓样分化因子88/核因子 κ B(myeloid differentiation factor 88/nuclear factor- κ B, MyD88/NF- κ B)通路,促进巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6等促炎因子^[47]。失调的炎症反应是许多下游并发症发生的主要原因,炎症反应越强烈,就越可能直接导致肾脏损伤的产生。脓毒症进程中,升高的IL-6介导肝铁调素(hepcidin)升高引发全身炎症反应,导致肾小管上皮细胞铁输出蛋白Ferroportin降解^[48]。此外,有研究发现,在SA-AKI小鼠模型中,铁死亡抑制剂Fer-1可明显降低DAMPs水平和炎症因子表达^[49]。

已有研究通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和盲肠结扎穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)法制备的小鼠模型进行体内实验和体外细胞实验,并观察到铁死亡组织中存在坏死性炎症现象^[50]。研究发现,肾小管上皮细胞通过释放DAMPs剪接体相关蛋白130(splicing factor proline-and glutamine-rich 130, SAP130),结合巨噬细胞表面受体巨噬细胞诱导型C型凝集素(macrophage-inducible C-type lectin, Mincle),激活脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)/核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路,进一步促进巨噬细胞向促炎M1型极化,形成炎症-铁死亡循环,加剧肾小管上皮细胞死亡的发生^[51]。而铁死亡抑制剂Fer-1可显著抑制铁死亡、肾小管上皮细胞死亡和巨噬细胞M1极化,同时中和抗体阻断SAP130或敲低Mincle表达,可减轻肾脏损伤和炎症。此外,有研究通过脓毒症小鼠模型实验证实,铁螯合剂和脂质过氧化抑制剂可降低肾组织脂质过氧化标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、ROS水平及TNF- α 、IL-6等炎症因子的表达,从而减轻肾小管损伤^[25]。

铁死亡可使膜磷脂降解释放的花生四烯酸(arachidonic acid, AA)经环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)/前列腺素合成酶2(prostaglandin synthase 2, PTGS2)代谢为前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂),进一步激活巨噬细胞并上调TNF- α 、IL-6等促炎基因^[52-53]。研究表明,SA-AKI患者肾组织中COX-2表达水平升高,与肾功能损伤程度呈正相关^[53]。在高脂饮食的脓毒症小鼠模型中发现,Fer-1可显著减轻脓毒症小鼠的肾损伤,通过抑制铁死亡及炎症的发生可有效提高SA-AKI模型小鼠的治疗效果^[54]。

3.2 铁死亡与SA-AKI相关的生物标志物 铁死亡常见的血清学指标包括血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、

血清铁(serum iron, SI)和TF等,其中SF为铁存储蛋白,常反映铁超载水平,SI为游离铁,可直接催化芬顿反应,TF负责调控游离铁^[55-57]。已有多因素logistic回归显示,SF、SI、TF均为SA-AKI患者死亡发生的独立危险因素($P<0.05$),提示铁死亡与SA-AKI患者的生存明显相关^[58]。有研究发现,铁螯合剂如去铁胺(deferoxamine, DFO)能够有效降低细胞内游离铁水平,从而减轻脂质过氧化和铁死亡,改善SA-AKI的肾功能和组织损伤^[40,59]。

通过动物模型实验表明,通过上调肾脏中核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)的表达可抑制脓毒症铁死亡和AKI的发生^[60]。铁死亡中的N⁶-甲基腺苷(N⁶-adenosine methylation, m⁶A)(即RNA甲基化调节因子)在SA-AKI中的表达谱和潜在功能与一些枢纽基因显著相关,并促进疾病的进展^[61],可能对未来的治疗具有潜在的临床意义。通过体内实验及分析临床患者和健康受试者的血清及尿液样本数据,发现尿miR-452表达水平升高是SA-AKI的有效生物标志物,但与铁死亡之间的关系尚不明确^[62]。采用机器学习及基因数据库分析研究发现,与SA-AKI显著相关的有11个铁死亡相关基因,且实验验证表明,SLC2A3在SA-AKI模型中高表达,而CC类趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)、含凝血酶敏感蛋白酶体的去解联金属蛋白酶1(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS1)和胞质环氧化物水解酶2(epoxide hydrolase 2, EPHX2)在SA-AKI模型中低表达^[63]。此外,miR-124-3p.1可能作为潜在的治疗靶点,通过抑制磷脂代谢关键酶溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)的上调可抑制SA-AKI中的铁死亡^[64]。

