铁死亡相关机制及其在肾脏相关疾病中的研究进展

孙佳宾，岳明豪，刘 赞，夏舜尧，修有成*

（哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科，哈尔滨 150001）

摘 要：铁死亡是近年来新发现的一种铁依赖的区别于细胞凋亡、坏死、焦亡的程序性细胞死亡方式，其主要特点为铁离子累积与脂质过氧化的发生。研究表明，铁死亡在急性肾损伤、肾癌等肾脏相关疾病中起重要作用，但其确切机制尚未被完全揭示。随着铁死亡相关机制研究的不断发展，铁死亡在肾脏相关疾病治疗方面表现出良好的应用前景。本文对铁死亡相关机制及其在肾脏相关疾病中的研究进展进行综述，以期为肾脏相关疾病的治疗提供新的思路以及研究方向。

关键词：肾脏；铁死亡；疾病；脂质过氧化；肾癌

中图分类号：R363；R737.11 **文献标志码：**A **DOI：**10.3969/j.issn.1007-7146.2021.04.001

Research Progress in the Mechanism of Ferroptosis and Its Role in Renal Related Diseases

SUN Jiabin, *YUE Minghao*, *LIU Zan*, *XIA Shunyao*, *XIU Youcheng**

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Haerbin 150001, China)

Abstract: Ferroptosis is a new type of iron-dependent programmed cell death, which is different from apoptosis, necrosis and pyrodeath. Its main characteristics are iron accumulation and lipid peroxidation. Studies have shown that ferroptosis plays an important role in kidney related diseases such as acute kidney injury and renal cancer, whereas its exact mechanism has not been fully revealed. With the development of the research on the mechanism of iron death, ferroptosis shows a good application prospect in the treatment of renal diseases. In this paper, the mechanism of ferroptosis and the research progress in renal related diseases are reviewed, in order to provide new ideas and research directions for the treatment of renal related diseases.

Key words: renal; ferroptosis; disease; lipid peroxidation; renal cancer

（*Acta Laser Biology Sinica*, 2021, 30(4): 289-295）

细胞死亡对机体正常生长发育、维持动态平衡和预防癌症等增殖性疾病至关重要。研究人员曾经认为细胞凋亡是唯一的细胞死亡形式，但随着研究的深入，他们又发现了不同于细胞凋亡的死亡形式，如凋亡、坏死性凋亡、细胞自噬、细胞焦亡以及铁死亡（ferroptosis）[1]。铁死亡是一种全新的细胞死亡形式，与之前发现的细胞死亡方式完全不同（表1），其主要特点为铁离子累积与脂质过氧化的发生。近年来，越来越多的研究表明铁死亡与多种疾病的发生发展有关，如帕金森病、缺血再灌注损伤等[2]，此外，铁死亡与肾脏相关疾病有密切关系，但铁死亡与肾脏相关疾病的确切机制尚未探明。本文将对铁死亡相关机制及其在肾脏相关疾病中的研究进展进行综述，并对其发展前景进行展望。

收稿日期：2021-02-04；**修回日期：**2021-04-13。

基金项目：国家自然科学基金项目（81170534）；黑龙江省博士后科研启动基金项目（LBH-Q19036）。

作者简介：孙佳宾，硕士研究生。

*** 通信作者：**修有成，教授，主任医师，主要从事泌尿系统疾病诊治的相关研究。E-mail: 248124360@qq.com。

表 1 五种细胞死亡形式的比较

Tab. 1 Comparison of five types of cell death

Cell death forms	Definition	Morphological characteristics			Biochemical characteristics	Immune characteristics
		Cell membrane	Cytoplasm	Cell nucleus		
Ferroptosis	Non-apoptotic cell death characterized by iron-dependent lipid peroxidation	Breakage and bubble	Increased mitochondrial membrane density	Normal	The increase of iron-dependent lipid peroxides and the increase of intracellular reactive oxygen species	Promote inflammation
Apoptosis	Autonomous and orderly death of genetically controlled cells to maintain internal stability	Integrity	No significant change	Nuclear shrinkage chromatin condensation	DNA fragmentation decreases the mitochondrial membrane potential	Inhibit inflammation
Autophagy	Under the regulation of related genes, the process by which lysosomes degrade cell's own damaged organelles and macromolecular substances	Integrity	Lysosomal vacuoles are double membranes	Normal	LC3 changed from LC3-I to LC3-II	Promote inflammation
Necroptosis	A mode of cell death that begins with a necrotic phenotype in the form of apoptosis	Membrane rupture	Swelling of organelles	Partial condensation of chromatin	Enrichment of kinase and decrease of ATP level	Promote inflammation
Pyroptosis	Pyrooptin-mediated programmed cell necrosis dependent on inflammatory caspase activation	Loss of membrane integrity	Loss of organelles	DNA condensation and fragmentation	Formation of inflammasomes activation of caspase-1 and release of a large number of pro-inflammatory factors	Promote inflammation

