



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.015
China Journal of General Surgery, 2024, 33(6):988-995.

· 文献综述 ·

铁死亡在器官缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展

李衡, 毛逸伦, 赵颀堃, 郭媛媛

(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)

摘要

缺血再灌注损伤 (IRI) 是导致器官功能障碍和移植失败的重要因素之一, 其机制复杂, 迄今未完全阐明, 且缺乏有效治疗手段。IRI 过程中, 多种细胞死亡方式被激活, 如凋亡、焦亡、自噬、程序性坏死等。铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡方式, 以铁依赖性的活性氧 (ROS) 自由基和脂质过氧化物堆积为主要特征, 已被证实 IRI 中发挥重要作用, 通过调节铁、糖、氨基酸和脂质代谢及信号通路, 加剧器官 IRI。阻止铁死亡过程在多个器官中被证实能有效降低 IRI 的破坏, 但与其他程序性细胞死亡方式相比, 铁死亡在 IRI 中的作用机制研究仍较少。IRI 与 ROS 产生密切相关, ROS 通过诱发脂质过氧化反应, 损害细胞膜结构, 与铁死亡存在紧密联系。本文结合细胞铁死亡过程中的铁代谢、脂质过氧化、抗氧化系统及其他多种调节因子的调控途径, 探讨铁死亡在器官 IRI 中扮演的多重角色, 以期 IRI 相关实验及临床治疗提供参考。

关键词

再灌注损伤; 铁死亡; 脂质过氧化作用; 综述
中图分类号: R619.9

Research progress on the mechanism of ferroptosis in organ ischemia reperfusion injury

LI Heng, MAO Yilun, ZHAO Yikun, GUO Yuanyuan

(Department of Vascular Surgery, Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital/Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650102, China)

Abstract

Ischemia-reperfusion injury (IRI) is one of the key factors leading to organ dysfunction and transplant failure. Its mechanism is complex and not yet fully elucidated, with limited treatment options. During IRI, various forms of cell death are activated, including apoptosis, pyroptosis, autophagy, and programmed necrosis. Ferroptosis, a novel form of programmed cell death characterized by iron-dependent reactive oxygen species (ROS) and lipid peroxidation accumulation, has been shown to play a significant role in IRI. By regulating iron, glucose, amino acid, and lipid metabolism, as well as signaling pathways, ferroptosis exacerbates organ IRI. Inhibiting ferroptosis has been proven to reduce IRI damage in multiple organs effectively, but compared to other forms of programmed cell death, the mechanisms of ferroptosis in IRI are still less studied. IRI is closely related to ROS production, which induces lipid

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: 2024-01-31; 修订日期: 2024-03-16。

作者简介: 李衡, 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, 主要从事血管外科方面的研究。

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

peroxidation reactions and damages cell membrane structures, thereby being tightly linked to ferroptosis. This paper discusses the multifaceted roles of ferroptosis in organ IRI by examining the regulatory pathways of iron metabolism, lipid peroxidation, antioxidant systems, and other factors involved in cellular ferroptosis, aiming to provide references for IRI-related experiments and clinical treatments.

Key words Reperfusion Injury; Ferroptosis; Lipid Peroxidation; Review
CLC number R619.9

缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 是导致缺血器官功能障碍的主要原因,也是影响器官移植预后的重要因素^[1]。有多种学说对 IRI 的机制进行阐述,但至今缺乏有效治疗手段,深入探讨其机制有重要临床意义。IRI 涉及生理过程复杂,包括细胞能量代谢障碍、钙超载、氧化应激、炎症反应等。IRI 过程中,细胞可出现凋亡、焦亡、自噬、程序性坏死及铁死亡等多种细胞死亡方式,不同的细胞死亡方式,通过不同途径加剧 IRI 过程^[2]。例如:凋亡可通过激活 caspase 蛋白,或诱导 B 淋巴细胞瘤-2 基因等途径促进 IRI 的发生与发展;焦亡、自噬和程序性坏死分别通过激活炎症小体、驱动自噬程序以及识别死亡结构域等方式来促炎症反应和氧化应激,来加重 IRI 程度^[3-4]。但上述细胞死亡方式并不是 IRI 过程中细胞的主要死亡方式,干扰其发生过程,并未能有效阻止 IRI 的危害。