综上,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,提示铁死亡在SA-AKI的发生中发挥重要作用。

3.3 铁死亡与SA-AKI相关的信号转导通路 铁死亡的发生是一个复杂的过程,涉及细胞内多条代谢通路的失衡。在SA-AKI的病理条件下,这些通路的异常激活或抑制共同促进了肾小管上皮细胞的铁死亡。

3.3.1 GSH-GPX4系统 GSH-GPX4系统是目前公认的铁死亡核心调控通路。在由炎症因子诱导的SA-AKI小鼠模型研究发现,铁死亡标志物如MDA、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)水平明显升高,而GSH水平和GPX4活性则明显降低^[50,60,65]。铁死亡抑制剂Fer-1能够通过直接清除脂质自由基或保护GPX4活性,有效减轻SA-AKI模型中的肾脏损伤和铁死亡程度^[60,66]。此外,增强肝再生因子

(augmenter of liver regeneration, ALR)、人参皂苷Rg1等,也被证实可通过调节GSH-GPX4系统来抑制SA-AKI中的铁死亡,其中ALR是通过维持GSH-GPX系统的功能,发挥抑制肾脏缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion, I/R)模型中铁死亡的作用^[38-39]。最近的研究还发现,发生铁死亡的肾小管上皮细胞释放SAP130,与巨噬细胞上的Mincle受体结合,促进M1型巨噬细胞极化,后者进一步加剧肾小管上皮细胞的铁死亡,形成“铁死亡-炎症放大循环”^[50],而Mincle受体可通过增强Nrf2核转位,上调GPX4的表达,从而抑制SA-AKI中的铁死亡^[67],达到减轻肾脏损伤的目的。

3.3.2 铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)通路 独立于GPX4系统的FSP1通路曾被命名为线粒体相关凋亡诱导因子2(apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2, AIFM2)通路,是近年来发现的另一条重要的铁死亡抑制通路^[38]。FSP1通过消耗还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form, NADPH)将辅酶Q₀(CoQ₀)还原为泛醇(reduced coenzyme Q₀, CoQ₀H₂)。CoQ₀H₂作为一种强效的亲脂性抗氧化剂,能够捕获脂质自由基,直接抑制脂质过氧化链式反应的传播,从而阻止铁死亡的发生。在SA-AKI的研究中,人参皂苷Rg1可上调FSP1的表达,增加CoQ₀和CoQ₀H₂的水平,降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)⁺/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)比值,从而减少脂质过氧化产物的积累,因此,通过激活FSP1-CoQ₀-NAD(P)H通路可抑制LPS诱导的HK-2细胞铁死亡和SA-AKI^[38]。该结果进一步提示FSP1-CoQ₀-NAD(P)H通路是SA-AKI中铁死亡的重要调控机制,与GPX4通路共同构成了抵御铁死亡的双重防线。

3.3.3 沉默信息调节因子1(SIRT1)/Nrf2/血红素加氧酶1(HO-1)通路 Nrf2是抗氧化反应的核心转录因子,可上调SLC7A11和GPX4,而SIRT1的表达和活性可能受到SA-AKI中脓毒症相关炎症和氧化应激的抑制,导致Nrf2通路活化不足,铁死亡易感性增加^[66]。在CLP法诱导的SA-AKI模型中发现,鸢尾素通过激活SIRT1促进Nrf2的去乙酰化和核转位,进而上调HO-1和GPX4的表达,并通过SIRT1/Nrf2/HO-1通路减少ROS生成和脂质过氧化,从而改善SA-AKI^[66]。

Nrf2/HO-1通路是一种重要的内源性保护机制,在SA-AKI中能够有效抑制铁死亡。研究发现,多种天然药物成分如小檗碱、槲皮素等可通过激活Nrf2/

HO-1 通路减轻 SA-AKI 中的铁死亡和肾脏损伤^[68]。已有动物实验发现,一种由必需多不饱和脂肪酸衍生的特异性促炎症消退介质,即组织再生中的 maresin 结 合 物 1(maresin conjugates in tissue regeneration 1, MCTR1),可通过激活 Nrf2 上调 HO-1 等抗氧化基因的表达,抑制 LPS 诱导的 HK-2 细胞和 CLP 小鼠肾脏的铁死亡^[60]。褪黑素^[69]和右美托咪定^[70]也可通过激活 Nrf2/HO-1 通路,抑制 SA-AKI 中的铁死亡。此外,在 SA-AKI 动物模型中,使用 Nrf2 抑制剂 ML385 后发现铁死亡和肾损伤加剧,进一步证实 Nrf2/HO-1 通路在抑制 SA-AKI 铁死亡中发挥了关键作用^[70]。

