基于铁死亡发病机制探讨肾纤维化的中西医治疗研究进展

常育博[1]，马鸿斌[1,2*]，魏锦慧[1,2]，黄锦蕊[1]，何锁[3]，常思博[4]

（1. 甘肃中医药大学，甘肃 兰州 730000；2. 甘肃中医药大学附属医院，甘肃 兰州 730030；
3. 酒泉市中医院，甘肃 酒泉 735000；4. 酒泉市人民医院，甘肃 酒泉 735000）

摘要　肾纤维化是慢性肾脏病进展至终末期肾病的共同病理变化，近年来的研究表明，铁死亡通过影响细胞内铁离子水平及脂质过氧化程度参与肾纤维化的相关进程。该综述整合了近年国内外关于铁死亡领域的相关动态及核心作用原理，回顾了西医学在铁死亡相关疾病上的最新进展、针对肾纤维化的治疗策略，同时阐述了中医药理论体系对铁死亡诱发肾纤维化的认识，并介绍了中药活性成分、复方制剂通过调节铁死亡途径来对抗肾纤维化的研究成果，旨在为中西医防治肾纤维化提供新的治疗靶点和思路。

关键词　铁死亡；慢性肾脏病；肾纤维化；铁代谢；脂质过氧化；中药活性成分；中药复方

中图分类号：R256.5　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2392(2025)02－0108－07

DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250042

肾纤维化（RF）表现为肾脏组织的持续性损伤和修复过程，最终导致肾脏结构和功能的不可逆性改变。RF 涉及间质成纤维细胞增殖和细胞外基质积累，是慢性肾脏病（CKD）的显著病理特征，也是 CKD 进展的病理基础及最终结局。CKD 包括肾小球硬化、肾小管间质纤维化以及动脉硬化和血管周围纤维化，与肾功能损害的严重程度及预后有密切联系。CKD 是肾脏功能逐渐丧失的病理状态，由多种原因导致的慢性肾脏损伤和/或肾小球滤过率（GFR）下降[1]。全球 CKD 患病率约为 13.4%，中国略低，在中国女性患病率略高于男性[2]。中国成年 CKD 患者数量占亚洲总数的 36.80%，居于首位[3]。然而，中国 CKD 的公众认知率仅大约 10%，并且 CKD 与高血压、糖尿病等因素息息相关，对国民健康构成严重威胁[4]。铁死亡在 RF 过程中亦起一定作用。调控铁死亡干预相关疾病的发生发展，已成为目前西医学研究的热点与难点，中医学亦对铁死亡诱发的 RF 的治疗提供了新的思路。

收稿日期：2024－04－12　　**修回日期**：2024－09－05

基金项目：甘肃省科技厅基础处立项项目基金（23IRRA1193）；甘肃省名中医传承工作室建设项目基金（甘财社〔2022〕105 号）；甘肃省教育科技创新项目基金（2023B－106）；兰州市科技发展指导性计划项目基金（2022－5－111）

作者简介：常育博（1999－），男，硕士研究生，研究方向：中医内科肾病方向。

＊通信作者：马鸿斌（1965－），男，主任医师，研究方向：中医内科肾病方向。

1　铁死亡

1.1　铁死亡的定义

铁死亡是一种独特的非凋亡性的细胞死亡调控方式，其核心机制是在细胞内高表达的铁离子或酯氧合酶的作用下，引发不饱和脂肪酸，释放大量脂质过氧化物（LPO），这种反应会产生大量的活性氧（ROS），引发一系列连锁反应，造成细胞死亡。铁死亡受多种细胞代谢过程调节，这些代谢过程包括氧化还原稳态、铁代谢、线粒体功能、与多种疾病相关的信号通路以及氨基酸、脂质和糖的代谢[5]。研究表明，铁死亡可以通过两种主要途径产生，一是依赖外源转运的途径（如 SLC7A11，SLC38A1，NOXs 和 TFRC），二是酶调节的内源性途径（如 ACSL4，ALOXs，GPX4，POR，GCH1，NOS 和 AIFM2）[6]。铁死亡在形态学、生化学和遗传学上与细胞凋亡、坏死和自噬有所不同[7]。发生铁死亡的细胞通常表现出类似坏死的形态学改变，包括丧失质膜完整性、细胞质破裂和染色质浓缩等[8]。某些情况还会伴随脱落的细胞和增加的自噬体的铁沉着症。另外，嗜铁细胞通常表现出线粒体异常，如线粒体膜电位消散、线粒体膜通透性增加、膜密度增高、嵴减少或消失以及外膜破裂等。

1.2　铁死亡调控机制

1.2.1　脂质代谢

目前发现的铁死亡调控机制之一为胱氨酸/谷氨酸逆转运系统（system Xc－）、谷胱甘肽（GSH）的代谢途径，特别是通过调节 GSH 水平影响谷胱甘肽过氧化

物酶 4(GPX4)的活性。铁死亡与 ROS 生成密切相关,GPX4 是抵御 ROS 的关键酶,GPX4 活性表达下降,细胞清除 LPO 能力减弱,氧化应激加重,促使细胞发生铁死亡。铁直接通过参与酶和转运蛋白组成,影响脂质的分布、转归和分泌,同时,也间接影响脂质代谢。异常升高的铁离子和 LPO 是铁死亡的显著特点[9]。此外,付国玲[10]发现单不饱和脂肪酸(如油酸)在铁死亡中发挥抑制作用,单不饱和脂肪酸的碳碳双键数量较少,相对更稳定,不易被氧化,能够降低细胞内的 ROS 水平和铁离子水平,维持细胞膜的完整性,从而抑制铁死亡。在高脂饮食喂养的 ApoE 小鼠动脉粥样硬化模型的肝细胞损伤过程中发现,此过程中细胞内脂质过氧化物积累会引发细胞膜磷脂过氧化,而抗氧化剂 GPX4/GSH 体系对抑制脂质过氧化起着重要作用[12]。SLC7A11 作为谷氨酸/胱氨酸转运体系统的重要组成部分,其主要功能是介导胱氨酸的摄入。摄入的胱氨酸随后参与合成 GSH,而 GSH 会与 GPX4 结合,从而清除 LPO,这一过程对于维持细胞内氧化还原平衡以及抵御铁死亡等相关生理病理过程具有重要意义。抑制 Xc - 转运系统会使合成 GSH 的前体半胱氨酸耗竭,导致细胞内抗氧化能力不足及 GPX4 活性下降。p53 可抑制 SLC7A11 表达、增加 ROS 生成,从而加快铁死亡进程[12]。铁死亡与脂质代谢紊乱互为因果,共同推动疾病进程。

1.2.2 铁代谢

铁离子代谢异常可驱动铁死亡,肝脏储存大量铁,铁是生命的基本元素之一,血红素部分含有铁元素,其存在于红细胞中,红细胞能够携带血红素为不同组织提供氧气[13]。铁的吸收主要通过二价金属转运蛋白 1(DMT1)和转铁蛋白(Tf)来完成。Tf 及其受体的表达水平在维系细胞内铁稳态方面起着不可或缺的关键作用。一旦转铁蛋白受体的功能受到抑制,便能极大程度地抑制由 erastin 诱导产生的铁死亡现象[14]。肝脏对铁平衡的调控是通过肝素介导的铁转运蛋白(Ferroportin)降解来实现的,尤其是在 NCOA4 介导铁蛋白分解的情况下[15]。膜铁转运蛋白(FPN)作为当下唯一被确认的铁外排泵,在铁代谢进程里有着独特地位。研究表明,降低 FPN 的表达水平,erastin 诱导产生的铁死亡通量会相应增加[16]。erastin 能够对 FPN 的表达起抑制作用,细胞内铁离子的外排途径受阻,ROS 堆积进而推动细胞走向铁死亡。综上,铁代谢和铁死亡之间存在着紧密的关联,二者相互影响,铁代谢异常是触发铁死亡的关键因素之一。

1.2.3 抗氧化代谢

铁死亡的分子机制包括抗氧化代谢、核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的调控以及促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 的作用。抗氧化代谢通过多种机制参与调节细胞对氧化应激的反应,并在铁死亡的调控中发挥作用[17]。胡南均[18]研究发现 Pirin 作为一个位于细胞核中的铁依赖氧化应激感受蛋白,在铁死亡中可能具有重要作用[19]。此外,韩靖等[20]通过 Bak/Bax 敲除抑制 erastin 引发铁死亡,发现 Nrf2 和 GPX4 表达增强,揭示 Nrf2 在铁死亡调控中的关键作用。在氧化应激等外部刺激的情况下,Nrf2 通常在无刺激时与 Keap1 结合,胞质滞留并快速通过蛋白酶体降解。此外,马冬玥等[21]研究表明,GSK - 3β 通过调控 Nrf2 的降解,影响晶状体上皮细胞中的抗氧化效能,Nrf2 通过维持氧化还原平衡来调控铁死亡,这一过程中涉及多种蛋白质,包括 Keap1、Pirin、Bax/Bak 等,它们共同发挥关键作用。

