

• 综述 •

开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

铁死亡在糖尿病肾脏疾病发病机制中的研究进展

李嘉欣 龙琴 李耀彰 李宪凯 王美娇 代巧妹
黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040
通信作者: 代巧妹, Email: 176886387@qq.com

【摘要】 铁死亡是近些年发现的一种新的细胞死亡方式, 与坏死、凋亡、自噬等不同的是铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化堆积后造成的结果。大量研究表明, 糖尿病肾脏疾病发病与铁死亡有密切关系, 多涉及铁离子代谢异常, 脂质过氧化堆积, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 活性受到抑制及线粒体功能障碍等。本文围绕铁死亡的特点及调控铁死亡关键信号因子、关键信号通路与糖尿病肾脏疾病之间的关系以及近年靶向铁死亡对糖尿病肾脏疾病治疗的研究进展进行综述, 旨在为临床糖尿病肾脏疾病防治提供参考。

【关键词】 铁死亡; 糖尿病肾病; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 过氧化脂质类

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2013M531081)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.08.010

Research advances of ferroptosis in the pathogenesis of diabetic kidney disease

Li Jia-xin, Long Qin, Li Yao-zhang, Li Xian-kai, Wang Mei-Qiao, Dai Qiao-mei

College of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author: Dai Qiao-mei, Email: 176886387@qq.com

【Abstract】 Ferroptosis is a novel mode of cell death discovered in recent years. Unlike necrosis, apoptosis or autophagy, ferroptosis is the result of iron-dependent lipid peroxidation accumulation. A growing number of studies have demonstrated that the pathogenesis of diabetic kidney disease (DKD) is correlated closely with ferroptosis, involving abnormal iron metabolism, an accumulation of lipid peroxidation, an inhibition of glutathione peroxidase 4 activity and mitochondrial dysfunction. This review summarized the characteristics of ferroptosis, the key signaling factors regulating ferroptosis, the relationship between key signaling pathways and DKD and the latest researches of targeting ferroptosis in the treatment of DKD, aiming to provide references for clinical prevention and treatment of DKD.

【Key words】 Ferroptosis; Diabetic kidney disease; Glutathione peroxidase 4; Lipid peroxides

Fund program: China Postdoctoral Science Foundation Project (2013M531081)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.08.010

一、铁死亡概念与致病机制

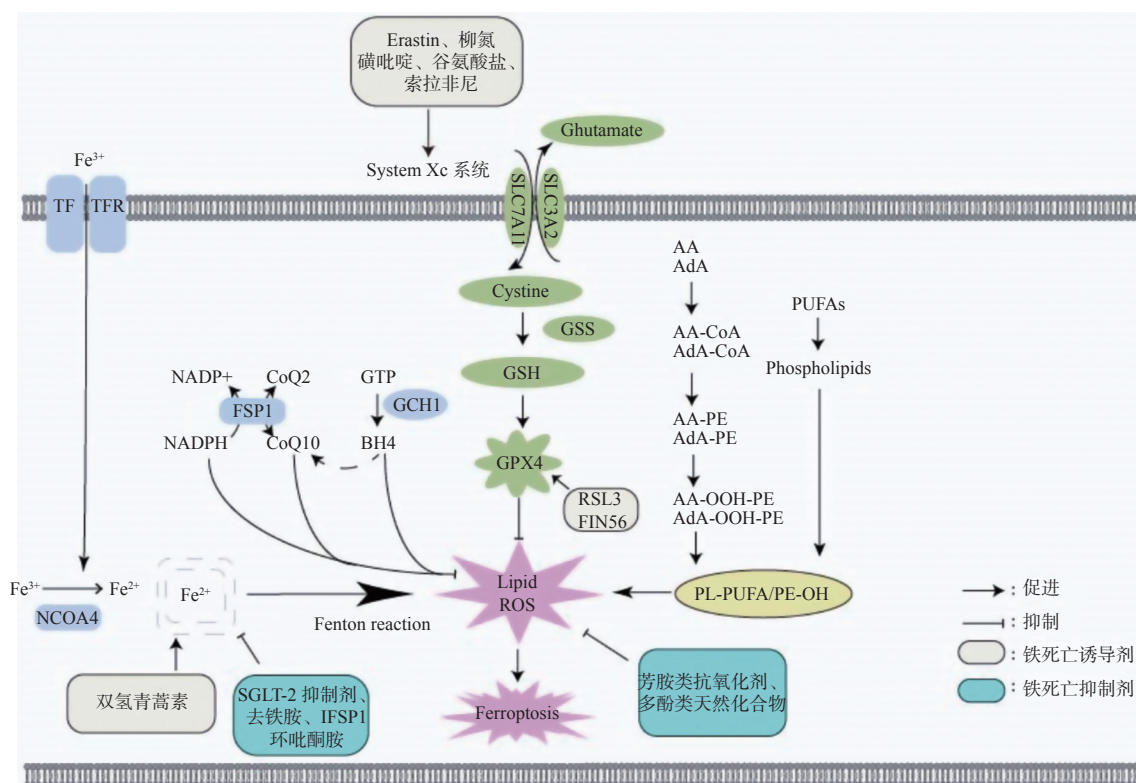
迄今为止, 人们已经发现凋亡、坏死、焦亡、自噬等多种程序性死亡方式。2012 年 Dixon 等^[1] 提出铁死亡是一种铁依赖性、以细胞内脂质过氧化物大量堆积为主要特征的新的细胞死亡形式。与凋亡、坏死、焦亡、自噬等程序性死亡方式不同的是, 铁死亡发生时细胞内未观察到凋亡小体、DNA 断裂以及 caspase 家族的激活; 显微镜观察铁死亡的主要形态学特征为线粒体明显皱缩、细胞体膜密度增加、线粒体嵴消失、线粒体外膜破裂、细胞核正常^[2-4]。生化方面细胞内铁离子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平增高发生芬顿反应, 线粒体膜电位降低, 脂质过氧化反应

及谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活^[5]。(图 1)

二、调控铁死亡的相关因子

(一)铁死亡的正调节因子

1. Fe^{2+} 正常生理情况下, 人体内的铁离子在生产、运输、储存、结合、分解中保持稳定的状态, 细胞内的铁元素受到严密的调控。大多数铁被亚铁血红素连接, 以 FeS 团簇结合, 或储存在铁储存蛋白铁蛋白中。然而, 存在少量的不稳定铁离子, 能够参与氧化还原反应。铁离子的产生途径分为以下几个步骤, 首先是携带 Fe^{3+} 的转铁蛋白(transferin, TF)与胞膜的转铁蛋白受体(transferin receptor, TFR)



注: Erastin 为抑酯酶素; system xc 为胱氨酸/谷氨酸逆转运系统; ghutamate 为谷氨酸酯; SLC3A2 为溶质载体家族 3 成员 2; SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11; cystine 为胱氨酸; GSH 为谷胱甘肽。

图 1 调控铁死亡的关键信号通路

结合进入细胞中,在细胞囊泡酸性环境中与铁还原酶的作用下释放大量的 Fe^{2+} 形成铁池;胞内的核受体辅激活蛋白 4 与 Fe^{3+} 结合产生大量的 Fe^{2+} , Fe^{2+} 亲氧性极强,极易与 H_2O_2 发生芬顿反应,产生对蛋白、DNA、细胞造成氧化损伤的羟基自由基诱导铁死亡^[6]。

2. p53 蛋白 p53 是广受关注的抑癌因子,在诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞上发挥重要作用^[7]。研究发现 p53 蛋白通过抑制溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 逆转录影响半胱氨酸进入胞内,从而诱导细胞发生铁死亡^[8]。p53 蛋白既影响半胱氨酸进入胞内会导致 GSH 生成不足,也通过作用于脂质过氧化合成酶生成大量脂质过氧化物进而诱导细胞发生铁死亡。

3. 脂质过氧化反应 脂质过氧化是指大量自由基堆积与 DNA、蛋白质、脂质成分反应,改变细胞原有的活性、结构、物理性质,破坏细胞膜结构功能、稳定性,细胞通透性增加,导致细胞死亡^[9]。在铁死亡中,脂质过氧化的危害主要体现在多聚不饱和脂肪酸和磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamines, PE)两种成分氧化降解,释放大量的脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO),如丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基壬烯醛等毒性物质,破坏细胞结构及细胞稳定性,促进铁死亡发生^[10]。

