



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240431

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240431

China Journal of General Surgery, 2025, 34(6):1282-1288.

· 简要论著 ·

调控铁死亡对大鼠下肢缺血再灌注损伤的作用研究

单智远^{1, 2}, 李衡¹, 郭媛媛¹

(1. 云南省阜外心血管病医院/昆明医科大学附属心血管病医院 血管外科, 云南 昆明 650102; 2. 宁波大学附属人民医院 血管外科, 浙江 宁波 315041)

摘要

背景与目的: 下肢缺血再灌注损伤 (IRI) 是血管外科常见并发症, 其机制复杂, 损伤严重。铁死亡是一种依赖铁离子和脂质过氧化的程序性细胞死亡方式, 近年来被发现与多种器官 IRI 密切相关。本研究旨在探讨铁死亡在大鼠下肢 IRI 中的作用及调控对损伤的影响。

方法: 将 48 只 SD 大鼠随机分为 6 组, 包括假手术组、模型组、去铁胺组、单剂去铁胺组、右旋糖酐铁组和雷帕霉素组, 分别进行相应处理及造模。术后采集腓肠肌和血清样本, 行 HE 和 EVG 染色评估病理改变, 检测氧化应激指标 (GSH、MDA、ROS)、细胞损伤指标 (LDH) 及组织/血清中铁含量。

结果: 模型组表现出典型的铁死亡相关损伤特征, 包括肌纤维溶解、炎性浸润、GSH 下降及 MDA、ROS、LDH 和铁含量升高。右旋糖酐铁组这些损伤表现加重。去铁胺虽降低血清铁, 但未显著缓解肌肉组织损伤。雷帕霉素组则在未明显降低铁水平的情况下, 显著改善氧化应激与组织病变。

结论: 铁死亡在下肢 IRI 骨骼肌损伤中发挥关键作用。抑制铁死亡可减轻损伤, 外源性铁负荷则加重损害。传统铁螯合剂对骨骼肌保护作用有限, 而雷帕霉素可能通过调节抗氧化途径减轻损伤, 为临床干预提供新靶点。未来可探索联合调控铁稳态与脂质过氧化的策略以优化治疗效果。

关键词

动脉闭塞性疾病; 再灌注损伤; 下肢; 铁死亡

中图分类号: R654.3

急性下肢缺血性疾病是由急性下肢动脉栓塞、原位血栓形成、外伤以及主动脉夹层等原因引起的血管外科常见疾病, 尽管手术可实现血流再通, 但无有效手段控制缺血再灌注损伤 (IRI) 引发的骨骼肌、周围神经甚至远端器官损伤, 致残率及病死率高^[1-2]。既往针对下肢 IRI 机制的研究虽有进展, 但动物实验中有效的药物 (如抗氧化剂等) 在临床试验中均宣告疗效不佳^[3], 提示尚需深入研究 IRI 的机制。

近期研究发现, 相较于缺血阶段, 再灌注阶

段的机制更为复杂 (涉及离子失衡、氧化应激爆发、炎症激活等), 损伤也更严重^[4-6], 且与铁死亡高度相关。铁死亡是一种铁离子依赖的、以脂质过氧化物堆积为特点的新型程序性细胞死亡方式^[7-8]。在心肌 IRI 中, 铁死亡显著促进心肌细胞死亡, 使用特异性抑制剂抑制铁死亡显示出持续而显著的心肌保护效应^[9]。在脑和肝脏 IRI 模型中, 通过基因或药物手段抑制铁死亡通路可有效减轻组织损伤并改善功能预后^[10]。这些发现提示铁死亡是跨器官 IRI 的保守机制及潜在靶点。

然而, 铁死亡抑制剂的临床转化面临挑战: 现有抑制剂 (如 erastin 等) 存在药代动力学缺陷, 且调控铁/脂代谢路径的潜在安全性风险需评估^[11]。因此, 尽管临床前效果显著, 其临床研究仍处早期, 尚无获批药物。

铁死亡是否在下肢 IRI (尤其骨骼肌) 中起关键作用, 及其发生机制尚不明确^[12]。本研究通过大鼠下肢 IRI 模型, 调控铁死亡关键因素, 探究其

基金项目: 云南省科技厅重点研发计划基金资助项目 (202403AC100004)。

收稿日期: 2024-08-19; **修订日期:** 2025-06-19。

作者简介: 单智远, 云南省阜外心血管病医院/昆明医科大学附属心血管病医院硕士研究生/宁波大学附属人民医院住院医师, 主要从事血管外科方面的研究。

通信作者: 郭媛媛, Email: guoyuanyuanxy@126.com

在下肢 IRI 中的作用及机制, 以期为下肢 IRI 的治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