GPX4 是一种能够将 LPO 转化为类脂醇的硒蛋白,能催化 GSH 将 LPO 转化为类脂醇,抑制 ROS,GPX4 活性降低会加剧铁死亡过程。张弼寒[22]通过水解过氧化物发现,GPX4 可保护细胞免受氧自由基损伤。相关研究发现,Triapine 消耗 GSH,导致 GPX4 表达下降,诱导铁死亡[23]。邢国威[24]研究显示,PPARα 通过提高 GPX4 表达,防止铁过载导致的肝部 GPX4 基因甲基化降表达,从而抑制小鼠肝脏铁死亡。TAX1BP1 通过与 GPX4 蛋白的半胱氨酸结合,促进 GPX4 的泛素化和聚集体形成,从而增强铁死亡[25]。此外,线粒体 DHODH 促使二氢乳清酸转化为乳清酸,涉及 CoQ10 还原泛醇过程,可对抗 GPX4 下调引发的线粒体 LPO 和铁死亡[26]。GPX4 的调控和泛素化对其在铁死亡中的作用至关重要,它通过清除细胞内的磷脂氢过氧化物来维持氧化还原平衡,从而防止铁死亡的发生。在铁死亡的调控中,GPX4 的泛素化修饰,特别是通过泛素连接酶和去泛素化酶的作用,影响其稳定性和功能。相反,去泛素化酶可以通过去除泛素化修饰来稳定 GPX4,从而提高其在细胞中的水平和活性,保护细胞免受铁死亡。GPX4 通过与其他蛋白的互动及维护 ROS 平衡,使细胞免受铁死亡。泛素化作为一种广泛存在的翻译后修饰,在细胞内具有极为重要的生物学调控意义。底物蛋白在多种酶的催化作用下,会特异性地产生泛素化修饰,随后在蛋白酶体中被识别并降解。相关报道称,经去泛素酶抑制剂钯吡啶硫酮处理的癌细胞,除出现凋亡现象外,还会发生铁死亡,而在这一过程中触发铁死亡时伴随着 GPX4 蛋白的降解,即去泛素酶抑制剂在触发铁死亡的进程中

致 GPX4 蛋白发生降解[27]。

超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)是调节铁死亡的关键抗氧化酶。机体中过量的 ROS 会破坏细胞膜的完整性,导致细胞死亡。SOD 和 CAT 通过消除超氧自由基和过氧化氢,保护细胞膜免受破坏,防止脂质过氧化引发的铁死亡。它们通过减少 ROS 和过氧化物积累,间接调控铁死亡进程。在铁死亡的过程中,SOD 负责将超氧自由基歧化为氧气和过氧化氢,而 CAT 则将过氧化氢分解为水和氧气,从而减少细胞内的氧化压力。这两种酶的活性对防御氧化应激和维持细胞内环境的稳定至关重要,当它们的功能受到抑制或活性降低时,细胞内的氧化物质会积累,可能触发铁死亡相关的细胞死亡过程。因此,SOD 和 CAT 在细胞的抗氧化防御机制中发挥着重要作用。

1.2.4 自噬

自噬是一种细胞内降解系统,自噬过度激活可导致细胞自噬性死亡,而适度自噬则有助于维持细胞内铁含量稳定,防止铁超载导致的铁死亡。铁蛋白的选择性自噬降解是由 NCOA4 介导,被称为铁自噬。它通过调节铁的可获得性来提高细胞对铁死亡的敏感性[28]。梁译丹等[29]研究显示,自噬通过降解神经元铁蛋白引发游离铁增多,影响 GPX4 表达与活性,从而加速铁死亡进程。

2 铁死亡与 RF 之间的关系

肾脏疾病与铁死亡的关联在于过量铁和铁稳态失衡致损,过量的铁可通过产生 ROS 等导致肾脏细胞损伤和炎症反应,进而促进 RF 的发展。研究表明,IRF1 可与 ZNF350 结合形成转录因子复合物,直接与 GPX4 启动子区结合抑制 GPX4 转录,RTECs 可能分泌促纤维化因子,包括 PDGF－BB 和 IL－6,激活邻近的成纤维细胞转化为肌成纤维细胞或在邻近的 RTECs 中诱导 EMT,这证实了铁死亡在肾小管损伤和间质纤维化中的新作用[30]。肾功能减退时,贫血与铁代谢紊乱同步加重,提示铁代谢异常与 CKD 恶化有关。Hepcidin 通过调控铁死亡降低铁输出,Hepcidin 是一种由肝脏产生的小分子肽激素,通过与铁输出蛋白结合,减少铁从细胞特别是从肠道细胞和巨噬细胞中的释放,进而降低铁的输出。Hepcidin 的生成受到贫血、缺氧、感染和炎症等影响。在贫血状态下,Hepcidin 的表达会降低,以增加铁的吸收和利用,从而支持红细胞的生成。相反,在缺氧、感染或炎症情况下,Hepcidin 的表达会增加,这可能是身体为了限制铁的可用性,从而限制某些依赖铁的病原体的生长。因此,身体通过调整 Hepcidin 的水平,以适应身体对铁的需求和整体健康状况的变化。有效地管理铁的代谢,既避免了铁过载的风险,又预防了铁缺乏的问题,同时还在一定程度上增强了抵御感染的能力,这种精细的调控机制确保了铁在体内的平衡,对维持生理功能和健康至关重要[31]。潘赛[32]的动物实验发现,铁超载与肾小管细胞损伤密切相关,且肾脏铁积聚与肾脏分泌的铁调素密切相关,肾脏铁积聚可能通过增加肾脏内的氧化应激,激活 TGF－β1/Smad 通路,从而导致肾脏纤维化。王靖宇[33]5/6 肾切除大鼠模型的研究显示,残肾中铁死亡的发生与 CKD 的进展密切相关。研究表明,ACSL4 的抑制和敲除有效地减少了铁死亡的发生,减轻了间质纤维化反应[34]。综上,肾脏疾病与铁死亡密切相关,铁过量及铁稳态失衡可致肾脏损伤促进 RF 发展。

3 西医治疗铁死亡 RF 的研究进展

艾维等[35]发现,采用铁螯合剂(如去铁胺 DFO)或铁死亡抑制剂(如 Ferrostatin－1、Lip－1)能有效减轻铁超负荷引发的 RF。研究表明,CKD 患者中铁调素积累会导致铁代谢障碍[36]。陈芳等[37]通过抗霉素诱导的铁死亡实验证实,抑制铁死亡能够减少缺氧对肾小管上皮细胞的损伤。邱泽亮等[38]认为,调节铁调素、H－铁蛋白和 FPN1 的表达可以抑制铁死亡。张妍等[39]发现终末期肾脏病患者体内铁调素水平升高,升高的铁调素水平会限制铁的可用性,可能导致或加重贫血状态。因此,CKD 患者补充适当的铁至关重要。然而,传统的口服和静脉注射铁制剂存在一定的局限性,新型铁替代疗法如口服柠檬酸铁和新一代静脉注射铁制剂,具有较低的输液反应风险和良好的临床耐受性[40]。CKD 患者的个性化治疗需考虑铁代谢的复杂性、不同医疗机构间的治疗指南差异,且需谨慎选择铁制剂以避免副作用如低磷血症[41]。尽管有多种铁补充策略,但对非透析 CKD 患者的最佳方式仍有待进一步讨论和优化[42]。杨丽等[43]研究发现,调控 Nrf2/GPX4 信号通路可以抑制铁死亡并减轻 RF。实验表明,在 UUO 小鼠模型中,使用铁死亡抑制剂 Lip－1 和 Nrf2 激动剂 SFN 能减少 RF 程度[44]。研究发现 TfR2、HFE、HJV 基因若存在缺陷,会导致 hepcidin 信号传导受阻,使铁调控受到不良影响,最终加剧肾脏的病理变化导致 RF[45]。金纳多注射液可通过抑制 TGF－β1/p38MAPK 通路减轻 RF 程度[46]。聂嘉仪等[47]研究表明,JMJD3 抑制剂对顺铂引起的急性肾损伤和 RF 有保护作用,可能通过促进炎症反应实现。针对铁死亡途径的小分子抑制剂也具有潜在的治疗作用,如 ACSL4 抑制剂罗格列酮可以延缓铁死亡的进展[48]。研究发现,维生素 E 及其衍生物通过抗氧化和脂氧合酶

抑制作用,抑制铁死亡[49]。肾积水引发 RF 的过程中有铁死亡的参与。Zhang 等[50]通过 UUO 诱导构建的肾积水小鼠模型发现,小鼠肾小管上皮细胞出现了铁死亡现象,体外研究证实,铁死亡抑制剂 Lip－1 可缓解 RF、减少细胞外基质沉积,其 RF 机制可能是 Lip－1 抑制肾小管上皮细胞分泌促纤维化相关因子,阻断信号传导,抑制成纤维细胞活化,进而延缓 RF 进程。Xie 等[51]研究发现,在草酸钙(CaOx)诱导的肾结石小鼠模型中,KIM－1 的表达增多,RF 水平升高,同时 GPX4 及 SLC7A11 的水平明显下降,而Fer－1处理后,RF 程度明显减轻。

综上所述,西医治疗铁死亡相关 RF 主要有以下几种常见方法和策略。抗氧化治疗,减少氧化应激对肾脏的损伤,抑制铁死亡的发生,从而延缓 RF 进展;调节铁代谢主要以铁螯合剂为主,降低体内铁含量,减轻铁过载引起的损伤和铁死亡;干预与铁死亡密切相关的信号通路,开发针对性的药物来调节其活性,抑制铁死亡及 RF。目前西医对此的相关治疗仍处于探索和研究阶段,还没有形成相对成熟的疗法。

4 中医对铁死亡 RF 的研究进展

4.1 中医对铁死亡 RF 的病因病机认识

铁代谢异常与脂质代谢异常是诱发铁死亡的重要原因,中医认为铁代谢、脂质代谢和脾肾的关系较为密切。脾胃为气血生化之源,铁与脂质均为精微物质,脾阳蒸动,游溢精气,化而为雾,并通过小肠泌别清浊,布散四周。肾中真阳可温暖脾土,使土不寒不湿。水谷精微又可下行以补肾水,经肾阳蒸腾气化,温而上升化为肝血,而肝脏是铁的主要储存器官,铁蛋白储存大量铁离子[52]。若过量铁沉积于经脉中,致血行迟缓,则留为瘀,脉道艰涩,瘀久成毒。肾的蒸腾气化是水火升降的根本原动力,脾胃中气是阴阳升降的枢纽,枢转不利可致气机失调。《素问·至真要大论篇》云:“诸湿肿满,皆属于脾”。脾生湿,湿困脾,脾阳虚衰则致阴寒内生;升降无权,气化乖戾,又使水液代谢受阻。脾肾气虚,又可致瘀毒阻滞三焦,损耗气血。日久脾气受损,水液代谢失常,水湿郁久不化,湿浊聚而成痰,故古有“脾为生痰之源”之说。脾虚日久,酿而成痰,长期又可痰瘀互结。湿热常相兼为病,热盛可灼伤肾络,又易迫血妄行,留而成瘀。

中医认为“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,人体正气不足,若素体脾虚,又兼湿邪困扰,脾虚更甚,肾不得脾之滋补,脾不得肾之温煦,先后天不能互通,生邪于内,内邪积聚,外邪乘虚而入肾络,与内邪相干,内外合邪,使肾脏阴阳失调,脏气亏虚。肾主水液,司开合,肾阳亏虚则气化失司,水湿失布而内停;阳虚无力推动血行成瘀;肾阳衰微,气化不利,浊毒遂生,兼之肾体渐损,排泄有碍,水湿、瘀血、浊毒互结积聚,稽留体内,诸症丛生,渐成痼疾。故中医学理论认为 RF 是一个正气耗损、邪毒滞盛的过程,为“本虚标实”之证。其基本病机可简单概述为脾肾虚损,三焦气化不利,水谷精微化生气血津液不足,津液输布不利,病理产物壅滞血脉,经久不去,蕴积于体内酿为瘀毒,最终导致 RF。

4.2 中医治疗铁死亡 RF 的研究进展

多项研究表明,多种中药及方剂在 RF 治疗中有显著效果。Li 等[53]在转化生长因子－β(TG －β)刺激的HK－2细胞、UUO 或叶酸诱导的小鼠 RF 模型中发现,红景天苷能下调 Toll 样受体 4/NF－κB 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,减少 ECM 沉积,从而对 RF 起到抑制作用。研究发现,活血化瘀类中药如白芍、当归、桃仁、牛膝等对 RF 的治疗有显著效果[54]。李娜等[55]发现三七及其总皂苷可通过调控细胞分子发挥抗 RF 作用。邱莎等[56]研究发现,黄柏酮能多途径、多靶点提高 Nrf2 及其下游因子水平,改善 UUO 小鼠模型的 RF 进程。研究发现,在 CKD3 期患者的治疗中,何立群教授的纤灵方能抑制血管紧张素Ⅱ等血管活性因子的表达,减少 ECM 大量沉积,进而改善 RF 症状[57]。陈程等[58]发现活血调经、祛瘀止痛的丹参及其有效成分如丹参酮ⅡA,具有调控上皮间质转化(EMT)的能力,进而在与其他中药成分配伍时发挥抗 RF 的作用。马娟娟[59]建造的铁超载模型小鼠肾管状细胞凋亡增多,而给予丹参注射液治疗后,脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法显示小鼠阳性的肾管状细胞数量显著减少。刘武等[60]发现建中补肾消癥汤通过干预 miRNA－139,调控 Wnt/β－catenin 通路,延缓 CKD 进展。魏丹丹等[61]发现下瘀血汤对腺嘌呤所致的 RF 大鼠具有保护作用,其机制与抑制 Wnt/β－catenin 和 TGF－β1/Smad 信号通路串联相关,为 RF 防治提供了全新靶点。Li 等[62]在慢性肾损伤体内外模型中发现,射干提取物鸢尾黄素可抑制 Smad3 磷酸化,这种抑制作用能有效阻止 NOX4 转录,进而抑制肾小管上皮细胞(RTECs)铁死亡以及 TGF－β1/Smad3 介导的 RF。

中药可通过激活自噬调节机制,减轻 DN 肾脏损伤,且对维持细胞内环境稳定及能量平衡起到促进作用,避免 DN 病程迁延,形成 RF[63]。付旭等[64]发现黄芪、丹参按 1∶1 比例组合使用能保护 UUO 大鼠模型的肾小管功能,改善肾功能和病理状态,这可能与减少肾

组织中 Wnt4 和β－catenin的表达实现，这两者与肾纤维化、肾小管上皮细胞转分化有关。研究表明，甘草黄酮可通过增加肾小管上皮细胞 SOD 及 GSH 活性，上调 GPX4、SLC7A11 和 SLC3A2 的表达，改善 DN 肾小管损伤[65]。肾小管损伤的改善对 RF 意义重大，由于肾小管受损后会释放多种促纤维化因子，刺激成纤维细胞活化与增殖，甘草黄酮能从源头上减少这些促纤维化因素的产生，从而延缓 RF 进程。王智槟等[66]发现参芪地黄汤可以通过激活 Nrf2/HO－1/GPX4 信号轴，抑制高糖诱导的人肾小管上皮细胞铁死亡，间接调控了 RF 相关的细胞生物学过程，进而起到改善 RF 的作用。吴君等[67]发现五苓散可以对抗肾间质的纤维化过程，这可能与抑制肾脏组织中 Wnt/β－catenin通路蛋白的表达有关。马威等[68]研究发现，归经组方可通过改善 Wnt 信号通路中的 GSK－3β 磷酸化(S9)状态，从而有效防治 RF。

5 小结

中医药在治疗 RF 方面，通过调节铁代谢相关因子(如 TFR1、FTH－1 等)、维持脂质过氧化平衡(如 ACSL4、Nrf2/HO－1 等因子)以及调控 PI3K/Akt、GSK3β/Nrf2 等信号通路，从而减轻肾脏损伤，延缓肾纤维化进程。此外，部分中药通过降低脂质积累、增强抗氧化能力(GSH、SLC7A11 等)和修复 VEGF/Akt/ERK 等途径防治 RF。西医学发现铁离子螯合剂等可部分缓解由铁死亡引发的纤维化，但临床验证不足。西医学与中医学结合，中医药多靶点作用和整体观念的优势，有望为疾病治疗提供更全面的方案。近年来铁死亡与 RF 的联系已被广泛深入研究，并取得了一系列成果，但关于铁死亡和 RF 的研究样本量尚显不足，有待进一步拓展。由于脂质过氧化反应涉及多种复杂病理过程，其具体的分子生物学机制还有待阐明。目前，关于铁死亡与其他细胞死亡方式之间的相互作用及其在肾脏疾病治疗中的作用机制尚不完全清楚。在 RF 的治疗研究中，主要侧重于铁死亡途径的实验探索，然而其临床转化应用以及精准治疗方案的制定仍有待进一步深入挖掘。中医药在 RF 的预防与治疗领域已显潜力，但其理论体系尚需完善，以更好地契合现代医学治疗需求。当前，针对 RF 的治疗研究多集中于单味中药的活性成分对铁死亡的调节作用，而对复方及相关制剂的研究相对较少。中医治疗的核心在于整体观念和辨证论治，而 RF 的形成是一个多环节、多途径的过程，任何单一治疗药物都只能干预其中的部分环节，因此，加强中药复方的研究显得尤为重要。在临床研究方面，应提高研究结果的可重复性，并积极推动抗 RF 中药制剂的革新，以利于其在临床上的广泛应用。

参考文献：

[1] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238－1252.

[2] HOCKHAM C, BAO L X, TIKU A, et al. Sex differences in chronic kidney disease prevalence in Asia: a systematic review and meta－analysis[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(6): 1144－1151.

[3] LIYANAGE T, TOYAMA T, HOCKHAM C, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis[J]. BMJ Glob Health, 2022, 7(1): e007525.

[4] WANG L M, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4): 298－310.

[5] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266－282.

[6] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107－125.

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

[8] VANDEN B T, LINKERMANN A, JOUAN－LANHOUET S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non－apoptotic cell death pathways[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(2): 135－147.

[9] ALI－RAHMANI F, SCHENGRUND C L, CONNOR J R. HFE gene variants, iron, and lipids: a novel connection in Alzheimer's disease[J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 165.

[10] 付国玲. 单不饱和脂肪酸在铁死亡中的作用以及机制的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2018.

[11] 刘洋, 孙岳, 杨安宁, 等. 铁死亡参与高脂饮食诱导的 ApoE$^{-/-}$小鼠动脉粥样硬化及 ox－LDL 诱导的泡沫细胞形成过程[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(5): 585－590.

[12] LIU Y Q, GU W. P53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(5): 895－910.

[13] PARVEEN S, BISHAI W R, MURPHY J R. *Corynebacterium diphtheriae*: diphtheria toxin, the *tox* operon, and its regulation by $Fe2^+$ activation of apo－DtxR[J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(4): 31267892.

[14] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. Mol Cell, 2015, 59(2): 298－308.

[15] 米海潮, 史敏, 崔芳. 铁自噬与铁死亡及其相关疾病[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(9): 1133－1140.

[16] GENG N, SHI B J, LI S L, et al. Knockdown of ferroportin accelerates erastin－induced ferroptosis in neuroblastoma cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3826－3836.

[17] KAVIAN N, MEHLAL S, JELJELI M, et al. Corrigendum: the Nrf2－antioxidant response element signaling pathway controls fibrosis and autoimmunity in scleroderma[J]. Front Immunol, 2021, 12: 737303.

[18] 胡南均. 氧化应激感受蛋白 Pirin 在癌细胞铁死亡中的作用及分子机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.

[19] LIU J, CHEN J H, LV J, et al. The mechanisms of ferroptosis in the pathogenesis of kidney diseases[J]. J Nephrol, 2024, 37(4): 865－

879.
[20] 韩靖,赵国平. 促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 通过 Nrf2/GPX4 信号通路调控铁死亡[J]. 生物学杂志,2023,40(3):6 - 10.
[21] 马冬玥,秦宇,刘金霞,等. GSK - 3β 依赖性 Nrf2 抗氧化反应调控晶状体上皮细胞铁死亡的机制研究[C]//2023 第二十二届国际眼科学学术会议、2023 第二十二届国际视光学学术会议、2023 第九届国际角膜塑形学术论坛、中国研究型医院学会眼科学与视觉科学专业委员会 2023 年学术年会、2022(第二十二届)上海国际眼科和视光技术及设备展览会、2022 中国民营眼科医院和视光诊治中心展示推广会论文集. 上海:国际眼科学学术会议组织委员会、中国研究型医院学会眼科学与视觉科学专委会、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、温州大学附属眼视光医院,2023:116.
[22] 张弼寒. Erastin 通过 Trim46 介导的 GPX4 泛素化修饰及其诱导细胞铁死亡的机制研究[D]. 长春:吉林大学,2022.
[23] 张朋飞,章立华,华东. Triapine 通过 ROS/GSH/GPX4 轴诱导 A549 细胞铁死亡[J]. 中国药理学通报,2023,39(5):833 - 838.
[24] 邢国威. 激活 PPARα 通过 GPX4 缓解铁过载引起的小鼠肝脏铁死亡损伤[D]. 武汉:华中农业大学,2019.
[25] XUE Q, YAN D, CHEN X, et al. Copper - dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis[J]. Autophagy, 2023, 19(7): 1982 - 1996.
[26] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, et al. DHODH - mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. Nature, 2021, 593(7860): 586 - 590.
[27] YANG L, CHEN X, YANG Q Q, et al. Broad spectrum deubiquitinase inhibition induces both apoptosis and ferroptosis in cancer cells[J]. Front Oncol, 2020, 10: 949.
[28] 邱宏亮,徐蔓,刘士强,等. 铁自噬的机制及其在心血管疾病和肿瘤中的研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版),2023,44(4):509 - 514.
[29] 梁译丹,覃王,黄豪,等. 自噬通过降解铁蛋白促进神经元铁死亡参与蛛网膜下腔出血后早期脑损伤[J]. 第三军医大学学报,2019,41(15):1407 - 1414.
[30] ZHANG Y, ZHANG J J, FENG D Y, et al. IRF1/ZNF350/GPX4 - mediated ferroptosis of renal tubular epithelial cells promote chronic renal allograft interstitial fibrosis[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 193(Pt 2): 579 - 594.
[31] WOJTASZEK E, GLOGOWSKI T, MALYSZKO J. Iron and chronic kidney disease: still a challenge[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 565135.
[32] 潘赛. 肾脏合成铁调素与肾脏内铁超载、氧化应激及纤维化的关系[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2019.
[33] 王靖宇. 铁死亡在 5/6 肾切除大鼠肾损伤及肾纤维化进展中的作用研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2022.
[34] DAI Y, CHEN Y T, MO D X M, et al. Inhibition of ACSL4 ameliorates tubular ferroptotic cell death and protects against fibrotic kidney disease[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 907.
[35] 艾维,杨云华,阮颖新,等. 铁超负荷与肾间质纤维化的关系[J]. 中国全科医学,2015,18(21):2520 - 2525.
[36] JELIĆ M, CVETKOVIĆ T, DJORDJEVIĆ V, et al. Hepcidin and iron metabolism disorders in patients with chronic kidney disease[J]. Vojnosanit Pregl, 2013, 70(4): 368 - 373.
[37] 陈芳,胡韬韬,陈丹,等. 抗霉素诱导肾小管上皮细胞铁死亡的实验研究[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(4):320 - 323.
[38] 邱泽亮,赵益明,陆士奇. 铁稳态失调与急性肾损伤[J]. 中国急救医学,2020,40(1):76 - 80.
[39] 张妍,周晓玲,陈孟华. 终末期肾脏病患者血清中铁调素的水平变化及其与铁代谢的关系[J]. 中国血液净化,2011,10(7):371 - 375.
[40] LEE K H, HO Y, TARNG D C. Iron therapy in chronic kidney disease: days of future past[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1008.
[41] KASSIANIDES X, HAZARA A M, BHANDARI S. Improving the safety of intravenous iron treatments for patients with chronic kidney disease[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(1): 23 - 35.
[42] FISHBANE S. Iron management in nondialysis - dependent CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(6): 736 - 743.
[43] 杨丽,邱莎,谭睿陟,等. 调控 Nrf2/GPX4 信号通路抑制铁死亡并缓解 UUO 小鼠肾纤维化[J]. 中国病理生理杂志,2023,39(5):874 - 883.
[44] LOCATELLI F, MAZZAFERRO S, YEE J. Iron therapy challenges for the treatment of nondialysis CKD patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(7): 1269 - 1280.
[45] 陆斯斯,钟小斌,杨玉芳,等. 单剂量顺铂对大鼠肾间质纤维化指标的影响[J]. 中国药房,2018,29(3):298 - 303.
[46] 陆斯斯. 单次临床剂量顺铂诱导大鼠肾间质纤维化及金纳多注射液对其改善作用的研究[D]. 南宁:广西医科大学,2018.
[47] 聂嘉仪,梁桦,刘本铨,等. JMJD3 在顺铂致急性肾损伤小鼠肾纤维化中的作用[J]. 中华麻醉学杂志,2022,42(1):77 - 81.
[48] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91 - 98.
[49] FRIEDMANN A J P, 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.
[50] ZHANG B, CHEN X, RU F, et al. Liproxstatin - 1 attenuates unilateral ureteral obstruction - induced renal fibrosis by inhibiting renal tubular epithelial cells ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 843.
[51] XIE J N, YE Z H, LI L, et al. Ferrostatin - 1 alleviates oxalate - induced renal tubular epithelial cell injury, fibrosis and calcium oxalate stone formation by inhibiting ferroptosis[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(2): 256.
[52] 苏畅怡,黄文锋,胡洲映. “脾主运化”探讨线粒体铁代谢与骨骼健康的关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(2):309 - 312.
[53] LI R, GUO Y J, ZHANG Y M, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF - κB and MAPK signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1103.
[54] 臧超越,赵晰,李昱芃. 活血化瘀类中药干预肾纤维化的研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2022,43(10):89 - 92.
[55] 李娜,王风云,高小玲,等. 中药三七防治肾纤维化的研究进展[J]. 中成药,2020,42(11):2974 - 2978.
[56] 邱莎,杨丽,谭睿陟,等. 黄柏酮对单侧输尿管梗阻模型小鼠肾间质纤维化及铁死亡的影响[J]. 中国药房,2023,34(5):554 - 559.
[57] 张长明,周家俊,何立群,等. 从血管活性因子角度研究抗纤灵方改善肾功能抑制肾纤维化的作用机制[J]. 中华中医药杂志,

2014,29(2):405 – 407.
[58] 陈程,李均. 丹参及其有效成分对肾纤维化的影响作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2020,21(12):1119 – 1121.
[59] 马娟娟. 丹参对铁超载小鼠肾脏损伤的保护作用及机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2014.
[60] 刘武,丁宁,姜赫,等. miRNA – 139 调控 Wnt/β – catenin 信号通路探讨建中补肾消癥汤抗肾间质纤维化机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(4):47 – 55.
[61] 魏丹丹,李闪闪,王永杰,等. 下瘀血汤通过 Wnt/β – catenin 和 TGF – β_1/Smad 信号串联干预肾纤维化大鼠的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(10):8 – 14.
[62] LI J C, YANG J K, ZHU B W, et al. Tectorigenin protects against unilateral ureteral obstruction by inhibiting Smad3 – mediated ferroptosis and fibrosis[J]. Phytother Res, 2022, 36(1): 475 – 487.
[63] LIU P, ZHU W H, WANG Y, et al. Chinese herbal medicine and its active compounds in attenuating renal injury via regulating autophagy in diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1142805.
[64] 付旭,李均,阳小敏,等. 黄芪丹参颗粒药对干预肾纤维化 Wnt/β – catenin 信号通路的实验研究[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2014,16(1):103 – 108.
[65] TAN H T, CHEN J X, LI Y C, et al. Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 58.
[66] 王智槟,邹晓玲,邹译娴,等. 基于 Nrf2/HO – 1/GPX4 信号轴探讨参芪地黄汤抑制高糖诱导人肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(19):5337 – 5344.
[67] 吴君,于晓斌,刘晓庆,等. 五苓散干预小鼠肾间质纤维化 Wnt/β – catenin 信号通路的研究[J]. 中药新药与临床药理,2022,33(12):1639 – 1644.
[68] 马威,郑小利,吴文莉,等. 归经组方对肾纤维化大鼠肾组织中 Wnt 信号表达的影响[J]. 中医学报,2017,32(11):2134 – 2139.

Research Progress on Traditional Chinese and Western Medicine Treatment of Renal Fibrosis Based on the Pathogenesis of Ferroptosis

CHANG Yubo[1], MA Hongbin[1,2], WEI Jinhui[1,2], HUANG Jinrui[1], HE Suo[3], CHANG Sibo[4]
(1. *Gansu University of Chinese Medicine*, *Lanzhou* 730000, *China*;
2. *Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine*, *Lanzhou* 730030, *China*;
3. *Jiuquan Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Jiuquan* 735000, *China*;
4. *Jiuquan People's Hospital*, *Jiuquan* 735000, *China*)

Abstract Renal fibrosis is a common pathological change from chronic kidney disease to end – stage renal disease. Recent studies have shown that ferroptosis, through affecting intracellular iron levels and lipid peroxidation, plays a role in the process of renal fibrosis. This review integrates recent domestic and international dynamics and core mechanisms related to ferroptosis, reviews the latest progress in Western medicine on ferroptosis – related diseases, and discusses treatment strategies for renal fibrosis. It also elucidates the understanding of ferroptosis – induced renal fibrosis from the perspective of Traditional Chinese Medicine (TCM) theories. Additionally, it introduces research findings on how active components and compound preparations of Chinese medicine counteract renal fibrosis by regulating ferroptosis pathways. The aim is to provide new therapeutic targets and approaches for the prevention and treatment of renal fibrosis using both TCM and Western medicine.

Key words Ferroptosis; Chronic kidney disease; Renal fibrosis; Iron metabolism; Lipid peroxidation; Chinese medicine active components; Chinese medicine compound formulas