3.3.4 白细胞介素-3 调控蛋白(NFIL3)-ACSL4 通路 NFIL3-ACSL4 轴可参与 SA-AKI 的铁死亡和炎症反应,通过对 GEO 数据库的分析发现,脓毒症患者中肾小管上皮细胞 NFIL3 高表达能够抑制关键促炎细胞因子的产生,且与铁死亡的关键分子 ACSL4 高度相关^[22]。体外和体内研究发现,节律基因 NFIL3 在脓毒症中高表达,上调 ACSL4 以促进肾小管铁死亡;随后进行的 NFIL3 敲低实验发现,下调 ACSL4 表达可减轻肾小管上皮细胞的铁死亡和炎症反应,从而保护 SA-AKI^[22]。以上研究证实,节律基因 NFIL3 可参与 SA-AKI 的发展,为 SA-AKI 提供了潜在的治疗靶点。

3.3.5 其他通路 通过对 GEO 数据库,以及 CLP 造模小鼠肾脏进行转录组分析发现,铁死亡相关的小鼠 miR-7212-5p-血红素加氧酶 1(mouse miR-7212-5p-heme oxygenase 1, mmu-miR-7212-5p-Hmox1)通路是参与 SA-AKI 病理生理过程的关键 RNA 调控通路^[61]。同时该研究还发现了 7 个显著参与信号通路的关键基因 *Hmox1*、*Spp1*、*Socs3*、*Mapk14*、*Lcn2*、*Cxcl1* 和 *Cxcl12*。SA-AKI 中铁死亡的调控并非由单一通路独立完成,而是多条信号通路相互交织、协同作用的结果,深入理解这些通路间的相互作用,对于发现潜在治疗靶点和开发高效的联合治疗策略至关重要。

4 总结与展望

SA-AKI 是危重症肾脏病医学领域的重大挑战,其高发病率和病死率迫切需要新的治疗策略。铁死亡作为一种新型的调节性细胞死亡方式,与 SA-AKI 的发生发展密切相关。目前,以介导铁死亡的发展及调控机制来减轻 SA-AKI 的研究取得了显著进展,针对其调控网络的多维度干预,如药物、代谢、基因等已展现出巨大潜力。本文系统阐述了铁死亡的核心发生机制及多条信号转导通路在 SA-AKI 中的作用,揭示了铁死亡是 SA-AKI 病理生理过程中的关键环节,并为开发以铁死亡为靶点减轻或治疗 SA-AKI

提供了丰富的理论基础。

尽管研究取得了很大进展,但仍存在若干关键问题亟待解决。目前的研究大多数基于动物模型和细胞系,临床 SA-AKI 与铁死亡的发生证据、关键调控分子及相关性需要更多的临床研究来证实。因此,加强基础研究与临床研究的紧密结合,探索铁死亡与 SA-AKI 相关的特异性生物标志物,可用于早期诊断、预后评估和治疗反应监测,将为靶向铁死亡为干预 SA-AKI 提供重要思路。此外,随着对 SA-AKI 中铁死亡调控网络的新型方法的研究,结合多组学技术,如转录组学、蛋白质组学、代谢组学、脂质组学等和先进的成像技术、纳米技术等,有望发现更多关键精准的特异性标志物和通路,开发具有高度特异性和靶向性的铁死亡调节剂,通过结合纳米递送系统提高药物在肾脏的效应反馈,也将成为 SA-AKI 临床治疗的重要发展方向。铁死亡通过大量不同信号通路参与 SA-AKI 的发生,但其中相关性、作用先后及涉及的递送关系仍需深入研究。突破单一机制研究的局限,探索多靶点协同治疗及临床转化路径,推动 SA-AKI 精准诊疗的发展,将是未来研究的重点内容。

【参考文献】

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 中华医学会肠外肠内营养学分会,陈尔真,成杰,等.成人脓毒症患者医学营养治疗指南(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(7): 510-528.
- [3] 张楷齐,吴晶魁,姜娜,等.铁死亡抑制剂通过保护膜铁转运蛋白减轻脓毒症相关急性肾损伤[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 229-237.
- [4] Li L, Ling Z, Wang X, *et al.* Proteomics-based screening of AKR1B1 as a therapeutic target and validation study for sepsis-associated acute kidney injury[J]. PeerJ, 2024, 12: e16709.
- [5] Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2017, 31(3): 305-314.
- [6] Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, *et al.* Structure and function of the kidney in septic shock. a prospective controlled experimental study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(6): 692-700.
- [7] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [8] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285.
- [9] Bayir H, Dixon SJ, Tyurina YY, *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.
- [10] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. Cell, 2022, 185(14): 2401-2421.