右旋糖酐铁注射液(科莫非)由 Solupharm 制药公司生产, 注射用甲磺酸去铁胺(得斯芬)由瑞士诺华制药公司生产, 雷帕霉素(T1537)购于上海陶术生物科技有限公司, 丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、活性氧(ROS)的 ELISA 试剂盒和总铁比色法测试盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(E-EL-0060、E-EL-0026、E-BC-K138-F、E-BC-K772-M), 乳酸脱氢酶(LDH)的 ELISA 试剂盒(SRB-T-84631)购于上海商红(SRB)生物科技有限公司。

1.2 实验动物

雄性 SD 大鼠 48 只由昆明医科大学实验动物学

部提供, 体质量 240~260 g, 许可证号: SYXK(滇)K2020-0006, 将大鼠置于无特定病原体环境中饲养, 自由摄食、饮水, 光暗循环 12 h。动物福利遵守《赫尔辛基宣言》。本研究通过昆明医科大学动物实验伦理委员会审查通过(批准号: kmmu20221851)。

1.3 实验方法

1.3.1 下肢 IRI 模型制作与假手术方法 大鼠经腹腔注射 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后, 无菌条件下切开右侧腹股沟区皮肤, 钝性分离暴露股动脉及其主要分支, 结扎大鼠右下肢股动脉, 超声探查结扎远端确认血流信号完全消失。维持缺血状态 6 h, 缺血期结束后, 小心剪除近端结扎线, 恢复血流, 再次使用多普勒超声确认远端血流信号恢复。维持再灌注状态 6 h 后取标本^[13]。假手术为按上述步骤分离暴露股动脉后, 不予结扎或夹闭, 直接缝合切口(图 1)。

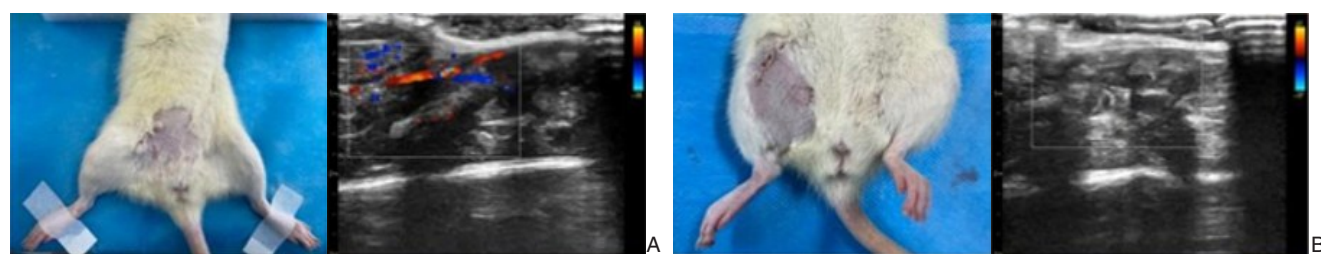


图1 建模及超声检查 A: 假手术; B: 下肢 IRI 模型

1.3.2 动物分组与处理 将 48 只 SD 大鼠采用随机数字表法随机分为 6 组, 每组 8 只。其中 3 组分别腹腔注射甲磺酸去铁胺(100 mg/kg/12 h, 去铁胺组)、右旋糖酐铁(60 mg/kg/12 h, 右旋糖酐铁组)、雷帕霉素(1.0 mg/kg/12 h, 雷帕霉素组), 其余 3 组为以同样的方式注射等体积的生理盐水。持续 1 周后, 前 3 个药物干预组均行下肢 IRI 手术; 后 3 个生理盐水处理组中, 1 组行假手术(假手术组), 1 组行下肢 IRI 手术, 但在恢复血流前 5 min 腹腔单次注射甲磺酸去铁胺(100 mg/kg, 单剂去铁胺组), 1 组单纯行下肢 IRI 手术(模型组)。

1.3.3 样本采集 造模完成后, 大鼠深度麻醉下, 经心尖穿刺采血, 血液标本静置 30 min 后, 于 4 ℃ 条件下以 3 000 r/min 离心 10 min, 离心分离血清分装后-80 ℃ 保存备用。麻醉处死大鼠, 取大鼠股动脉及腓肠肌, 部分组织立即置于 4% 多聚甲醛中固定, 剩余组织分装后于-80 ℃ 冰箱冻存。