1 铁死亡的发现过程及其特点

在 2003 年的一项研究中，Dolma 等[3]发现了 Erastin 和 RAS 选择性致死蛋白 3（RAS-selective lethality protein 3，RSL3）对 *RAS* 突变细胞具有选择性致死作用。2007 年，Yagoda 等[4]发现由 Erastin 所导致的细胞死亡是与细胞凋亡、坏死和自噬不同的细胞死亡形式，其形态学特征主要为线粒体完整性的消失。2008 年，Chen 等[5]提出了该死亡形式与细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平升高有关，并发现该过程可通过抑制细胞摄取铁来终止。2012 年，Dixon 等[6]正式命名了该种细胞死亡形式——铁死亡。铁死亡在形态学以及生化特征上与细胞凋亡等细胞死亡形式不同。在形态学上，铁死亡主要表现为细胞膜断裂和出泡、线粒体嵴缩小、线粒体双层膜密度增加。在生化特征方面，铁死亡主要表现为 ROS 的聚集、脂质过氧化物含量的增多以及细胞内铁离子的累积[6]。

2 铁死亡的相关机制

随着研究的深入，人们发现铁离子代谢紊乱、胱氨酸/谷氨酸反向转运体（cystine/glutamate antiporter，system xc-）的抑制、脂质过氧化物的累积、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）的活性下降为铁死亡的主要机制（图 1）。

2.1 铁代谢异常

铁在人体中是一种参与多项生理活动发生的重要元素，如同蛋白质形成血红蛋白、参与氧的运输、构成人体所必须的酶。铁离子的累积是铁死亡的主要特征之一。但是，目前铁在铁死亡发生过程中的具体机制尚未被完全揭示[5]。先前的研究证明，铁螯合剂去铁胺可以通过减少细胞内铁离子含量进而抑制铁死亡的发生[6]，而细胞内铁离子含量的增多可促进铁死亡的发生[7]，表明铁离子累积在铁死亡发生过程中起重要作用。Alvarez 等[8]的研究发现，铁硫簇生物合成酶（iron-sulfur cluster biosynthetic enzyme，NFS1）可以通过抑制细胞内铁水平的升高进而抵抗铁死亡的发生。铁硫簇是细胞铁水平的传感器，在高氧条件下，铁硫簇会快速降解，当细胞内铁硫簇水平过低时，细胞内储存铁的分子会释放更多的铁，从而发生铁死亡。而 NFS1