- [11] Mu QD, Chen LY, Gao XT, *et al.* The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2021, 66(17): 1806-1816.
- [12] Sharma S, Leaf DE. Iron chelation as a potential therapeutic strategy for AKI prevention[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(11): 2060-2071.
- [13] Leaf DE, Rajapurkar M, Lele SS, *et al.* Plasma catalytic iron, AKI, and death among critically ill patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(11): 1849-1856.
- [14] Leaf DE, Swinkels DW. Catalytic iron and acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(5): F871-F876.
- [15] Messaris E, Antonakis PT, Memos N, *et al.* Deferoxamine administration in septic animals: improved survival and altered apoptotic gene expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(3): 455-459.
- [16] Zhang L, Luo YL, Xiang Y, *et al.* Ferroptosis inhibitors: past, present and future[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1407335.
- [17] 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.
- [18] Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, *et al.* Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(5): 348-366.
- [19] Li C, Yu L, Mai C, *et al.* KLF4 down-regulation resulting from TLR4 promotion of ERK1/2 phosphorylation underpins inflammatory response in sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 2013-2024.
- [20] Huo L, Liu C, Yuan Y, *et al.* Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for sepsis-associated organ damage[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 257: 115438.
- [21] 刘思齐, 杨正飞, 江山平. 铁死亡的发生机制及在脓毒症多器官功能障碍中的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(11): 1558-1563.
- [22] Xiao Z, Zhang J, Qiu Z, *et al.* Ferroptosis and inflammation are modulated by the NFIL3-ACSL4 axis in sepsis associated-acute kidney injury[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 349.
- [23] Luo L, Deng L, Chen Y, *et al.* Identification of lipocalin 2 as a ferroptosis-related key gene associated with hypoxic-ischemic brain damage via STAT3/NF- κ B signaling pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1): 186.
- [24] 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.
- [25] 张阳, 何繁漪, 孙孔春, 等. 铁死亡在急性肾损伤中的分子机制及治疗靶点研究进展[J]. *器官移植*, 2025, 16(2): 315-321.
- [26] 常熙雯, 赵安鹏, 姚菀腾, 等. 铁死亡在缺氧相关脑损伤中的研究进展[J]. *生理学报*, 2023, 75(2): 255-268.
- [27] Hou W, Xie Y, Song X, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [28] Cabantchik ZI. Labile iron in cells and body fluids: physiology, pathology, and pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 45.
- [29] Ahola S, Langer T. Ferroptosis in mitochondrial cardiomyopathy[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(2): 150-160.
- [30] Kuang F, Liu J, Tang D, *et al.* Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 586578.
- [31] Soupene E, Kuypers FA. Mammalian long-chain acyl-CoA synthetases[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(5): 507-521.
- [32] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, *et al.* Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [33] Zhou RP, Chen Y, Wei X, *et al.* Novel insights into ferroptosis: Implications for age-related diseases[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 11976-11997.
- [34] Angeli JPF, Shah R, Pratt DA, *et al.* Ferroptosis inhibition: mechanisms and opportunities[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(5): 489-498.
- [35] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2013, 1830(5): 3289-3303.
- [36] Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, *et al.* Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 143-170.
- [37] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11): 2195-2209.
- [38] Guo J, Chen L, Ma M. Ginsenoside Rg1 suppresses ferroptosis of renal tubular epithelial cells in sepsis-induced acute kidney injury via the FSP1-CoQ₁₀-NAD(P)H pathway[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(15): 2119-2132.
- [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.
- [40] Liu Y, Tan S, Wu Y, *et al.* The emerging role of ferroptosis in sepsis[J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(4): 368-380.
- [41] Luo M, Xu Q, Sun Y, *et al.* Co-chaperone p23 inhibits ferroptosis in sepsis-associated acute kidney injury by regulating gpx4 stability[J]. *Shock*, 2025, 64(2): 254-264.
- [42] Ferreira GS, Frota ML, Gonzaga MJD, *et al.* The role of biomarkers in diagnosis of sepsis and acute kidney injury[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(5): 931.
- [43] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, *et al.* Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [44] Qiao J, Cui LY. Multi-omics techniques make it possible to analyze sepsis-associated acute kidney injury comprehensively[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 905601.
- [45] Kellum JA, Wen X, de Caestecker MP, *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury: a problem deserving of new solutions[J]. *Nephron*, 2019, 143(3): 174-178.
- [46] 张轩, 闫文通, 王波, 等. 铁死亡在金黄色葡萄球菌感染中的研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(4): 538-543.
- [47] 王丽雯, 刘惠美, 李兰芳, 等. 铁死亡与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(2): 155-163.
- [48] Yang J, Yang L, Wang Y, *et al.* Interleukin-6 related signaling pathways as the intersection between chronic diseases and sepsis[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 34.
- [49] 欧贤, 周金瑶, 孙饶, 等. 基于数据挖掘和实验验证探究大黄素治疗脓毒症相关急性肾损伤的作用机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(8): 1422-1430, 1401.
- [50] Zhang J, Jiang J, Wang B, *et al.* SAP130 released by ferroptosis tubular epithelial cells promotes macrophage polarization via Mincle signaling in sepsis acute kidney injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111564.
- [51] Wang P, Li B, Song T, *et al.* Tubular-cell-derived extracellular vesicle miR-491-3p aggravates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting macrophage SIRT1-mediated Notch intracellular domain deacetylation-driven ubiquitin-proteasome degradation[J]. *Research (Wash D C)*, 2025, 8: 0929.