1.3.4 病理学分析 将大鼠腓肠肌及股动脉组织置于 4% 多聚甲醛固定 24 h, 经石蜡包埋、切片, 腓肠肌 HE 染色、股动脉弹性纤维-范吉森(EVG)染色。显微镜镜检, 进行图像采集分析。

1.3.5 ELISA 法检测骨骼肌中的 MDA、GSH、ROS 和血清中的 LDH 取组织匀浆上清及血清, 按 ELISA 试剂盒说明准备工作液, 37 ℃ 恒温孵育 45 min, 洗板, 加入辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 37 ℃ 恒温孵育 30 min, 洗板, 加入底物, 终止反应, 应用酶标仪测定光密度值。

1.3.6 比色法检查骨骼肌和血清中的铁离子含量 取组织匀浆上清及血清, 按总铁离子比色法测试盒说明准备铁标准品、显色液、缓冲液, 加样, 混匀。骨骼肌样本 37 ℃ 孵育 40 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 取 300 μL 上清液于酶标板各对应孔中; 血清样本 37 ℃ 孵育 40 min。在测定各孔 OD 值。

1.4 统计学处理

应用 GraphPad Prism 9.0 进行统计分析并作图, 符合正态分布的计数数据用符合正态分布的计量资料以表示均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间采用单因素方差分析进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组股动脉及骨骼肌病理改变

血管 EVG 染色结果提示, 右旋糖酐铁组样本可见血管多处内层弹力纤维板断裂、不连续, 外

层弹力纤维板未见病理损伤。其余各组样本, 多未见有明显的病理损伤改变, 仅少部分可见局部血管内弹力纤维板断裂 (图2)。骨骼肌 HE 染色结果提示, 假手术组样本骨骼肌形态正常, 结构完整, 肌纤维横纹清晰可见, 未见有明显组织病理损伤改变; 模型组、单剂去铁胺组及右旋糖酐铁组均有明显的骨骼肌结构破坏, 大面积肌细胞死亡、溶解, 肌间水肿, 伴有大量炎性细胞浸润; 去铁胺组及雷帕霉素组见轻微骨骼肌结构破坏, 偶见肌细胞坏死, 可见少量炎性细胞浸润 (图3)。

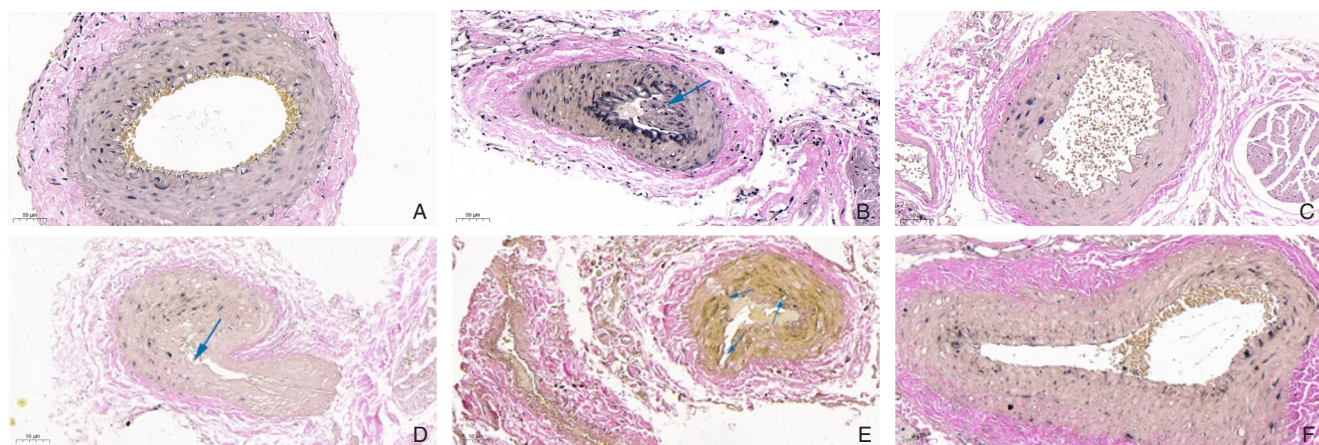


图2 大鼠血管组织 EVG 染色 ($\times 40$; 蓝色箭头示内层弹力纤维板断裂、不连续)