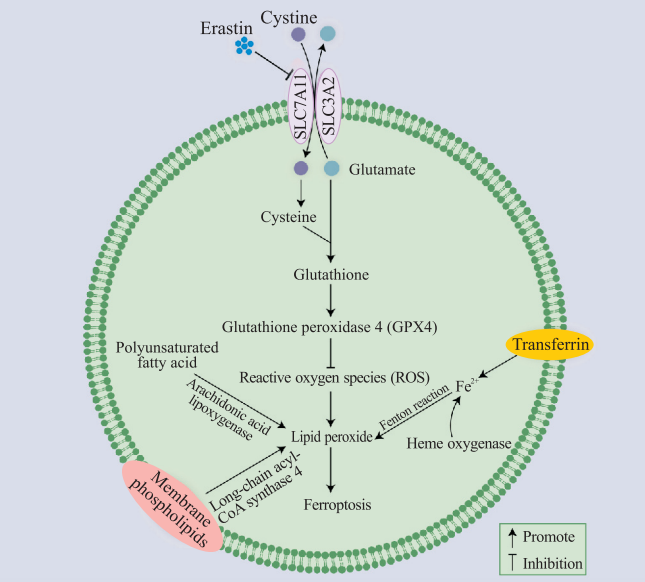


图 1　铁死亡发生的主要机制

Fig. 1　Main mechanism of ferroptosis

可以从半胱氨酸中吸收更多的硫元素，使铁硫簇总量增加，进而抑制铁离子的释放，抑制铁死亡的发生。Fang 等[9]和 Chang 等[10]的研究中均观察到，血红素加氧酶 1（heme oxygenase 1，HMOX1）可通过促进血红素分解释放铁离子，从而诱发铁死亡的发生。综上可知，虽然铁离子在铁死亡中的作用机制仍不完全清楚，但铁代谢紊乱在铁死亡发生过程中的关键作用是毋庸置疑的。

2.2　GPX4

GPX4 是已知的唯一能够直接清除脂质过氧化物的酶，可以谷胱甘肽为辅助因子将有害的脂质过氧化物还原为无害的物质，从而打断脂质过氧化反应的发生，进而抑制铁死亡[11]。其具体化学机制为 GPX4 在脂质过氧化物中发生亲核取代，将脂质过氧化物还原为脂质醇，从而抑制脂质过氧化的发生[12]。Yang 等[13]证明了 GPX4 是铁死亡的关键调节因子，并且可以在小鼠肿瘤移植瘤中通过抑制 GPX4 诱导铁死亡。Gaschler 等[14]的研究发现，五元环过氧化物 1，2 可以通过间接失活 GPX4 来增加细胞对铁死亡的敏感性。由此可见，GPX4 是铁死亡的调控过程中的重要因子。

2.3　脂质过氧化

脂质过氧化在铁死亡发生过程中起驱动作用，可以通过非酶促的方式完成，也可通过酶促反应发生。例如，铁可以通过增加花生四烯酸脂加氧酶（arachidonate lipoxygenase，ALOX）的活性来引起铁死亡。ALOX 是一类非血红素的含铁酶，可以催化多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）的氧化生成丙二醛和 4- 羟基壬烯醛等产物，进而促进细胞铁死亡的发生[15]。Imai 等[11]在研究中使用经过降低 PUFAs 含量处理的细胞诱导铁死亡，发现经过处理后的细胞脂质过氧化水平降低会导致其铁死亡敏感性大幅度降低。Yan 等[16]发现，位于内质网上的氧化还原酶原叶绿素酸酯氧化还原酶和细胞色素 B5 还原酶 1 将来源于还原型辅酶 2［NAD（P）H］的电子传给氧气生成过氧化氢，并同二价铁离子发生了芬顿反应，形成了活跃的羟基自由基，造成了脂质过氧化，导致了细胞膜的破坏，从而发生铁死亡，揭示了铁死亡发生过程中膜损伤的机制。Doll 等[17]发现长链酯酰辅酶 A 合成酶 4（long-chain acyl-CoA synthetase 4，ACSL4）是 GPX4 失活时发生铁死亡的关键物质。在 GPX4 失活的情况下，ACSL4 仍然可以促进脂质过氧化，从而促进细胞铁死亡的发生。因此，脂质过氧化是驱动铁死亡的关键因素。

2.4　system xc-

system xc- 是一种细胞表面钠离子非依赖性的胱氨酸 - 谷氨酸逆向转运蛋白，由 12 次跨膜转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）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）上组成，可介导胱氨酸和谷氨酸以 1∶1 的比例在细胞内外交换。胱氨酸在细胞内

被还原为半胱氨酸之后合成谷胱甘肽，谷胱甘肽在谷胱甘肽过氧化物酶的作用下还原活性氧和活性氮。Erastin 可通过抑制 system xc- 介导的胱氨酸摄取损害细胞的抗氧化防御，从而促进 ROS 的累积，进而促进铁死亡的发生[3]。Chang 等[10]通过研究发现，SLC7A11 的增加能够明显抑制铁死亡的发生。在另一项研究中，Liu 等[18]则发现抑制 SLC7A11 的表达能够使细胞对铁死亡更加敏感。随着研究的深入，研究人员发现转录激活因子 3[19]、beclin1[20]、卵巢肿瘤相关蛋白酶 B1[21]等因子同样可通过抑制 system xc- 促进 ROS 的累积，进而促进铁死亡的发生。由此可见，system xc- 在铁死亡的发生过程中起重要作用。