近年来,越来越多的证据表明,铁死亡可能是器官 IRI 中的细胞死亡的主要方式之一,抑制铁死亡过程,可有效降低 IRI 对器官功能的破坏。铁死亡是 Dixon 等^[5]提出的一种铁离子依赖的、以脂质过氧化物堆积为特点的新型程序性细胞死亡方式,通过调节铁、糖、氨基酸、脂质代谢和相关信号通路等方式,加剧细胞功能障碍。与其他程序性细胞死亡方式相比,铁死亡在 IRI 中的作用机制研究仍然较少。深入研究铁死亡在器官 IRI 中的作用机制,可能对防治 IRI 造成的器官功能障碍有积极意义。本文将总结铁死亡在器官 IRI 中作用机制

的研究进展,以期为 IRI 的防治提供新的思路。

1 IRI 与铁死亡

IRI 的显著特征是:原本缺氧的组织器官在血流恢复后,损伤进一步加重。缺血是再灌注损伤发生的先决条件。缺血阶段,细胞依赖无氧氧化产生能量,导致细胞内乳酸堆积,三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成减少、消耗增加,进而引发钙离子 (Ca^{2+}) 超载、黄嘌呤氧化酶堆积、线粒体功能障碍和炎症反应等一系列问题。再灌注阶段,血流的迅速恢复为缺氧组织提供了氧气,同时也促进了活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生。ROS 可破坏细胞内的多种生物大分子,抑制细胞功能,同时诱发炎症反应及血栓形成,加剧细胞损伤 (图 1)。其中,ROS 通过与膜脂质相互作用,引起脂质发生过氧化,从而损害细胞膜结构并导致功能障碍^[6],这一过程与铁死亡密切相关。

细胞内铁离子异常积累,通过芬顿反应或哈伯-韦斯反应生成 ROS,进而将脂质中的多不饱和脂肪酸氧化,造成多不饱和脂肪酸过氧化物堆积,导致细胞膜破坏和线粒体损伤^[7-8]。上述过程是铁死亡发生的核心,与 IRI 的氧化应激反应有关。细胞内的抗氧化系统能逆转脂质的过氧化反应,阻止脂质过氧化物堆积,从而避免细胞发生铁死亡。因此,关于铁死亡的作用机制研究主要聚焦在铁代谢、脂质过氧化和抗氧化这三个关键过程。

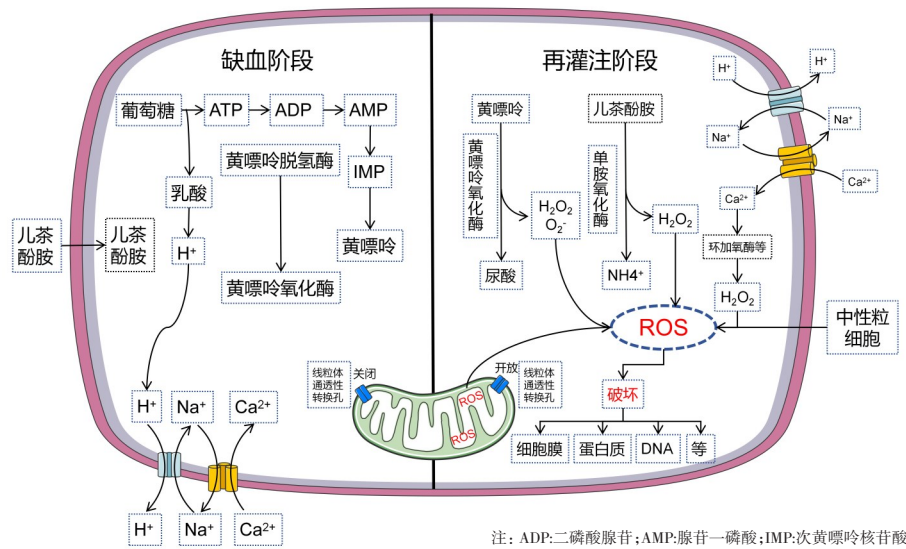


图1 IRI中ROS生成机制

Figure 1 Mechanisms of ROS generation in IRI

2 铁死亡的调控途径

2.1 铁代谢途径

铁是人体所必需的微量元素之一，以三价铁(Fe³⁺)的形式转运至细胞内，后被还原成二价铁(Fe²⁺)以供利用。细胞中的大部分Fe²⁺通过与铁蛋白(ferritin, FN)结合被储存在FN中，部分参与铁硫簇和血红素的合成，部分以游离态存在形成可变铁池^[9]。膜铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)是目前唯一已知的铁输出蛋白，负责将Fe²⁺转运至细胞外^[10]。促进细胞内铁的输入和铁衍生物分解、抑制铁的输出，可造成LIP中的Fe²⁺超载。蓄积的Fe²⁺通过与H₂O₂或O₂反应生成ROS自由基，引起脂质过氧化损伤和细胞铁死亡。另外在铁死亡过程中的大多数酶联反应和蛋白质的相互作用也均有铁的参与^[11]。