(二)铁死亡的负调节因子

1. GPX4 GSH 是合成 GPX4 的重要底物。GPX4 是铁死亡中关键调控因子,也是细胞内重要的抗氧化酶,可

以抑制脂质过氧化物酶活性,清除铁蓄积产生的脂质过氧化物^[11]。高糖环境刺激下铁死亡标志性蛋白 GPX4 表达量明显减少^[12]。研究发现细胞培养中去除胱氨酸后细胞就会死亡,这是由于胱氨酸是合成 GSH 的关键因子。

2. 胱氨酸/谷氨酸逆转运系统(system xc-) System xc- 由 SLC7A11 与通过二硫键连接到单次跨膜调节亚基溶质载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 上构成,该系统对于调控铁死亡起到至关重要的作用^[13]。在 system xc-中,半胱氨酸从胞内到达胞外后发生氧化反应变为胱氨酸,胱氨酸与谷氨酸通过 system xc-等比例交换进出细胞,胱氨酸进入胞内后在谷胱甘肽合成酶催化作用下生成半胱氨酸与 GSH,如此循环胱氨酸/半胱氨酸氧化还原反应^[14]。半胱氨酸对细胞内蛋白质与 GSH 的生成至关重要,在谷氨酰半胱氨酸合成酶与谷氨酰胺合成酶的作用下合成 GSH, GSH 是合成抗氧化酶的重要辅助因子。

3. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) NADPH 是细胞内的重要辅酶,参与糖、脂质、蛋白质等物质代谢的氧化还原反应。NADPH 在调控铁死亡发挥双重作用,一方面 NADPH 通过补给 GSH 和 TXN 系统来维持细胞氧化还原平衡进而抑制铁死亡;另一方面各种生长因子、细胞因子、趋化因子及其他刺激可以活化 NADPH 氧化酶通过消耗 NADPH 形成 $NADP^+$ 和过氧化物,产生大量 ROS,进而引起氧化损伤^[15]。

4. 铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1,

FSP1) FSP1 是一种新型的铁死亡抑制剂, FSP1 的 N 端含有一个典型的肉豆蔻酰化基元, 而肉豆蔻酰化是一种脂质修饰物, 可促进靶蛋白与细胞膜结合^[16-18]。两个研究组都证实了 FSP1 蛋白 N 端肉豆蔻酰化有助于 FSP1 定位于质膜, 这对其抑铁活性至关重要^[19]。研究发现, FSP1 抑制细胞铁死亡方式与 GPX4 蛋白抑制方式并不相同, 两者互不干扰。这说明 FSP1 基因药理靶向作用与 GPX4 抑制剂联用抑制细胞铁死亡或可产生良好协同作用。

5. 热休克蛋白 B1(heat shock proteins B1, HSPB1)

HSPB1 是分布最广和研究最多的小热休克蛋白, 其水平以热休克转录因子 1(heat shock factor 1, HSF1)依赖性方式上调。Sun 等^[20]研究发现 HSPB1 通过抑制小分子铁蛋白 TFP1 表达可降低细胞内铁离子浓度。饶政清等^[21]研究发现通过上调 HSF1/HSPB1 通路, 抑制 TFR1 的表达以减少神经元铁的吸收, 进而抑制脂质过氧化反应引起的缺血性脑卒中神经元铁死亡。马振旺等^[22]研究发现白藜芦醇通过上调 HSF1 的表达进而抑制细胞铁死亡改善高糖诱导的心肌细胞损伤。这说明 HSF1/HSPB1 通路调控的细胞铁转运与铁死亡密切相关。

6. 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4, ACSL4) ACSL4 是长链脂酰 CoA 合成酶家族中一员, 是参与合成膜磷脂氧化来调控铁死亡的关键因子, ACSL4 利用 AA 与 AdA 发生酶促反应形成 AA/AdA-COA, 接着 AA/AdA-COA 在溶血磷脂胆碱酰基转移酶 3 的催化作用下与 PE 结合形成 PE-AA/AdA-COA, 这时形成的 PE-AA/AdA-COA 与自由基亲和力大大增高, 容易被自由基或 ALOX15 氧化生成磷脂质氢氧化物, 如 PE-AA/AdA-COA-OOH, 最后脂质过氧化物再与游离铁离子产生芬顿反应以促进铁死亡^[23]。