A: 假手术组; B: 模型组; C: 去铁胺组; D: 单剂去铁胺组; E: 右旋糖酐铁组; F: 雷帕霉素组

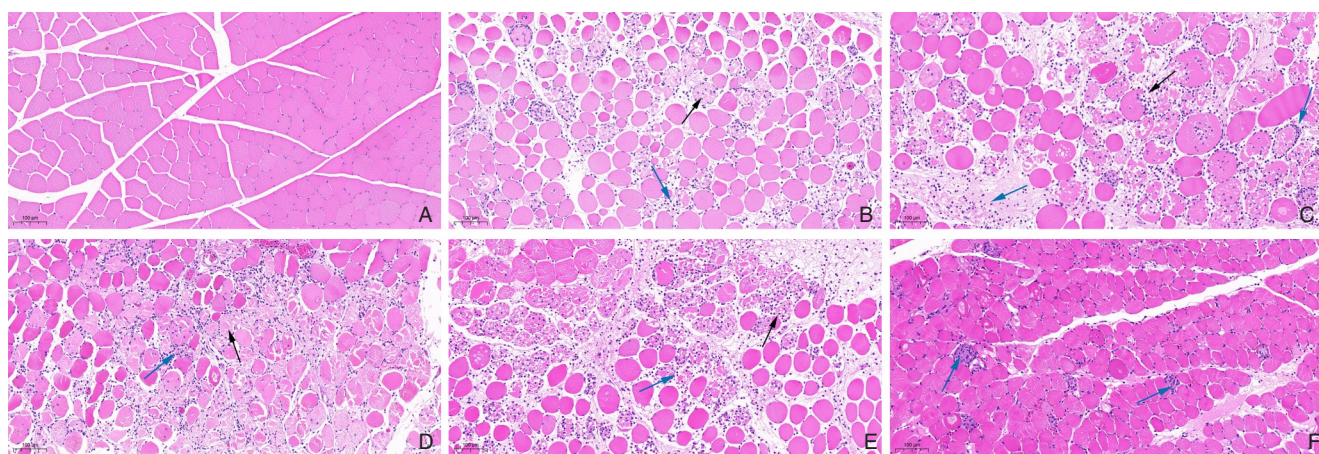


图3 大鼠骨骼肌组织 HE 染色 ($\times 200$; 黑色箭头示肌细胞坏死、溶解; 蓝色箭头示炎性细胞浸润)

A: 假手术组; B: 模型组; C: 去铁胺组; D: 单剂去铁胺组; E: 右旋糖酐铁组; F: 雷帕霉素组

2.2 各组骨骼肌 GSH、MDA、ROS、铁离子及血清 LDH、铁离子水平

与假手术组比较, 其余各组 GSH 水平均明显下降, MDA、ROS、LDH、骨骼肌铁和血清铁水平均明显升高 (均 $P < 0.05$)。与模型组比较, GSH 水

平在雷帕霉素组明显升高 ($P < 0.05$), 而在去铁胺组、单剂去铁胺组和右旋糖酐铁组无明显差异 (均 $P > 0.05$); 与模型组比较, MDA、ROS、血清 LDH 水平明显在右旋糖酐铁组显升高 (均 $P < 0.05$), 在雷帕霉素组明显降低 (均 $P < 0.05$), 而在

去铁胺组及单剂去铁胺组均无明显差异 (均 $P>0.05$); 与模型组比较, 血清铁水平在去铁胺组明显降低 ($P<0.05$), 在单剂去铁胺组及右旋糖酐铁组均明显升高 (均 $P<0.05$), 而在雷帕霉素组则无

明显差异 (均 $P>0.05$); 与模型组比较, 骨骼肌铁水平在右旋糖酐铁组明显升高 ($P<0.05$), 在去铁胺组、单剂去铁胺组及雷帕霉素组稍下降, 但不明显 (均 $P>0.05$) (图4)。