2.2 脂质过氧化途径

脂质过氧化是铁死亡发生的关键，其中不饱和脂肪酸磷脂是该过程的重要底物。在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)及溶血卵磷脂酰基转移酶3的催化下，多不饱和脂肪酸和花生四烯酸合成不饱和脂肪酸磷脂，是细胞膜的重要组成部分。在铁死亡过程中，不饱和脂肪酸磷脂在ROS和脂氧合酶的作用下被氧化成脂质过氧化物^[12]。脂氧合酶并非脂质过氧化唯一的催化酶，研究^[13-14]表明，还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶

和细胞色素p450氧化还原酶在铁死亡过程中的脂质氧化上也扮演着至关重要的角色。

2.3 抗氧化途径

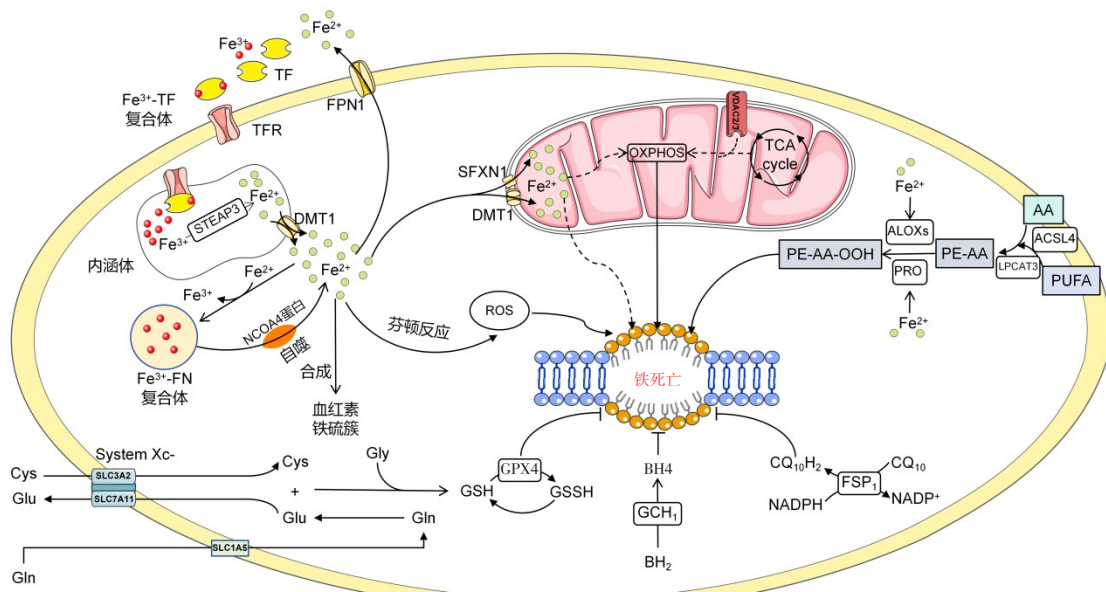
谷胱甘肽(glutathione, GSH)作为一种具有抗氧化性的小分子，在谷胱甘肽氧化酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的作用下从还原型转变为氧化型，同时将脂质过氧化物转化为相应醇。抑制GSH的合成及降低GPX4活性可促使脂质过氧化物堆积，从而使细胞发生铁死亡^[15]。泛醇(panthenol, CoQH₂)/铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis-suppressor-protein 1, FSP1)系统、四氢生物蝶呤(BH₄)/GTP环化水解酶-1(GTP cyclohydrolase 1, GCH1)系统是两种新型且独立于GSH/GPX4的铁死亡抗氧化系统。FSP1将泛醌(ubiquinone, CoQ)转化为亲脂性自由基捕获剂CoQH₂，阻止脂质双层中不饱和脂肪酸过氧化^[16]。GCH1蛋白通过合成BH₄来阻止多不饱和脂肪酸酰基残端自氧化，从而参与铁死亡调控过程^[17]。