三、调控铁死亡的关键信号通路

1. System Xc--GSH-GPX4 与铁死亡 System Xc--GSH-GPX4 是调控铁死亡的关键信号通路之一。SLC7A11 是 System Xc 的重要组成部分, 发挥循环胱氨酸/半胱氨酸氧化还原反应。研究发现抑制 SLC7A11 活性会导致 GSH 合成不足或大量耗竭。GSH 是辅助 GPX4 合成的重要因子, GSH 在谷胱甘肽过氧化物酶 GSS 的催化作用下形成 GPX4, GPX4 是重要的抗氧化因子, 可以将脂质过氧化氢还原为脂质醇, 因此 GPX4 通常限制 L-OOH 中高活性脂质烷氧基的铁依赖^[24-25]。研究证实 GSH 合成障碍会导致 GPX4 失活, 无法发挥抗氧化作用, 导致 ROS 大量堆积产生毒性反应引起细胞发生铁死亡^[26]。

2. NADPH-FSP1-还原型辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)与铁死亡 研究证明, NADPH-FSP1-CoQ10 信号通路在调控铁死亡上具有重要作用^[16]。辅酶 Q10 有氧化型(ubiquinone, 泛醌)和还原型(ubiquinol, 泛醇)两种存在状态。CoQ10 是 FSP1 的重要底物, 能阻止脂质和蛋白质的过氧化, 清除自由基。FSP1 通过 NADPH 还原酶催化 CoQ10 再生, 并通过 α -生育酚循环间接减少 ROS 的生成,

从而抑制细胞发生铁死亡。

3. GTP 环化水解酶(GTP cyclohydrolase, GCH)1-四羧基生物蝶呤(5, 6, 7, 8-tetrahydrobiopterin, BH4)-Phospholipid 与铁死亡 BH4 是体内天然存在的必需辅酶, BH4 的合成需经过 GCH1 基因编码的 GCH 催化^[27]。Kraft 等^[28]通过基因筛选发现, GCH1 与 BH4 对抑制非依赖 GPX4 信号通路传导的细胞铁死亡具有特异性。研究发现, 细胞中 GCH1 表达水平增加时, 其下游代谢产物强效抗氧化因子 BH4/BH2 也会相应升高。内源性产生 BH4/BH2 时, 可以阻断脂质过氧化和细胞铁死亡。

四、铁死亡与糖尿病的相关研究

胰岛 β 细胞数量显著减少与胰岛素调控葡萄糖的能力下降是糖尿病两个最主要的病理表现^[29]。研究表明 2 型糖尿病的患者胰腺中铁沉积过多, 它们容易受到氧化损伤, 促进胰岛 β 细胞铁死亡^[30]。Bruni 等^[31]研究发现使用铁死亡激活剂 Erastin 及 RAS 选择性致死化合物 3 干预人胰岛 β 细胞可降低胰岛素的分泌活性, 而用铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 或铁螯合剂去铁胺进行预处理可缓解 Erastin 或选择性致死化合物 3 引起的胰岛功能损伤。

五、铁死亡与糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)的相关研究

1. GPX4 失活诱导铁死亡与 DKD 的相关研究 Wang 等^[32]发现 DKD 模型小鼠中铁死亡关键调节因子 ACSL4 表达水平升高, 脂质过氧化产物和铁含量也有所增加, 但 GPX4 表达水平降低。Feng 等^[33]研究指出与 db/m 小鼠相比, db/db 小鼠肾脏中 MDA 升高, SOD、CAT、GSH-Px 降低, 使用 Ferrostatin-1 后 MDA、SOD、CAT 水平降低, GSH-Px 升高; 使用铁抑素的 db/db 小鼠肾损伤纤维化及尿液中脂质蛋白沉积状态有所缓解。Luo 等^[34]研究发现, 高脂饲养 16 周的雄性 C57BL/6J 小鼠肾脏组织中 GPX4 表达显著减少。进一步研究发现, Ferrostatin-1 预处理可防止高脂诱导的小鼠肾脏中 GPX4 水平下降。