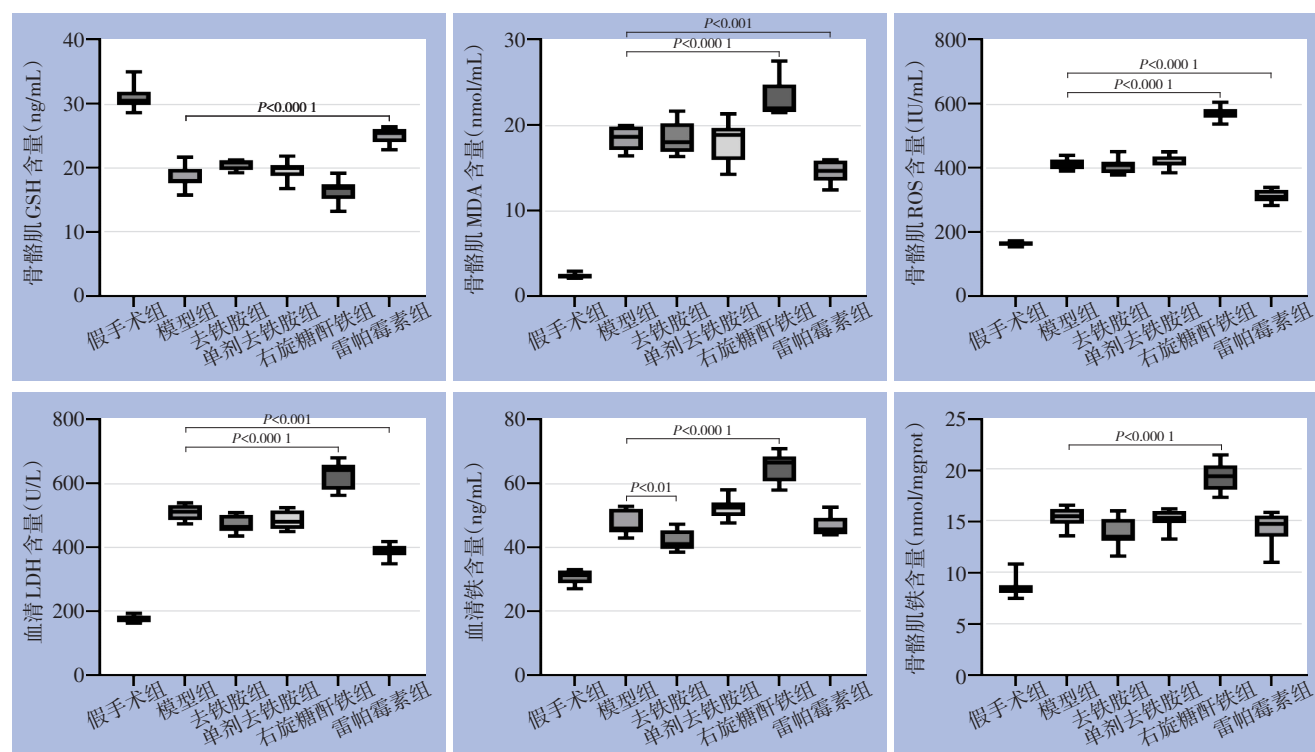


图4 各组间骨骼肌GSH、MDA、ROS、LDH、血清铁及骨骼肌总铁含量的比较

3 讨论

铁死亡以细胞内铁依赖性的脂质过氧化物堆积为主要特征, 已被证实参与心、脑、肝等多器官 IRI 的信号通路^[14-16]。越来越多的证据^[17]表明, 铁死亡是 IRI 相关细胞死亡的主要形式, 使用铁死亡抑制剂可有效修复 IRI 导致的细胞损伤。下肢 IRI 是下肢缺血性疾病经手术治疗后, 血流再通时常见的并发症, 不仅影响肢体功能, 还能引起远端器官如心脏和肾脏的损伤, 严重时可能导致全身性炎症反应综合征和多器官功能衰竭综合征, 危及生命^[18-19]。目前对于 IRI 的处理方案, 多采取抬高患肢、静滴甘露醇、静脉注射地塞米松等对症治疗, 但仍然无法完全避免 IRI 的危害^[3,20]。心脏、脑、肾等器官的 IRI 过程, 均被证实与铁死亡存在相关性, 使用铁死亡抑制剂可以有效预防或减少这些器官的损伤^[17,21]。然而, 调控铁死亡过程, 是否同样对下肢 IRI 有影响, 相关研究尚少。

本研究构建大鼠下肢 IRI 模型, 以骨骼肌的形态和生化指标为主要观察对象。本研究中, 模型组骨骼肌呈现典型铁死亡特征, 包括大面积肌细胞坏死溶解、炎性浸润, 伴随抗氧化剂 GSH 显著耗竭, 而 MDA 与 ROS 升高, 同时骨骼肌铁水平与血清铁水平均升高。GSH 作为细胞内主要的抗氧化剂, 常被用于细胞出现铁死亡的检测, 其水平的显著下降, 表明抗氧化防御系统的严重受损^[22]。而抗氧化途径的失衡进一步促进了 ROS 的积累和脂质过氧化物的形成, 进而加速了铁死亡的发生。MDA 和 ROS 分别作为脂质过氧化和氧化应激的标志物, 直接反映细胞膜脂质过氧化程度的加剧和氧化应激的失控情况^[23-24]。LDH 作为细胞损伤的敏感指标, 常被用于评价心肌和骨骼肌的损伤程度, 当细胞损伤严重时, 细胞膜通透性增加, LDH 大量释放至血清中^[25-26]。铁元素维持细胞的正常生理活动, 铁的异常积累可导致氧化损伤, 出现细胞的程序性死亡^[27]。这一系列改变符合铁死亡的经