2.5 *p53*

p53 是一种重要的抑癌基因，其所介导的细胞周期停滞和细胞凋亡在阻碍癌症发生的过程中起重要作用。虽然 *p53* 的一些靶点已被确定，但目前 *p53* 抑制肿瘤的机制还不完全清楚[18]。Jiang 等[22]的研究发现，*p53* 可通过抑制 SLC7A11 的表达来抑制胱氨酸的摄取，使谷胱甘肽生成量大量减少，从而促进细胞铁死亡。Chu 等[23]研究发现，敲除花生四烯酸 12 后铁死亡的发生被特异性阻断，因此可以证明，*p53* 通过抑制 SLC7A11 间接激活了 ALOX12 的功能，从而导致 ROS 应激后花生四烯酸 12 依赖性的铁死亡。其他研究表明，*p53* 能抑制铁死亡的发生，如使用 nutlin3 恢复野生型 *p53* 活性可以使纤维肉瘤、肾癌和骨肉瘤免于抑制 System xc- 所致的铁死亡[24]。Xie 等[25]的研究发现，*p53* 可通过阻断二肽基肽酶 -4 的活性抑制 Erastin 诱导的肿瘤细胞的铁死亡敏感性。综上可知，*p53* 在铁死亡中起重要作用，其机制较为复杂，亟待深入研究。

2.6 **其他机制**

电压依赖性阴离子通道（voltage-dependent anion channels，VDACs）是位于线粒体外膜的一种通道蛋白，在线粒体和其他细胞器通信过程中起重要作用[26]。Yagoda 等[4]发现，Erastin 可通过直接与 VDAC2/3 结合改变线粒体膜外膜的通透性，从而降低 NADH 的氧化速率，进而诱导细胞铁死亡。

铁死亡抑制蛋白 1（ferroptosis suppressor protein1，FSP1）在既往的研究中被认为具有促进细胞凋亡的作用。Doll 等[27]研究发现，FSP1 豆蔻酰化后可通过 NAD（P）H 还原辅酶 Q10 抑制脂质过氧化，从而抑制铁死亡的发生。此外 pi3k-akt-mtor[28]、p62-Keap1-NRF2[17]信号通路也在铁死亡发生过程中起到负性的调控作用。

综上可知，铁死亡的相关研究尚处于初步阶段，铁死亡的具体机制尚未完全清楚，后续研究可以着手于探究铁死亡的具体机制，进而找到更多调控铁死亡发生的方式，以期应用于临床。

3 铁死亡在肾脏相关疾病中的研究

先前的研究表明，铁死亡在多种疾病中起重要作用[29]。同样，在肾脏相关疾病中也有铁死亡的发生。本文对铁死亡在不同肾脏疾病进展中作用的最新研究进行总结，为这些疾病的治疗和预防提供更多信息。

3.1 **肾癌**

肾细胞癌简称肾癌，是肾最常见的恶性肿瘤，占肾恶性肿瘤的 85% ~ 90%，根据病理分型可分为透明细胞癌、嫌色细胞癌、肾乳头状细胞癌、髓样癌以及未分化癌[30]。据流行病学相关数据统计，肾细胞癌的发病率仅次于膀胱肿瘤，在我国泌尿生殖系统肿瘤中排第二位，且呈逐年上升趋势[31]。肾细胞癌的主要治疗方法为手术治疗以及放化疗。虽然近来在肾细胞癌的治疗方法上取得了一定的进步，但预后仍不甚理想，因此迫切需要探索其治疗的新靶点。大量研究表明，诱导细胞铁死亡可能是肾细胞癌治疗的新方向。Yang 等[13]在研究中检测了 117 种癌细胞对 Erastin 诱导的铁死亡的敏感性，发现弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和肾透明细胞癌（clear cell renal cell cancer，ccRCC）对 GPX4 调节的铁死亡特别敏感。Zou 等[32]研究发现，GPX4 抑制剂对透明细胞癌杀伤性较强，GPX4 的减少是铁死亡发生的关键因素。他们进一步研究发现，肾癌细胞中高表达的缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）通路中的低氧诱导因子 2α 通过 hilpda 富集不饱和脂肪酸进而增强 ccRCC 的铁死亡敏感性，希佩尔林道（von hippel-lindau，*VHL*）基因是 ccRCC 中主要的抑癌因子。Miess 等[33]发现，外源性高表达细胞内 *VHL* 基因能够减少细胞内脂质氧化物，从而抑制铁死亡的发生。该研究证实了 *VHL* 是调控 ccRCC 铁死亡敏感性的重要基因，证明了 *VHL* 诱导的铁死亡是治疗 ccRCC 的潜在靶点。Mou 等[34]通过生物信息学手段发现，ccRCC 中核受体辅激活蛋白 4（nu-