2. 铁离子蓄积诱导铁死亡与 DKD 的相关研究 Hori-nouchi 等^[35]在 db/db 小鼠饮食中限制铁元素摄入后发现能减轻肾脏氧化应激损伤, 从而抑制蛋白尿排泄增加和肾小球病变。Chaudhary 等^[36]采用 HFE 基因敲除小鼠模型与糖尿病小鼠模型进行对比发现, 使用链脲佐菌素诱导 HFE 基因敲除小鼠发生糖尿病导致铁蛋白表达增加, 肾脏组织中出现铁蓄积并加速肾病的进展, 用铁螯合剂治疗糖尿病小鼠可逆转肾素上调、减少肾脏损伤。Dominguez 等^[37]采用基因 ZSFI 大鼠研究发现, 在糖尿病中特定的肾脏基因激活是铁积累的部分原因, 这种状态可能会因脂质刺激的铁摄入而进一步恶化。

3. 脂质过氧化物堆积诱导铁死亡与 DKD 的相关研究

研究发现, ACSL4 与抗糖尿病化合物噻唑烷二酮(thiazolidinediones, TZD)联合应用可改善小鼠铁死亡相关疾病^[38]。H₂O₂ 作为自由基诱发剂可通过产生超氧阴离子和羟自由

基激发体内脂质过氧化反应,形成的 LPO, ROS、MDA 等是 LPO 的主要降解产物,是脂质过氧化反应后产生的毒性物质。ROS 与 MDA 含量反映脂质过氧化的程度。

4. 线粒体功能障碍诱发铁死亡与 DKD 的相关研究

线粒体是细胞内铁代谢、脂质代谢及氨基酸代谢的主要场所,在细胞代谢、信号传导及调控细胞死亡中起到中枢作用。线粒体功能障碍与 DKD 密切相关,包括线粒体跨膜电位的破坏、mtROS 生成增多、线粒体动力学异常和离子稳态异常等^[39]。Du 等^[40]发现由双氢青蒿素诱导的线粒体跨膜电位降低,加速细胞发生铁自噬及 mtROS 产生增多进而诱发细胞发生铁死亡。Li 等^[41]研究发现 N-乙酰半胱氨酸通过激活 SIRT3-SOD2-GPX4 信号通路缓解 DKD 模型中线粒体氧化损伤与铁死亡。

六、针对铁死亡的治疗手段

1. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2)抑制剂干预 DKD 调控铁死亡 SGLT-2 抑制剂的主要降糖机制是减少近端肾小管的葡萄糖重吸收,增加尿中葡萄糖和钠的排泄^[42]。SGLT-2 抑制剂可以显著改善血流动力学、减轻炎症及氧化应激、减轻或延缓肾脏纤维化发展,保护肾功能。Quagliarillo 等^[43]研究发现 SGLT-2 抑制剂-恩格列净可以有效降低 DKD 模型小鼠肾脏中铁离子蓄积,减轻肾脏纤维化及炎症反应。

2. 抗氧化药物干预 DKD 调控铁死亡 目前铁死亡抑制剂多从减少游离铁含量、抑制脂质过氧化、消除自由基等发挥作用。王蕊等^[44]研究发现姜黄素可能通过抑制 TGF- β 1/Smad2 信号通路减轻 DKD 大鼠的氧化应激和肾纤维化。此外姜黄素与二甲双胍联用方案用于糖尿病合并抑郁大鼠的治疗可有效降低其血糖、抑制氧化应激改善抑郁行为。Kose 等^[45]研究发现姜黄素可减少铁蓄积,防止 erastin 诱导的小鼠胰岛细胞瘤胰腺 β 细胞铁死亡。

3. 核因子 E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路调节药物干预 DKD 调控铁死亡 Nrf2 信号通路在调节脂质过氧化方面具有重要作用,与铁死亡发生密切相关。关锡梅等^[12]研究发现在高糖环境下足细胞会出现铁死亡,小檗碱可以阻止此现象的发生,其机制可能与 Nrf2/HO-1/GPX4 通路有关。丁阳等^[46]研究发现番泻叶苷干预 DKD 模型小鼠后可以显著改善氧化应激反应,提高 GSH 活性,降低 Nrf2、HMOX-1 及前列腺素内过氧化物合酶 2 蛋白表达及 MDA 水平。