- [52] 张彦军, 刘晏东, 邓强, 等. 铁死亡对椎间盘变性的影响机制研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(5): 1021-1027.
- [53] 周桃桃, 郭兆安. 铁死亡在急性肾损伤中的作用机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(4): 362-367.
- [54] 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.
- [55] Wang F, Deng G, Liang N, *et al.* Serum ferritin level is an effective prognostic factor for lung cancer immunotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24(1): 2285367.
- [56] El-Benhawy SA, Abdelrhman IG, Sadek NA, *et al.* Studying ferroptosis and iron metabolism pre- and post-radiotherapy treatment in breast cancer patients[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2023, 35(1): 4.
- [57] Xu G, Wang H, Li X, *et al.* Recent progress on targeting ferroptosis for cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190: 114584.
- [58] Zhang X, Luo T, Luo Y, *et al.* Association between serum ferritin and in-hospital mortality in critical ill with sepsis-associated acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. *Mod Health Sci*, 2025, 8(1): p58.
- [59] Wang W, Chen J, Zhan L, *et al.* Iron and ferroptosis in kidney disease: molecular and metabolic mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1531577.
- [60] Xiao J, Yang Q, Zhang Y, *et al.* Maresin conjugates in tissue regeneration-1 suppresses ferroptosis in septic acute kidney injury [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 221.
- [61] Liu B, Ao S, Tan F, *et al.* Transcriptomic analysis and laboratory experiments reveal potential critical genes and regulatory mechanisms in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(13): 737.
- [62] Liu Z, Yang D, Gao J, *et al.* Discovery and validation of miR-452 as an effective biomarker for acute kidney injury in sepsis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 11963-11975.
- [63] Guo G, Wang Y, Kou W, *et al.* Identifying the molecular mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury and predicting potential drugs[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 1062293.
- [64] 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.
- [65] Zhang Y, Zeng Y, Huang M, *et al.* Andrographolide attenuates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis through the Nrf2/FSP1 pathway[J]. *Free Radic Res*, 2024, 58(3): 156-169.
- [66] 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.
- [67] Zan H, Liu J, Yang M, *et al.* Melittin alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting GPX4 expression to inhibit ferroptosis [J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2290864.
- [68] Zheng Y, Shi X, Hou J, *et al.* Integrating metabolomics and network pharmacology to explore Rhizoma Coptidis extracts against sepsis-associated acute kidney injury[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1164: 122525.
- [69] 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.
- [70] Luo RR, Yang J, Sun YL, *et al.* Dexmedetomidine attenuates ferroptosis by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway in LPS-induced acute kidney injury[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(10): 7785-7796.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®