2.4 铁死亡调控的其他途径

除上述铁死亡核心调控途径外，铁死亡还受到一系列调节因子的调控。自噬能够促进铁死亡的正反馈循环^[18]。自噬相关基因ATG5、ATG7以及核受体共同激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)通过介导FN自噬，促进Fe²⁺的释放，以推动铁死亡^[19]。脂滴自噬分解可释放大量游离脂肪酸，为铁死亡过程中的脂质过氧化提供底物^[20-21]。既往认为血红素加氧酶1(heme oxygenase 1,

HO-1) 通过降解游离的血红素减轻细胞毒性, 但最新研究^[22]显示, 该过程也会增加细胞内Fe²⁺的浓度, 促使铁死亡发生。核转录因子红系2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 作为机体的抗氧化应激的关键转录因子, 当与Kelch样ECH关联蛋白1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 分离时, 能刺激抗氧化反应元件 (antioxidant response elements, ARE) 转录, 实现干预铁死亡的目的^[23-24]。而转录因子P62和转录因子BTB-CNC同源体1 (BTB and CNC homology 1, BACH1) 可绕过KEAP1直接激活Nrf2^[25]。抑癌基因

P53对铁死亡具有双向作用。P53通过不同途径调节铁死亡, 如刺激转铁蛋白受体 (transferrin receptor protein 1, TFR1) 的表达; 增加花生四烯酸15-脂氧合酶 (arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15) 水平; 抑制胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白轻链SLC7A11的表达等^[26]。这些代谢过程涉及多种分子机制, 共同构成P53调控铁死亡的网络。另外, P53还可以激活细胞周期调节蛋白P21表达, 促进GSH的合成, 从而抑制细胞铁死亡过程^[27] (图2)。



注: TF: 转铁蛋白; TFR: 转铁蛋白受体; STEAP3: 金属还原酶3; DMT1: 二价金属离子转运蛋白; System Xc-: 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体; Gln: 谷氨酰胺; Glu: 谷氨酸; Cys: 半胱氨酸; Gly: 甘氨酸; GPX4: 谷胱甘肽氧化酶4; GSSH: 氧化型谷胱甘肽; AA: 花生四烯酸; PUFA: 不饱和磷脂; LPCAT3: 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3; BH2/BH4: 二氢/四氢生物蝶呤; TCA cycle: 三羧酸循环; OXPHOS: 氧化磷酸化; VDACC2/3: 电压依赖阴离子通道; SLC3A2: 溶质载体家族3成员2; SLC7A11: 溶质载体家族7成员11; SLC1A5: 溶质载体家族1成员5; SFXN1: 线粒体膜蛋白 sideroflexin-1; ALOXs: 花生四烯酸-脂氧合酶; PE: 磷脂酰乙醇胺; OOH: 氢过氧自由基; PRO: 细胞色素P450氧化还原酶。

图2 铁死亡的核心调控途径
Figure 2 Core regulatory pathways of ferroptosis

3 铁死亡在各器官 IRI 中的作用机制

3.1 铁死亡在肠道 IRI 的研究进展

肠道 IRI 以高发病率和死亡率而著称, 常见于休克、绞窄性肠梗阻和肠系膜缺血等多种病理情况^[28]。肠道 IRI 与铁死亡之间联系紧密。重组蛋白 SP-1 通过结合 DNA 并启动 ACSL4 基因表达, 诱导铁死亡发生^[29]。近年来, 肠道菌群成为研究热点, 肠道菌群代谢产物辣椒素通过激活其受体, 增加 GPX4 的表达, 以抑制肠道 IRI 中的上皮细胞铁死亡^[30]。自噬促进肠道黏膜上皮细胞铁死亡,

马晓燕等^[31]发现, 上述情况与 NCOA4 介导的 FN 自噬有关, 而红景天苷通过调控转录激活因子3/NCOA4 信号通路, 有效抑制肠道 IRI 中由 FN 自噬引起的铁死亡^[32]。另外, 中性粒细胞的胞外杀菌网络可通过介导线粒体自噬, 参与肠道 IRI 微血管内皮铁死亡过程^[33]。应激诱导蛋白 Sestrin2 通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路抑制铁死亡, 减轻肠道 IRI^[34]。在针对肠道 IRI 治疗上, Zhu 等^[35]通过对比分析小鼠和人类肠道 IRI 中的差异表达基因, 找到了共表达的铁死亡相关基因, 并构建了转录因子-基因-药物网络, 揭示了潜在的转录因子-基因网络和基

因-药物网络。

3.2 铁死亡在肝脏 IRI 的研究进展

肝脏 IRI 是肝移植和肝切除手术的主要并发症^[36-37]。Yamada 等^[38]指出,在肝脏 IRI 过程中,肝细胞出现铁死亡,加剧了肝损伤,但具体的调控机制并不清楚。Li 等^[39]的研究发现,糖蛋白 78 作为一种泛素连接酶,通过调控 ACSL4,促使肝细胞出现铁死亡。跨膜成员 16A 作为肝细胞膜上 Ca²⁺活化氯离子通道组成部分,研究^[40]表明,其在肝脏 IRI 中促使细胞内 GPX4 泛素化,导致肝细胞出现铁死亡。Zhong 等^[41]的研究显示,另一种 Ca²⁺通道瞬时受体电位 M2 通过增加 Ca²⁺水平促进花生四烯酸-12-脂氧合酶(arachidonate-12-lipoxygenase, ALOX12)表达,导致在肝细胞铁死亡。IRI 过程中离不开巨噬细胞的参与,巨噬细胞中的吲哚胺-2,3-双加氧酶-1 增加 ALOX12 的表达水平,导致线粒体脂质过氧化,促使肝细胞发生铁死亡^[42]。组织再生中的 Maresin 偶联物-1 有助于巨噬细胞炎症消退,且促进 NRF2 表达来抑制铁死亡,减轻肝 IRI^[43]。

3.3 铁死亡在其他器官 IRI 的研究进展

铁死亡在心肌 IRI 的作用机制研究较为广泛。研究^[44]利用多组学分析发现 ALOX15 在心肌缺血阶段表达,促进了不饱和磷脂过氧化过程,这一发现推翻了长期以来认为氧化损伤仅在再灌注阶段出现的观点。另一项研究^[45]佐证了上述观点,并提出花生四烯酸的氧化中间产物 15-羟基二十四碳烯酸是心肌细胞铁死亡的触发开关。随着生物信息技术的不断发展,研究发现,在心脏 IRI 期间,去泛素特异性蛋白酶、长非编码 RNAs、小编码 RNAs 同样参与到了心肌 IRI 中的铁死亡调控过程^[46]。在脑 IRI 过程中,神经细胞中的转铁蛋白、TFR1 的表达上调,而唯一的铁离子输出蛋白 FPN1 表达受到抑制,造成神经元细胞内 Fe²⁺超载导致铁死亡的发生^[47]。上述过程与 Tau 蛋白调控密切相关。Tau 蛋白在阿尔茨海默病发病过程中起关键作用,这或许可以解释脑卒中幸存者患阿尔茨海默病的概率较高的原因。在脑 IRI 中,并非所有蛋白质都推动铁死亡的发展。线粒体铁蛋白、Nrf2/HO-1 信号通路等在脑 IRI 起抑制神经元细胞铁死亡的作用^[48-49]。

除在上述器官 IRI 中发挥作用外,肾、肺、下肢肌群、脊髓、睾丸等器官的 IRI 中也有铁死亡的

身影。在肾脏 IRI 过程中,赖氨酸特异性脱甲基酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 通过调控 Toll 样受体 4/NOX4 信号通路介导细胞发生铁死亡^[50]。低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1) 帮助组织细胞适应缺氧环境,并对 ACSL4 具有负性调控作用,其在肾脏 IRI 中表达受到抑制,造成肾小球及肾小管上皮细胞铁死亡^[51]。铁死亡在肺 IRI 的早期阶段被激活,并且引发过度炎症,导致肺损伤进一步恶化^[52]。在骨骼肌 IRI 中,抑制铁死亡可有效减轻骨骼肌 IRI^[53]。Rong 等^[54]证实泛素特异性蛋白酶 11 通过激活了 BECN1 作用,调控铁死亡参与脊髓 IRI 的病理过程。睾丸 IRI 可造成生殖细胞及支持细胞死亡,是导致男性不育的重要原因。Li 等^[55]在睾丸支持细胞缺氧/复氧模型中发现,抑制 p38-MAPK 信号通路的激活阻断支持细胞的铁死亡过程。

4 结语与展望

越来越多铁死亡相关信号通路被证实在器官 IRI 中发挥重要作用,这为研究人员发现新的治疗靶点提供了新思路。大量动物实验及细胞实验的研究成果提示:抑制铁死亡,可早期缓解 IRI 带来的不良结局。通过使用化学制剂(铁螯合剂、合成化合物、天然单体等)或遗传干预抑制铁死亡,在防治 IRI 方面也取得了一定的成效。尽管铁死亡在器官 IRI 研究中取得了不错效果,但这些结果在人体是否成立,能否进一步应用于临床,尚需大量实验验证。铁死亡在不同器官 IRI 中的具体作用存在差异,因此,针对不同器官仍需要进行深入研究。铁死亡在 IRI 中的机制研究目前尚处于实验阶段,抑制铁死亡是否能减轻 IRI 对组织器官的破坏,值得深入研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李衡负责书写原稿;郭媛媛负责审核和修改;毛逸伦和赵颀堃负责查阅文献并核修。

参考文献

- [1] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion: from mechanism to translation[J]. Nat Med, 2011, 17(11):1391-1401. doi:10.1038/nm.2507.

- [2] Jun W, Benjanuwattra J, Chattipakorn SC, et al. Necroptosis in renal ischemia/reperfusion injury: a major mode of cell death?[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 689: 108433. doi: [10.1016/j.abb.2020.108433](https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108433).
- [3] 李晓璟, 明英姿, 牛英, 等. 程序性坏死: 缺血再灌注损伤中的新靶点[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2016, 41(7): 765-770. doi: [10.11817/j.issn.1672-7347.2016.07.017](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2016.07.017).
Li XJ, Ming YZ, Niu Y, et al. Programmed necrosis: a new target for ischemia reperfusion injury[J]. *Journal of Central South University: Medical Science*, 2016, 41(7): 765-770. doi: [10.11817/j.issn.1672-7347.2016.07.017](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2016.07.017).
- [4] Ketelut-Carneiro N, Fitzgerald KA. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-oh my! the many ways a cell can die[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167378. doi: [10.1016/j.jmb.2021.167378](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167378).
- [5] 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](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042).
- [6] Xu Y, Li K, Zhao Y, et al. Role of ferroptosis in stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(1): 205-222. doi: [10.1007/s10571-022-01196-6](https://doi.org/10.1007/s10571-022-01196-6).
- [7] 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).
- [8] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 449. doi: [10.3390/ijms24010449](https://doi.org/10.3390/ijms24010449).
- [9] Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On iron metabolism and its regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4591. doi: [10.3390/ijms22094591](https://doi.org/10.3390/ijms22094591).
- [10] Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*, 2022, 42: 311-335. doi: [10.1146/annurev-nutr-062320-112625](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062320-112625).
- [11] Kajarabille N, Latunde-Dada GO. Programmed cell-death by ferroptosis: antioxidants as mitigators[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4968. doi: [10.3390/ijms20194968](https://doi.org/10.3390/ijms20194968).
- [12] 张皓翔, 张赛. P1TPNC1 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 P1TPNC1 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).
- [13] Yang WH, Huang ZQ, Wu JL, et al. A TAZ-ANGPTL4-NOX2 axis regulates ferroptotic cell death and chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 79-90. doi: [10.1158/1541-7786.MCR-19-0691](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0691).
- [14] Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302-309. doi: [10.1038/s41589-020-0472-6](https://doi.org/10.1038/s41589-020-0472-6).
- [15] 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](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027).
- [16] 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](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1707-0).
- [17] 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](https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b01063).
- [18] Lee S, Hwang N, Seok BG, et al. Autophagy mediates an amplification loop during ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 464. doi: [10.1038/s41419-023-05978-8](https://doi.org/10.1038/s41419-023-05978-8).
- [19] Wang JW, Wu N, Peng MJ, et al. Ferritinophagy: research advance and clinical significance in cancers[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 463. doi: [10.1038/s41420-023-01753-y](https://doi.org/10.1038/s41420-023-01753-y).
- [20] Danielli M, Perne L, Jarc Jovičić E, et al. Lipid droplets and polyunsaturated fatty acid trafficking: balancing life and death[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1104725. doi: [10.3389/fcell.2023.1104725](https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1104725).
- [21] Zhao XT, Amevor FK, Cui ZF, et al. Steatosis in metabolic diseases: a focus on lipolysis and lipophagy[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 160: 114311. doi: [10.1016/j.biopha.2023.114311](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114311).
- [22] Kim CH, Kim HY, Nah SY, et al. The effects of Korean Red Ginseng on heme oxygenase-1 with a focus on mitochondrial function in pathophysiologic conditions[J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(5): 615-621. doi: [10.1016/j.jgr.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jgr.2023.04.001).
- [23] Yan R, Lin B, Jin W, et al. NRF2, a superstar of ferroptosis[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(9): 1739. doi: [10.3390/antiox12091739](https://doi.org/10.3390/antiox12091739).
- [24] Adinolfi S, Patinen T, Jawahar Deen A, et al. The KEAP1-NRF2 pathway: targets for therapy and role in cancer[J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102726. doi: [10.1016/j.redox.2023.102726](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102726).
- [25] Gao X, Hu W, Qian DL, et al. The mechanisms of ferroptosis under hypoxia[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7): 3329-3341. doi: [10.1007/s10571-023-01388-8](https://doi.org/10.1007/s10571-023-01388-8).
- [26] Xu R, Wang W, Zhang W. Ferroptosis and the bidirectional regulatory factor p53[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 197. doi: [10.1038/s41420-023-01753-y](https://doi.org/10.1038/s41420-023-01753-y).