clear receptor coactivator 4, NCOA4）的表达降低，并与 ccRCC 患者不良预后相关，而 NCOA4 与铁转运密切相关，其减少将导致肿瘤细胞对铁死亡的敏感性降低。因此，通过靶向 NCOA4 促进铁死亡可能是治疗 ccRCC 的有效方法。然而该结论仅仅通过生物信息分析论证，并不完全可靠，需要进一步的试验论证其有效性。青蒿琥酯（artesunate, ART）是一种来源于中药青蒿的化学物质，在多种肿瘤中显示出抗肿瘤作用[35]。Markowitsch 等[36]的研究发现，ART 可通过诱导耐药肾癌细胞铁死亡，显著抑制肾癌细胞的进展。这表明 ART 有希望作为一种有效的用于耐药肾细胞癌患者治疗的新药物，以解决肾细胞癌耐药的问题。

遗传性平滑肌瘤病肾癌是一种延胡索酸水化酶（fumarate hydratase, FH）胚系突变来源的常染色体显性遗传病。其发病率低，多为单发，但多半在首诊时即出现转移，中位生存率为 24 个月[37]。虽然在其发病机制等方面取得了一定进展，但其治疗手段仍以手术治疗为主，且治疗效果较差，因此寻找更佳的治疗手段对延长病人生存期非常重要。Michael 等[38]的研究发现，遗传性平滑肌瘤病肾癌细胞由于 FH 的失活，其中的 GPX4 会琥珀酸化，进而其活性降低，同时细胞内核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2 related factor, NRF2）活性增加，从而避免铁死亡的发生。研究人员提出，未来的研究可以探索可应用于人体的 NRF2 活性抑制剂，或者研发出针对琥珀酸化的 GPX4 的抑制剂，促使遗传性平滑肌瘤病肾癌细胞的铁死亡，诱导肾癌细胞铁死亡，为治疗该疾病提供更好的选择。这可能是精准治疗肾癌的新方向。

3.2　多囊肾

常染色体显性遗传性多囊肾病（autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD）是最常见的遗传性肾病。多囊肾的典型表现是患者双侧肾出现大量肾囊肿，且囊肿随着年龄增长不断扩大，压迫正常的肾脏组织，导致 50% 以上的患者发展为终末期肾病[39]。目前多囊肾的治疗手段为对症治疗，并不能延缓病情进展，因此，找到针对多囊肾发病机制的治疗手段尤为重要。Schreiber 等[40]发现多囊肾上皮分泌氯化物，氯化物通道的囊性纤维化跨膜电导调节剂（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR）和跨膜蛋白 16A（transmembrane protein 16A, TMEM16A）促进脂质氧化，从而促进多囊肿的增大，而 GPX4 等活性氧清除剂可使多囊肾增长速度减慢，铁抑素 -1 同样也能显著地延缓囊肿的扩大。该试验证实了在多囊肾发展过程中铁死亡起促进作用。

3.3　急性肾损伤

急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）是一种可由多种原因导致的以急性肾功能不全为主要特点的疾病。尽管最近在治疗方面取得了进展，但其发病率以及死亡率仍然很高，目前尚无预防及治疗 AKI 的特效药物，因此探明其发病机制，找到合适靶点，对 AKI 的治疗极为重要。Zuk 等[41]发现铁死亡在 AKI 过程中起促进作用。Friedmann 等[42]发现 GPX4 表达缺陷的小鼠两周内会死于急性肾损伤，而减少小鼠体内的脂质可延长小鼠的生存期，根据先前研究推测，GPX4 所致的铁死亡可能在小鼠急性肾损伤的发生过程中起了重要作用。15- 脂氧合酶（15-lipoxygenase, 15-LO）氧化多不饱和磷脂酰乙醇胺（phosphatidylerhanolamine, PE）可实现铁死亡，但 15-LO 通常以游离多不饱和脂肪酸为底物。Wenzel 等[43]发现蛋白激酶抑制剂磷脂酰乙醇胺结合蛋白（phosphatidylerhanolamine binding protein1, PEBP1）与两种 15-LO 亚型（15-LO-1 和 15-LO-2）形成复合物，并改变它们的底物以产生氢过氧化物 -PE，促进肾细胞的铁死亡。由此可见，PEBP1/15-LO 复合物作为铁死亡的主要调节因子对人类疾病有着深远的影响，是开发治疗 AKI 药物的新靶点。多种小分子物质可以通过调控铁死亡的发生来抑制 AKI 的发生。Martin-Sanchez 等[44]的研究发现，铁死亡经典抑制剂 3- 氨基 -4- 环己基氨基苯甲酸乙酯（ferrostain-1, FER1）可抑制叶酸所致的 AKI 发生，进一步表明了铁死亡在 AKI 发生过程中的重要性。研究表明，茯苓酸（pachymic acid, PA）可能直接或间接激活 NRF2，上调下游铁死亡相关蛋白 GPX4、SLC7A11 和血红素加氧酶（hemeoxygenase1, HO-1）的表达，抑制铁死亡发生，从而对缺血再灌注所致的小鼠急性肾损伤起保护作用[42]，但其具体机制尚未探明，需要进一步试验证实其有效性。Zhang 等[45]研究发现，鸢尾素可通过上调 GPX4 改善由缺血再灌注导致的急性肾损伤，提出了鸢尾素可以通过抑制铁死亡治疗 AKI。Hu 等[46]的研究表明，维生素 D 受体可以通过上调 GPX4 表达水平抑

制铁死亡的发生，从而缓解顺铂诱导的AKI。

缺血再灌注损伤是导致AKI的主要原因之一，更好地理解其机制将为AKI的预防和治疗提供更多可能。研究表明，铁死亡在缺血再灌注损伤中起关键作用[47]。肝再生增强因子（augmenter of liver regeneration，ALR）是一种广泛分布的多功能生长因子，在包括肾脏在内的所有哺乳动物组织中都有表达，其主要功能是促进肝细胞增殖和肝再生[48]。Huang等[49]发现，在缺血再灌注肾损伤小鼠模型中，ALR可以通过GSH-GPX4调节铁死亡的发生，表明ALR可能是防治缺血再灌注所致的AKI的重要靶点。Ding等[50]研究发现，微小RNA（miRNA，microRNA）也可参与铁死亡的调控。在缺血再灌注肾损伤的模型中，*miR182-5p*、*miR-373-3p*表达明显增高，并通过与mRNA *GPX4*和*SLC7A11*的3′ UTR结合下调*GPX4*和*SLC7A11*的表达，从而促进铁死亡的发生。这反映了表观遗传调控修饰在铁死亡中的作用。XJB-5-131是新一代抗氧化剂，具有线粒靶向和自由基清除的双重作用。Zhao等[51]研究证实，XJB-5-131可通过抑制脂质过氧化特异性抑制铁死亡，从而缓解缺血再灌注损伤后的急性肾损伤。该研究体现出XJB-5-131在预防缺血灌注性损伤所致的AKI中的潜力。因此，以诱导铁死亡为目标可能为AKI提供新的预防及治疗手段。但以上研究不足之处在于其多基于啮齿类动物模型，未来可进行体外、哺乳动物以及临床试验，从而将研究结果应用于临床。

4 总结与展望

铁死亡是一种可通过多种机制调控的，以铁离子催化的、脂质过氧化为特征的程序性死亡形式。目前关于铁死亡与肾脏疾病的研究主要集中在肾癌以及AKI上，尚无关于慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的研究。大量研究证明，铁死亡在慢性病（如冠心病、阿尔茨海默症）中起重要作用[1]，提示铁死亡在CKD中的研究具有广泛前景。在表观遗传修饰调控铁死亡方面，目前仅知道少数的微小RNA可调控铁死亡的发生[52]，但其他非编RNA在调控中的作用尚无研究。此外，目前发现了大量小分子药物可用于铁死亡的诱导与抑制，然而这些药物并未转化为临床应用使患者受益。我们认为，接下来的研究可以着手于以下几个方面：1）对铁死亡的发生机制进一步阐明，寻找更多针对铁死亡重要靶点的调节剂；2）继续探究铁死亡调控机制与肾脏相关疾病的关系，研究铁死亡在慢性肾脏病中的作用；3）探索表观遗传修饰介导的铁死亡调控；4）转化目前可用于调控铁死亡的小分子药物，将其用于临床。

该综述阐述了铁死亡的发生机制与其在肾脏相关疾病的研究进展，为肾脏相关疾病的治疗、诊断以及相关研究提供了坚实的基础。

参考文献（References）：

[1] KHAN I, YOUSIF A, CHENSNOKOV M, *et al*. A decade of cell death studies: breathing new life into necroptosis[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2020, 11(1): 107717.

[2] CHEN J, YANG X, FANG X, *et al*. The role of ferroptosis in chronic diseases[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2020, 49(1): 44-57.

[3] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, *et al*. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumells[J]. Cancer Cell, 2003, 285(6): 285-296.

[4] YAGODA N, VON RECHENBERG M, ZAGANJOR E, *et al*. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels[J]. Nature, 2007, 447(7146): 864-868.

[5] CHEN X, YU C, KANG R, *et al*. Iron metabolism in ferroptosis[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 590226.

[6] DIXON S, LEMBERG K, LAMPRECHT M, *et al*. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[7] YANG W S, STOCKWELL B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. Chemistry & Biology, 2008, 15(3): 234-245.

[8] ALVAREZ S W, SVIDERSKIY V O, TERZI E M, *et al*. NFS1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis[J]. Nature, 2017, 551(7682): 639-643.

[9] FANG X, WANG H, HAN D, *et al*. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(7): 2672-2680.

[10] CHANG L C, CHIANG S K, CHEN S E, *et al*. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis[J]. Cancer Letters, 2018, 416: 124-137.

[11] IMAI H, MATSUOKA M, KUMAGAI T, *et al*. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPX4 and ferroptosis[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2017, 403: 143-170.

[12] MIOTTO G, ROSSETTO M, ROVERI A, *et al*. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1[J]. Redox Biology, 2020, 28: 101328.

[13] YANG W, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M, *et al*. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1/2): 317-331.

[14] GASCHLER M M, ANDIA A A, LIU H, *et al*. $FINO_2$ initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation[J]. Nature Chemical Biology, 2018, 14(5): 507-515.

[15] TANG D, KROEMER G. Ferroptosis[J]. Current Biology, 2020,

30(21): R1292-R1297.

[16] YAN B, AI Y, SUN Q, *et al*. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases por and cyb5r1[J]. Molecular Cell, 2020, 81(2): 355-369.

[17] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, *et al*. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nature Chemical Biology, 2016, 13(1): 91-98.

[18] LIU Y, TAVANA O, GU W, *et al*. P53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian[J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2019, 11(7): 564-577.

[19] WANG L, LIU Y, DU T, *et al*. ATF3 promotes ferroptosis by suppressing system xc-[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2020, 27(2): 662-675.

[20] KANG R, ZHU S, ZEH H J, *et al*. BECN1 is a new driver of ferroptosis[J]. Autophagy, 2018, 14(12): 2173-2175.

[21] KON N, OU Y, WANG S J, *et al*. mTOR inhibition acts as an unexpected checkpoint in p53-mediated tumor suppression[J]. Genes & Development, 2021, 35(1/2): 59-64.

[22] JIANG L, KON N, LI T, *et al*. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62.

[23] CHU B, KON N, CHEN D, *et al*. Alox12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. Nature Cell Biology, 2019, 21(5): 579-591.

[24] TARANGELO A, MAGTANONG L, BIEGING-ROLETT K T, *et al*. P53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells[J]. Cell Reports, 22(3): 569-575.

[25] XIE Y, ZHU S, SONG X, *et al*. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. Cell Reports, 2017, 20(7): 1692-1704.

[26] MAZURE N M. Vdac in cancer[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics, 2017, 1858(8): 665-673.

[27] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, *et al*. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. Nature, 2019, 575(7784): 693-698.

[28] YI J, ZHU J, WU J, *et al*. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(49): 31189-31197.

[29] LI J, CAO F, YIN H L, *et al*. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(2): 88-91.

[30] 方祖军, 燕翔, 郑捷, 等. 肾癌的病理类型与预后的关系[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(4): 262.
FANG Zujun, YAN Xiang, ZHENG Jie, *et al*. The relationship between renal cell carcinoma and prognosis[J]. Journal of Clinical Urology, 2006, 21(4): 262.

[31] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.

[32] ZOU Y, PALTE M J, DEIK A A, *et al*. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity toferroptosis[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 1617.

[33] MIESS H, DANKWORTH B, GOUW A M, *et al*. The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncogene, 2018, 37(40): 5435-5450.

[34] MOU Y, WU J, ZHANG Y, *et al*. Low expression of ferritinophagy-related *NCOA4* gene in relation to unfavorable outcome and defective immune cells infiltration in clear cell renal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 18.

[35] SLEZAKOVA S, RUDA-KUCEROVA J. Anticancer activity of artemisinin and its derivatives[J]. Anticancer Research, 2017, 37(11): 5995-6003.

[36] MARKOWITSCH S D, SCHUPP P, LAUCKNER J, *et al*. Artesunate inhibits growth of sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through cell cycle arrest and induction of ferroptosis[J]. Cancers, 2020, 12(11): 3150.

[37] OOI A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research[J]. Seminars Cancer Biology, 2020, 61: 158-166.

[38] MICHAEL J. Ironing out roles and regulation of NRF2 in a hereditary cancer syndrome[J]. Seminars in Cancer Biology, 2019, 109(9): 2757-2766.

[39] BOONPHENG B, THONGPRAYOON C, WIJARNPREECHA K, *et al*. Outcomes of patients with autosomal dominant polysytic kidney disease on peritoneal dialysis: a meta-analysis[J]. American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation, 2018, 24(6): 638-646.

[40] SCHREIBER R, BUCHHOLZ B, KRAUS A, *et al*. Lipid peroxidation drives renal cyst growth *in vitro* through activation of TMEM16A[J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2019, 30(2): 228-242.

[41] ZUK A, BONVENTRE J V. Recent advances in acute kidney injury and its consequences and impact on chronic kidney disease[J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2019, 28(4): 397-405.

[42] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, *et al*. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2014, 76(12): 1180-1191.

[43] WENZEL S E, TYURINA Y Y, ZHAO J, *et al*. PEBP1 wardens ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals[J]. Cell, 2017, 171(3): 628-641.

[44] MARTIN-SANCHEZ D, RUIZ-ANDRES O, POVEDA J, *et al*. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced aki[J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2016, 28(1): 218-229.

[45] ZHANG J, BI J, REN Y, *et al*. Involvement of GPX4 in irisin's protection against isch emia reperfusion-induced acute kidney injury[J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(2): 931-945.

[46] HU Z, ZHANG H, YI B, *et al*. VDR activation attenuate cisplatin induced AKI by inhibiting ferroptosis[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(1): 73.

[47] 李爽, 包宇实. 缺血再灌注急性肾损伤机制研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(19): 3848-3853.
LI Shuang, BAO Yushi. Research progress of acute kidney injury with ischemia and reperfusion[J]. Medical Review, 2020, 26(19): 3848-3853.

[48] GUPTA P, VENUGOPAL S K. Augmenter of liver regeneration: a key protein in liver regeneration and pathophysiology[J]. Hepatology Research, 2018, 48(8): 587-596.

[49] HUANG L L, LIAO X H, SUN H, *et al*. Augmenter of liver regeneration protects the kidney from ischaemia-reperfusion injury in ferroptosis[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(6): 4153-4164.

[50] DING C, DING X, ZHENG J, *et al*. MiR-182-5p and miR-378a-3p regulate ferroptosis in I/R-induced renal injury[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(10): 929.

[51] ZHAO Z, WU J, XU H, *et al*. XJB-5-131 inhibited ferroptosis in tubular epithelial cells after ischemiareperfusion injury[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(8): 629.

[52] LUO M, WU L, ZHANG K, *et al*. MiR-137 regulates ferroptosis by targeting glutamine transporter SLC1A5 in melanoma[J]. Cell Death & Differentiation, 2018, 25(8): 1457-1472.