典生物学标志,即“铁超载-抗氧化防御崩溃-脂质过氧化级联反应”,证实铁死亡是下肢IRI骨骼肌损伤的核心机制。

研究进一步分析了不同干预措施影响铁死亡相关指标的潜在机制。去铁胺是一种铁离子的螯合剂,可减少细胞中不稳定铁,抑制芬顿反应以达到抑制铁死亡的目的^[28]。本研究中,外源性铁负荷(右旋糖酐铁组)通过放大Fenton反应进一步加剧损伤。该组不仅出现最严重的肌纤维溶解,MDA、ROS、LDH水平均较模型组显著升高,且骨骼肌铁升高明显,验证了铁死亡的致病作用。不同于既往报道,本研究中发现无论长期还是单剂使用去铁胺,均未缓解下肢IRI。尽管去铁胺组血清铁显著降低,但骨骼肌损伤指标(MDA/ROS/LDH)及病理形态均未改善。既往研究^[29-30]表明,去铁胺在体内作用时,无法移除那些已经与细胞内分子结合的铁离子,例如与铁蛋白结合形成复合物的铁离子。去铁胺会优先对肝脏、脾脏等富含铁的器官发挥降铁作用^[9,31],难以动员骨骼肌细胞内与铁蛋白结合的铁离子(去铁胺组骨骼肌铁水平稍有降低),而单剂去铁胺组血清铁反而升高,提示急性铁螯合触发代偿性铁吸收,进一步说明单纯降低循环铁对骨骼肌铁稳态调控的局限性。

雷帕霉素是一种免疫抑制剂,具有抗肿瘤和抗纤维化的作用,以及抑制铁死亡的潜力^[32-33]。在本研究中,雷帕霉素组骨骼肌损伤显著减轻(仅轻微肌纤维破坏),生化指标显示,GSH较模型组升高明显,而MDA、ROS、LDH降低明显,但其作用独立于铁代谢调节(血清铁与骨骼肌铁水平与模型组无差异)。雷帕霉素虽未显著降低铁水平,但可能通过激活AMPK/mTOR-GPX4通路增强谷胱甘肽系统清除脂质过氧化物的能力,直接阻断铁死亡下游执行环节,为下肢IRI提供了干预新靶点^[29-30]。本研究仅对反应铁死亡及IRI程度的指标进行了检测,未检测铁死亡关键蛋白(GPX4/SLC7A11)的表达变化,且去铁胺的组织分布效率需通过普鲁士蓝染色进一步验证。这些将在后续研究中完善。

本研究表明铁死亡参与大鼠下肢IRI骨骼肌损伤进程,其特征表现为铁超载、抗氧化防御系统崩溃及脂质过氧化累积。外源性铁负荷(右旋糖酐铁)通过放大Fenton反应显著加重损伤,而传统铁螯合剂去铁胺因骨骼肌铁代谢特殊性 & 代偿性

铁吸收未能有效缓解损伤,提示开发组织靶向铁调控策略的必要性。雷帕霉素则可能通过增强GPX4介导的抗氧化能力减轻损伤,其保护机制为临床干预提供新方向。综上,针对铁死亡不同环节(铁稳态调控与脂质过氧化清除)的联合干预可能是未来突破关键。