- 10.1038/s41420-023-01517-8.
- [27] Yang Y, Ren J, Zhang J, et al. FTO ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis via P53-P21/Nrf2 activation in a HuR-dependent m6A manner[J]. *Redox Biol*, 2024, 70:103067. doi:10.1016/j.redox.2024.103067.
- [28] 殷刚, 吴承堂, 雷尚通, 等. 肠缺血再灌注损伤后 RSpol 和 β -catenin 在肠上皮的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(4):367-370. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2009.04.013.
- Yin G, Wu CT, Lei ST, et al. The expression and effects of RSpol and β -catenin in intestinal epithelium with intestinal ischemia-reperfusion injury in mouse[J]. *China Journal of General Surgery*, 2009, 18(4):367-370. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2009.04.013.
- [29] Li Y, Feng D, Wang Z, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2284-2299. doi:10.1038/s41418-019-0299-4.
- [30] Deng F, Zhao BC, Yang X, et al. The gut microbiota metabolite capsiate promotes Gpx4 expression by activating TRPV1 to inhibit intestinal ischemia reperfusion-induced ferroptosis[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1-21. doi:10.1080/19490976.2021.1902719.
- [31] 马晓燕, 王国平, 喻文立. NCOA4 介导的铁自噬在小鼠肠缺血再灌注损伤中的作用及其与铁死亡的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(8): 980-984. doi: 10.3760/cma. j. cn131073.20220327.00819.
- Ma XY, Wang GP, Yu WL. Role of nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy in intestinal ischemia-reperfusion injury in mice: relationship with ferroptosis[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2022, 42(8): 980-984. doi: 10.3760/cma. j. cn131073.20220327.00819.
- [32] 王心润, 冷玉芳, 高焕焕, 等. STAT3/NCOA4 介导的铁自噬在红景天苷减轻小鼠肠缺血再灌注损伤中的作用: 与铁死亡的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2023, 43(11):1316-1321. doi:10.3760/cma.j.cn131073.20230722.01108.
- Wang XR, Leng YF, Gao HH, et al. Role of STAT3/NCOA4-mediated ferritinophagy in salidroside-induced attenuation of intestinal ischemia-reperfusion injury in mice: relationship with ferroptosis[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2023, 43(11): 1316-1321. doi:10.3760/cma.j.cn131073.20230722.01108.
- [33] Chu C, Wang X, Yang C, et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Fundc1-dependent mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102906. doi:10.1016/j.redox.2023.102906.
- [34] Zhang LL, Ding K, Liao SS, et al. Sestrin2 reduces ferroptosis via the Keap1/Nrf2 signaling pathway after intestinal ischemia-reperfusion[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 214: 115-128. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.02.003.
- [35] Zhu L, Lian WY, Yao ZW, et al. Integrated analysis of ferroptosis and immunity-related genes associated with intestinal ischemia/reperfusion injury[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2397-2411. doi: 10.2147/JIR.S351990.
- [36] 邓家琦, 钱保林, 张丽云, 等. 肝脏缺血再灌注损伤的 ceRNA 网络构建和潜在治疗药物筛选[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7): 822-835. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.009.
- Deng JQ, Qian BL, Zhang LY, et al. Construction of ceRNA network in liver ischemia/reperfusion injury and screening of the potential therapeutic agents[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(7):822-835. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.009.
- [37] 田春, 王爱华, 高苑淞, 等. 远隔缺血预处理对肝切除术患者干预效果的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(1): 48-63. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.004.
- Tian C, Wang AH, Gao YS, et al. A systematic review and Meta-analysis of the intervention effect of remote ischemic preconditioning on patients undergoing hepatectomy[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(1): 48-63. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.004.
- [38] Yamada N, Karasawa T, Wakiya T, et al. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: potential role of ferroptosis[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(6):1606-1618. doi:10.1111/ajt.15773.
- [39] Li C, Wu Y, Chen K, et al. Gp78 deficiency in hepatocytes alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury via suppressing ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12):810. doi:10.1038/s41419-023-06294-x.
- [40] Guo J, Song Z, Yu J, et al. Hepatocyte-specific TMEM16A deficiency alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury via suppressing GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12):1072. doi:10.1038/s41419-022-05518-w.
- [41] Zhong C, Yang J, Zhang YY, et al. TRPM2 mediates hepatic ischemia-reperfusion injury via Ca²⁺-induced mitochondrial lipid peroxidation through increasing ALOX12 expression[J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6:0159. doi:10.34133/research.0159.
- [42] Ma S, Li J, Ye H, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 activation in macrophage exacerbates hepatic ischemia-reperfusion injury by triggering hepatocyte ferroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130:111692. doi:10.1016/j.intimp.2024.111692.
- [43] Ye J, Peng J, Liu K, et al. MCTR1 inhibits ferroptosis by promoting NRF2 expression to attenuate hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 323(3): G283-G293. doi:10.1152/ajpgi.00354.2021.
- [44] Ma X, Liu J, Liu C, et al. ALOX15-launched PUFA-phospholipids peroxidation increases the susceptibility of ferroptosis in ischemia-induced myocardial damage[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,

- 7(1):288. doi:10.1038/s41392-022-01090-z.
- [45] Cai W, Liu L, Shi X, et al. Alox15/15-HpETE aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting cardiomyocyte ferroptosis[J]. *Circulation*, 2023, 147(19): 1444-1460. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060257.
- [46] Wang R, Chen X, Li X, et al. Molecular therapy of cardiac ischemia-reperfusion injury based on mitochondria and ferroptosis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(9): 1059-1071. doi:10.1007/s00109-023-02346-z.
- [47] Tuo QZ, Lei P, Jackman KA, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11):1520-1530. doi:10.1038/mp.2017.171.
- [48] Chen L, Huang J, Yao ZM, et al. Procyanidins alleviated cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2023, 28(8): 3582. doi:10.3390/molecules28083582.
- [49] Wang PN, Cui YM, Ren QQ, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 447. doi:10.1038/s41419-021-03725-5.
- [50] Feng R, Xiong Y, Lei Y, et al. Lysine-specific demethylase 1 aggravated oxidative stress and ferroptosis induced by renal ischemia and reperfusion injury through activation of TLR4/NOX4 pathway in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(15):4254-4267. doi:10.1111/jcmm.17444.
- [51] Wang Y, Zhang MH, Bi R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury[J]. *Redox Biol*, 2022, 51:102262. doi:10.1016/j.redox.2022.102262.
- [52] Liu XJ, Pan BH, Wang XT, et al. Ischemia/reperfusion-activated ferroptosis in the early stage triggers excessive inflammation to aggregate lung injury in rats[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1181286. doi:10.3389/fmed.2023.1181286.
- [53] 单智远. 调控铁死亡通路对大鼠下肢缺血再灌注损伤的影响[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023. doi:10.27202/d.cnki.gkmyc.2023.001255.
- Shan ZY. The effect of regulating ferroptosis on rat lower limb ischemia-reperfusion injury[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2023. doi:10.27202/d.cnki.gkmyc.2023.001255.
- [54] Rong Y, Fan J, Ji C, et al. USP11 regulates autophagy-dependent ferroptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury by deubiquitinating Beclin 1[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(6): 1164-1175. doi:10.1038/s41418-021-00907-8.
- [55] Li L, Hao Y, Zhao Y, et al. Ferroptosis is associated with oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced Sertoli cell death[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5):3051-3062. doi:10.3892/ijmm.2018.3469.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:李衡,毛逸伦,赵颀堃,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

Cite this article as: Li H, Mao YL, Zhao YK, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis in organ ischemia reperfusion injury[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(6):988-995. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.015



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号:ZGPTWKZZ),我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时,您也可在微信上留言,向我们咨询相关问题,并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是在移动互联网时代背景下的创新求变之举,希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码,关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部