七、小结与展望

近年来,铁死亡的发生机制成为新的研究热点,以铁离子代谢障碍、GPX4 失活、脂质过氧化反应及线粒体损伤功能障碍为核心诱导铁死亡已基本明确,然而关于 DKD 中铁死亡的具体机制尚未完全阐明,更多详细信号转导途径仍需进一步探索。针对不同信号转导途径对 DKD 提供治疗思路,研究铁死亡与 DKD 之间的关系,探索各机制之间的关系与作用 DKD 的特点,旨在从铁死亡角度为临床上开发

治疗 DKD 提供靶标药物;探索检测铁死亡特异性生物标志物,这有利于将科学研究与临床相结合,为研发特异性、稳定性诱导或抑制细胞铁死亡药物奠定基础。相信随着铁死亡研究不断深入,未来会有更多新的干预手段出现在 DKD 治疗中。
利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245. DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010.
- [3] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379. DOI: 10.1038/cdd.2015.158.
- [4] 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.
- [5] Basit F, van Oppen LM, Schöckel L, et al. Mitochondrial complex I inhibition triggers a mitophagy-dependent ROS increase leading to necroptosis and ferroptosis in melanoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2716. DOI: 10.1038/cddis.2017.133.
- [6] 马杰杰, 张雯, 曾瑾, 等. 铁死亡调控机制的研究进展[J]. *生物学杂志*, 2021, 38(4): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1736.2021.04.109.
Ma CJ, Zhang W, Zeng J, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis[J]. *J Biol*, 2021, 38(4): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1736.2021.04.109.
- [7] Liu YQ, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 895-910. DOI: 10.1038/s41418-022-00943-y.
- [8] 田润英, 兰斌, 王国佐, 等. 中药靶向调节 p53 介导的铁死亡机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(21): 264-275. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20222042.
Tian RY, Lan B, Wang GZ, et al. Mechanisms of targeted regulation of p53-mediated ferroptosis by traditional Chinese medicine: a review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(21): 264-275. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20222042.
- [9] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438. DOI: 10.1155/2014/360438.
- [10] Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(3): 419-425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
- [11] Firsov AM, Fomich MA, Bekish AV, et al. Threshold protective effect of deuterated polyunsaturated fatty acids on peroxidation of lipid bilayers[J]. *FEBS J*, 2019, 286(11): 2099-2117. DOI: 10.1111/febs.14807.
- [12] Kagan VE, Mao GW, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90. DOI: 10.1038/nchembio.2238.
- [13] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mecha-

- nisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [14] 关锡梅, 解勇圣, 倪伟建, 等. Nrf2/HO-1/GPX4对高糖诱导足细胞铁死亡的影响及小檗碱的干预机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(3): 396-403. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.03.018. Guan XM, Xie YS, Ni WJ, et al. Influence of Nrf2/HO-1/GPX4 signaling pathway on high glucose-induced podocyte ferroptosis and intervention of berberine[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37(3): 396-403. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.03.018.
- [15] Wang LY, Liu YC, Du TT, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675. DOI: 10.1038/s41418-019-0380-z.
- [16] Liu MR, Zhu WT, Pei DS. System Xc: a key regulatory target of ferroptosis in cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1123-1131. DOI: 10.1007/s10637-021-01070-0.
- [17] 张姗姗, 王彦, 李德东, 等. NADH和NADPH代谢和功能的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(11): 1239-1243. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2011.01239. Zhang SS, Wang Y, Li DD, et al. Metabolism and function of NADH and NADPH[J]. *Acad J Second Mil Med Univ*, 2011, 32(11): 1239-1243. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2011.01239.
- [18] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
- [19] Borgese N, Aggujaro D, Carrera P, et al. A role for N-myristoylation in protein targeting: NADH-cytochrome b5 reductase requires myristic acid for association with outer mitochondrial but not ER membranes[J]. *J Cell Biol*, 1996, 135(6): 1501-1513. DOI: 10.1083/jcb.135.6.1501.
- [20] Meinel T, Dian C, Giglione C. Myristoylation, an ancient protein modification mirroring eukaryogenesis and evolution[J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(7): 619-632. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.03.007.
- [21] Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, 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.
- [22] Sun X, Ou Z, Xie M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death[J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-5625. DOI: 10.1038/onc.2015.32.
- [23] 饶政清, 梅志刚, 葛金文, 等. 脑泰方调控细胞铁转运抑制铁死亡保护脑卒中缺血损伤的机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(21): 6552-6560. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.013. Rao ZQ, Mei ZG, Ge JW, et al. Mechanism of Naotaifang on ischemic stroke through regulating cellular iron transport and inhibiting ferroptosis[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(21): 6552-6560. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.013.
- [24] 马振旺, 姜德友, 胡丙成, 等. 白藜芦醇通过HSF1介导的铁死亡改善糖尿病心肌细胞损伤的机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(6): 406-411, 419. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20211214.001. Ma ZW, Jiang DY, Hu BC, et al. Resveratrol ameliorates diabetic myocardial injury through HSF1-mediated ferroptosis[J]. *J Hainan Med Univ*, 2022, 28(6): 406-411, 419. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20211214.001.
- [25] 徐硕, 李华. 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4介导的脂质过氧化导致乳腺癌细胞发生铁死亡[J]. *成都医学院学报*, 2020, 15(5): 545-551, 566. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2020.05.001. Xu S, Li H. ACSL4-mediated lipid peroxidation leads to ferroptosis in breast cancer cells[J]. *J Chengdu Med Coll*, 2020, 15(5): 545-551, 566. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2020.05.001.
- [26] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- [27] 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.
- [28] Seibt TM, Proneth B, Conrad M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 144-152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.014.
- [29] 梁宇. LPS诱导GCH1基因表达上调的机制研究[D]. 北京: 清华大学, 2010. Liang Y. Induction of GCH1 expression by LPS[D]. Beijing: Tsinghua University, 2010.
- [30] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53. DOI: 10.1021/acscentsci.9b01063.
- [31] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(1): 2-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002. Clinical guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in the elderly in China (2022 edition)[J]. *Chin J Diabetes*, 2022, 30(1): 2-51.
- [32] Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, et al. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus[J]. *J Biomark*, 2013, 2013: 378790. DOI: 10.1155/2013/378790.
- [33] Sha WX, Hu F, Xi Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612. DOI: 10.1155/2021/9999612.
- [34] Bruni A, Pepper AR, Pawlick RL, et al. Ferroptosis-inducing agents compromise in vitro human islet viability and function[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 595. DOI: 10.1038/s41419-018-0506-0.
- [35] Lu TH, Su CC, Chen YW, et al. Arsenic induces pancreatic β -cell apoptosis via the oxidative stress-regulated mitochondria-dependent and endoplasmic reticulum stress-triggered signaling pathways[J]. *Toxicol Lett*, 2011, 201(1): 15-26. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.11.019.
- [36] 韦森. 铁死亡在无机砷诱导的大鼠胰腺功能紊乱中的作用及其机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020. DOI: 10.26994/d.cnki.gdlyu.2020.000437. Wei S. The role and underlying mechanism of ferroptosis in rat pancreatic dysfunction induced by arsenic[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2020.
- [37] Wang Y, Bi R, Quan F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888: 173574. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173574.
- [38] Feng XM, Wang S, Sun ZC, et al. Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 α /HO-1 pathway in db/db mice[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 626390. DOI: 10.3389/fendo.2021.626390.
- [39] Luo YL, Chen HJ, Liu H, et al. Protective effects of ferroptosis inhibition on high fat diet-induced liver and renal injury in mice[J].

- Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(8): 2041-2049.
- [40] Morita T, Nakano D, Kitada K, et al. Chelation of dietary iron prevents iron accumulation and macrophage infiltration in the type I diabetic kidney[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 756: 85-91. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.053.
- [41] Horinouchi Y, Ikeda Y, Tamaki T. Body iron accumulation in obesity, diabetes and its complications, and the possibility of therapeutic application by iron regulation[J]. *Folia Pharmacol Jpn*, 2019, 154(6): 316-321. DOI: 10.1254/fpj.154.316.
- [42] 韩立坤, 李明举, 毛宇, 等. 糖尿病肾病大鼠铁超载对内皮功能及氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(22): 5515-5518. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.22.013.
- Han LK, Li MJ, Mao Y, et al. Effects of iron overload on endothelial function and oxidative stress in diabetic nephropathy rats[J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(22): 5515-5518. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.22.013.
- [43] Chaudhary K, Chilakala A, Ananth S, et al. Renal iron accelerates the progression of diabetic nephropathy in the HFE gene knockout mouse model of iron overload[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2019, 317(2): F512-F517. DOI: 10.1152/ajprenal.00184.2019.
- [44] Dominguez JH, Liu YL, Kelly KJ. Renal iron overload in rats with diabetic nephropathy[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(12): e12654. DOI: 10.14814/phy2.12654.
- [45] 熊轩, 严跃红, 杨倩, 等. hsa_circ_0006370促进高糖诱导的人肾小管上皮细胞(HK-2)铁死亡[J]. *广东药科大学学报*, 2022, 38(1): 97-102. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2021120501.
- Xiong X, Yan YH, Yang Q, et al. hsa_circ_0006370 promotes ferroptosis in high glucose treated renal tubular epithelial cells(HK-2)[J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2022, 38(1): 97-102. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2021120501.
- [46] 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.
- [47] Wang H, Liu C, Zhao YX, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis[J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(1): 151058. DOI: 10.1016/j.ejcb.2019.151058.
- [48] Du J, Wang TT, Li YC, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 356-369. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011.
- [49] Jin J, Wang YG, Zheng DN, et al. A novel identified circular RNA, mmu_mmu_circRNA_0000309, involves in germacrone-mediated improvement of diabetic nephropathy through regulating ferroptosis by targeting miR-188-3p/GPX4 signaling axis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10/11/12): 740-759. DOI: 10.1089/ars.2021.0063.
- [50] Li QW, Liao JZ, Chen WJ, et al. NAC alleviative ferroptosis in diabetic nephropathy via maintaining mitochondrial redox homeostasis through activating SIRT3-SOD2/Gpx4 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 187: 158-170. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.024.
- [51] Han YC, Xu XX, Tang CY, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros-tnip-nlrp3 biological axis[J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 32-46. DOI: 10.1016/j.redox.2018.02.013.
- [52] 周佩, 唐湘宇, 邓云霞, 等. SGLT-2抑制剂: 恩格列净的心血管保护作用及机制研究进展[J]. *中国医药导刊*, 2021, 23(11): 823-827.
- Zhou P, Tang XY, Deng YX, et al. Research progress on the cardiovascular protective effects and mechanism of SGLT-2 inhibitor—empagliflozin[J]. *Chin J Med Guide*, 2021, 23(11): 823-827.
- [53] Quagliarriello V, De Laurentiis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 150. DOI: 10.1186/s12933-021-01346-y.
- [54] Xie YC, Song XX, Sun XF, et al. Identification of baicalein as a ferroptosis inhibitor by natural product library screening[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 775-780. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.052.
- [55] 张志达. 黄芩素调控SLC7A11/GPX4轴抑制铁死亡预防糖尿病性骨质疏松的机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021. DOI: 10.27044/d.cnki.ggzuz.2021.000634.
- Zhang ZD. Baicalein inhibits ferroptosis to prevent diabetic osteoporosis via regulating SLC7A11/GPX4 axis[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.
- [56] 王蕊, 孔媛, 吴腾飞, 等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(6): 748-750, 754. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2021.06.027.
- Wang R, Kong Y, Wu TF, et al. Protective effect of curcumin on diabetic nephropathy in rats and its possible mechanism[J]. *Prog Anat Sci*, 2021, 27(6): 748-750, 754. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2021.06.027.
- [57] Kose T, Vera-Aviles M, Sharp PA, et al. Curcumin and (-) - epigallocatechin-3-gallate protect murine MIN₆ pancreatic beta-cells against iron toxicity and erastin-induced ferroptosis[J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(1): 26. DOI: 10.3390/ph12010026.
- [58] Jin T, Chen C. Umbelliferone delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 163: 112892. DOI: 10.1016/j.fct.2022.112892.
- [59] 丁阳, 王利. 基于Nrf2/HMOX-1铁死亡信号通路探讨番泻叶苷A治疗糖尿病肾病的机制[J]. *中医药信息*, 2021, 38(7): 36-39. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20210706.
- Ding Y, Wang L. Mechanism exploration of sennoside A in treating DN based on Nrf2/HMOX-1 ferroptosis signaling pathway[J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2021, 38(7): 36-39. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20210706.

(收稿日期: 2022-07-30)