作者贡献声明:单智远负责实验设计、数据获取与分析、起草论文和修改论文;郭媛媛负责文章审核、协助文章修改;李衡负责数据分析、整理及作图。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of acute limb ischaemia[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, 59(2): 173-218. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.09.006.
- [2] Jarosinski M, Kennedy JN, Khamzina Y, et al. Percutaneous thrombectomy for acute limb ischemia is associated with equivalent limb and mortality outcomes compared with open thrombectomy[J]. *J Vasc Surg*, 2024, 79(5): 1151-1162. doi: 10.1016/j.jvs.2024.01.014.
- [3] Apichartpiyakul P, Shinlapawittayatorn K, Rerkasem K, et al. Mechanisms and interventions on acute lower limb ischemia/reperfusion injury: a review and insights from cell to clinical investigations[J]. *Ann Vasc Surg*, 2022, 86:452-481. doi:10.1016/j.avsg.2022.04.040.
- [4] Rosenberg H, Rosenberg E, Kubelik D. Acute limb ischemia[J]. *Can Med Assoc J*, 2023, 195(40):E1383. doi:10.1503/cmaj.230471.
- [5] Cearra I, Herrero de la Parte B, Ruiz Montesinos I, et al. Effects of folinic acid administration on lower limb ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 1887. doi: 10.3390/antiox10121887.
- [6] Zeng J, Liu J, Ni HY, et al. Mitochondrial transplantation reduces lower limb ischemia-reperfusion injury by increasing skeletal muscle energy and adipocyte browning[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2023, 31:101152. doi:10.1016/j.omtm.2023.101152.
- [7] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424-442. doi: 10.1038/s41580-024-00703-5.
- [8] 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.
- [9] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links

- with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):49. doi: [10.1038/s41392-020-00428-9](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00428-9).
- [10] 李衡,毛逸伦,赵颐堃,等.铁死亡在器官缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(6):988-995. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.015).
- Li H, Mao YL, Zhao YK, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis in organ ischemia reperfusion injury[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(6): 988-995. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.015).
- [11] Yoo SY, Kim HY, Kim DH, et al. Laser-responsive erastin-loaded chondroitin sulfate nanomedicine targeting CD44 and system xc- in liver cancer: a non-ferroptotic approach[J]. *J Control Release*, 2024, 375:574-588. doi: [10.1016/j.jconrel.2024.09.029](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.09.029).
- [12] Ru Q, Li Y, Zhang X, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in muscle diseases and disorders: mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Bone Res*, 2025, 13(1):27. doi: [10.1038/s41413-024-00398-6](https://doi.org/10.1038/s41413-024-00398-6).
- [13] Meng XM, Yuan JH, Zhou ZF, et al. Evaluation of time-dependent phenotypes of myocardial ischemia-reperfusion in mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(19): 10627-10639. doi: [10.18632/aging.205103](https://doi.org/10.18632/aging.205103).
- [14] Liu J, Kang R, Tang DL. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-7050. doi: [10.1111/febs.16059](https://doi.org/10.1111/febs.16059).
- [15] 刘斌,钱道海.铁死亡在胰腺癌中的作用研究及进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(3): 434-440. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013).
- Liu B, Qian DH. Research and progress on the role of ferroptosis in pancreatic cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(3): 434-440. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013).
- [16] 张皓翔,张赛. PITPNC1 调控肿瘤细胞脂质代谢与铁死亡的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1):131-137. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015).
- Zhang HX, Zhang S. Research progress of PITPNC1 in regulating Lipid metabolism and ferroptosis in cancer cells[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1):131-137. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015).
- [17] Pan Y, Wang X, Liu X, et al. Targeting ferroptosis as a promising therapeutic strategy for ischemia-reperfusion injury[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2196. doi: [10.3390/antiox11112196](https://doi.org/10.3390/antiox11112196).
- [18] Tan M, Takahara M, Haraguchi T, et al. One-year clinical outcomes and prognostic factors following revascularization in patients with acute limb ischemia - results from the RESCUE ALI study[J]. *Circ J*, 2024, 88(3):331-338. doi: [10.1253/circj.CJ-23-0348](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-23-0348).
- [19] 卢孙山,陈星同,顾健腾.医源性下肢缺血再灌注致远端器官损伤的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(2): 1-4. doi: [10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.001).
- Lu SS, Chen XT, Gu JT. Distal organ injury induced by iatrogenic ischemia-reperfusion of lower extremity: a narrative review[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(2):1-4. doi: [10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.001).
- [20] 颜培升,王爽,赵德信.急性下肢缺血再通术后再灌注损伤的防治研究进展[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(33):27-32. doi: [10.3969/j.issn.1674-4721.2023.33.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4721.2023.33.007).
- Yan PS, Wang S, Zhao DX. Progress on prevention and treatment of reperfusion injury after acute lower limb ischemia reperfusion[J]. *China Modern Medicine*, 2023, 30(33):27-32. doi: [10.3969/j.issn.1674-4721.2023.33.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4721.2023.33.007).
- [21] Xu X, Xu XD, Ma MQ, et al. The mechanisms of ferroptosis and its role in atherosclerosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116112. doi: [10.1016/j.biopha.2023.116112](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116112).
- [22] Jiang YL, Glandorff C, Sun MY. GSH and ferroptosis: side-by-side partners in the fight against tumors[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(6):697. doi: [10.3390/antiox13060697](https://doi.org/10.3390/antiox13060697).
- [23] Chen Z, Lin H, Wang X, et al. The application of approaches in detecting ferroptosis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(1):e23507. doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e23507](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23507).
- [24] Zhang X, Hou L, Guo Z, et al. Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 320. doi: [10.1038/s41420-023-01613-9](https://doi.org/10.1038/s41420-023-01613-9).
- [25] Watson JD, Gifford SM, Clouse WD. Biochemical markers of acute limb ischemia, rhabdomyolysis, and impact on limb salvage[J]. *Semin Vasc Surg*, 2014, 27(3/4): 176-181. doi: [10.1053/j.semvascsurg.2015.01.007](https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.01.007).
- [26] 张琪瑶,秦国伟,陆顺梅,等.异氟烷抑制铁死亡改善心肌缺血再灌注损伤的作用研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(10):1152-1159. doi: [10.13286/j.1001-5213.2024.10.07](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2024.10.07).
- Zhang QY, Qin GW, Lu SM, et al. Effect of isoflurane on arresting ferroptosis and improving myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 44(10): 1152-1159. doi: [10.13286/j.1001-5213.2024.10.07](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2024.10.07).
- [27] Kermeur N, Pédrot M, Cabello-Hurtado F. Iron availability and homeostasis in plants: a review of responses, adaptive mechanisms, and signaling[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2642: 49-81. doi: [10.1007/978-1-0716-3044-0_3](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3044-0_3).
- [28] Chen Y, Li X, Wang S, et al. Targeting iron metabolism and ferroptosis as novel therapeutic approaches in cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3):591. doi: [10.3390/nu15030591](https://doi.org/10.3390/nu15030591).
- [29] Entezari S, Haghi SM, Norouzkhani N, et al. Iron chelators in treatment of iron overload[J]. *J Toxicol*, 2022, 2022:4911205. doi: [10.1155/2022/4911205](https://doi.org/10.1155/2022/4911205).
- [30] Bruzzese A, Martino EA, Mendicino F, et al. Iron chelation therapy[J]. *Eur J Haematol*, 2023, 110(5): 490-497. doi: [10.1111/ejh.13935](https://doi.org/10.1111/ejh.13935).

[31] Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major[J]. N Engl J Med, 2000, 343(5): 327–331. doi: 10.1056/NEJM200008033430503.

[32] Qi Y, Zhang X, Wu Z, et al. Ferroptosis regulation by nutrient signalling[J]. Nutr Res Rev, 2022, 35(2): 282–294. doi: 10.1017/S0954422421000226.

[33] Liu T, Wang P, Yin H, et al. Rapamycin reverses ferroptosis by increasing autophagy in MPTP/MPP+-induced models of Parkinson's disease[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(11): 2514–

2519. doi:10.4103/1673-5374.371381.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 单智远, 李衡, 郭媛媛. 调控铁死亡对大鼠下肢缺血再灌注损伤的作用研究[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(6): 1282–1288. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240431

Cite this article as: Shan ZY, Li H, Guo YY. Regulatory role of ferroptosis in lower limb ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(6): 1282–1288. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.240431

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	纤连蛋白	FN
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心电图	ECG
氨基末端激酶	JNK	经内镜逆行胆胰管造影	ERCP	心脏监护病房	CCU
白细胞	WBC	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素II	AngII
白细胞介素	IL	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
半数抑制浓度	IC ₅₀	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
变异系数	CV	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
表皮生长因子	EGF	绿色荧光蛋白	GFP	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	酶联免疫吸附测定	ELISA	血压	BP
丙二醛	MDA	美国食品药品监督管理局	FDA	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	脑电图	EEG	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内毒素/脂多糖	LPS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	尿素氮	BUN	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶时间	TT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	凝血酶原时间	PT	乙型肝炎病毒	HBV
二甲基亚砜	DMSO	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒e抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒e抗原	HBeAg
辅助性T细胞	Th	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒核心抗体	HBcAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗原	HBcAg
谷胱甘肽	GSH	生理氯化钠溶液	NS	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相pH梯度	IPG	世界卫生组织	WHO	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	双蒸水	ddH ₂ O	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	苏木精-伊红染色	HE	正电子发射计算机断层显像	PET/CT
环氧化酶-2	COX-2	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
活化部分凝血活酶时间	APTT	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活性氧	ROS	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK细胞
肌酐	Cr	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
计算机X线断层照相技术	CT	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL