doi:10.11659/jjssx.09E025098

·基础研究·

Ferrostatin-1对小鼠脓毒症相关急性肾损伤的保护机制研究

贾 萌,郑 军,刘 斌,韩晋宇 (新疆医科大学第六附属医院重症医学科,新疆 乌鲁木齐 830002)

[摘 要] **目的** 探讨铁死亡抑制剂铁抑素-1(Ferrostatin-1)对脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)的保护效应及其潜在机制。**方法** 24只6~8周龄C57BL/6雄性小鼠随机分为NC组、Sham组、Model组和Model+Ferrostatin-1组,每组6只。建立SA-AKI小鼠模型,检测各组小鼠肾功能指标[尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白(NGAL)]、活性氧(ROS)水平、铁死亡相关指标[Fe^{2+}、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)]及炎症因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和白细胞介素-6(IL-6)]水平。Western blot检测肾组织中Ferrostatin-1和SLC39A14的蛋白表达。在人肾近端小管上皮细胞实验中,通过敲低Ferrostatin-1观察其对细胞中SLC39A14表达的影响。利用腺病毒颗粒介导的过表达SLC39A14技术,验证其在Ferrostatin-1调控HK-2细胞中ROS水平中的作用。**结果** 与Sham组相比,Model组小鼠肾组织中Ferrostatin-1表达水平降低($P<0.05$),SLC39A14表达水平升高($P<0.01$)。与Model组相比,Model+Ferrostatin-1组小鼠肾组织中BUN、Cr、NGAL、ROS、Fe^{2+}、MDA、TNF-α、IL-1β和IL-6水平均降低($P<0.05$),GSH水平升高($P<0.05$)。体外HK-2细胞实验表明,敲低细胞中的Ferrostatin-1可上调SLC39A14的表达($P<0.001$)。而过表达SLC39A14则逆转了Ferrostatin-1对脂多糖诱导的HK-2细胞ROS升高的抑制作用($P<0.05$)。**结论** Ferrostatin-1可通过抑制铁死亡、减轻氧化应激和炎症反应,对SA-AKI发挥保护作用,其机制可能与负向调控SLC39A14的表达有关。

[关键词] 脓毒症相关急性肾损伤;铁死亡;铁抑素-1;SLC39A14;氧化应激
[中图分类号] R692.9 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-09-24

Study on the protective mechanism of Ferrostatin-1 against sepsis-associated acute kidney injury in mice

JIA Meng, ZHENG Jun, LIU Bin, HAN Jin-yu (Department of Critical Care Medicine, Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830002, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of ferroptosis inhibitor Ferrostatin-1 against sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) and its possible mechanisms. **Methods** Twenty-four male C57BL/6 mice aged 6 to 8 weeks were randomly divided into four groups with 6 mice in each group: NC group, Sham group, Model group and Model+Ferrostatin-1 group. A mouse model of SA-AKI was established. Renal function indicators [blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)], renal tissue reactive oxygen species (ROS) level, ferroptosis-related indexes [Fe^{2+}, malondialdehyde (MDA), and glutathione (GSH)] as well as inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6)] in mice of each group were detected. Western blot was adopted to detect the protein expression of Ferrostatin-1 and SLC39A14 in renal tissues. In experiments on human renal proximal tubular epithelial cells, the effect of Ferrostatin-1 knockdown on the expression of SLC39A14 in cells was investigated. Adenovirus particle-mediated overexpression of SLC39A14 was applied to verify its role in Ferrostatin-1-regulated intracellular ROS levels in HK-2 cells. **Results** Compared with the Sham group, the expression of Ferrostatin-1 was significantly decreased ($P<0.05$), while the expression of SLC39A14 was markedly increased ($P<0.01$) in renal tissues of the Model group. Compared with the Model group, the levels of BUN, Cr, NGAL, ROS, Fe^{2+}, MDA, TNF-α, IL-1β and IL-6 were significantly reduced ($P<0.05$), whereas GSH level was increased ($P<0.05$) in the Model+Ferrostatin-1 group. In vitro experiments on HK-2 cells showed that knockdown of Ferrostatin-1 in cells upregulated the expression of SLC39A14 ($P<0.001$). Conversely, over-expression of SLC39A14 reversed the inhibitory effects of Ferrostatin-1 on lipopolysaccharide-induced ROS increase in HK-2 cells ($P<0.05$). **Conclusion** Ferrostatin-1 exerts protective effects against SA-AKI via inhibiting ferroptosis, alleviating oxidative stress and inflammatory response, and its possible mechanism may involve the negative regulation of SLC39A14 expression.

Keywords: sepsis-associated acute kidney injury; ferroptosis; Ferrostatin-1; SLC39A14; oxidative stress

脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury,SA-AKI)是重症监护病房中常见的严重并发症,其发病机制复杂,病死率高,目前尚缺乏特效治疗方法[1]。因此,深入探讨SA-AKI的分子病理机制、寻找有效的干预靶点具有重要的临床意义。近年来,铁死亡作为一种新发现的铁依赖性的调节性细胞

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2023D01C306)
[通信作者] 贾 萌,E-mail:tuan338@sina.com

死亡方式，在SA-AKI发病中的作用日益受到关注[2]。其特征是谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）活性抑制、谷胱甘肽（glutathione，GSH）耗竭及脂质过氧化物累积，最终导致细胞膜结构破坏[3]。研究表明，抑制铁死亡可显著减轻脓毒症引起的肾小管上皮细胞损伤，提示靶向铁死亡可能是SA-AKI的潜在治疗策略[4]。

铁抑素-1（Ferrostatin-1）是首个被发现的经典铁死亡抑制剂，其抗氧化特性可有效阻断脂质过氧化链式反应，在多种疾病模型中展现出细胞保护作用[5-6]。然而，Ferrostatin-1在SA-AKI中的具体表达变化及其肾保护作用的完整分子通路，特别是其是否通过调控特定基因表达发挥作用，尚未完全阐明。SLC39A14属于SLC39家族成员，是一种重要的金属离子转运蛋白，其不仅参与锌的摄取，还能介导非转铁蛋白结合铁的细胞内流，可能是铁死亡的潜在激活因子[7-8]。已有研究发现，铁稳态紊乱及铁死亡相关调控参与肾损伤和SA-AKI的发生发展[9-10]。但在肾微环境中，特别是在SA-AKI时，SLC39A14的调控机制及其与Ferrostatin-1之间的功能关联，目前尚不明确。

基于以上背景，本研究提出科学假说：Ferrostatin-1在SA-AKI中可能通过负向调控SLC39A14的表达，抑制肾小管上皮细胞的铁死亡进程，进而发挥肾保护作用。为验证这一假说，本研究通过构建SA-AKI小鼠模型，并以体外培养的人肾近端小管上皮细胞系HK-2为研究载体，系统探究Ferrostatin-1对肾功能、氧化应激、炎症反应及铁死亡相关关键过程的调控作用，同时分析Ferrostatin-1与SLC39A14之间的调控关系，旨在为揭示SA-AKI的发病机制、寻找潜在治疗靶点提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

HK-2细胞系购自武汉普诺赛生物科技有限公司。小鼠尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、肌酐（creatinine，Cr）、中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白（neutrophil gelatinase-associated lipocalin，NGAL）检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。小鼠肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）ELISA试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。小鼠丙二醛（malondialdehyde，MDA）检测试剂盒及GSH检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。细胞Fe^{2+}比色法测试盒及活性氧（reactive oxygen species，ROS）检测试剂盒购自上海碧云天生物技术公司。ECL发光液购自杭州弗德生物科技有限公司。Ferrostatin-1购自美国MedChemExpress公司。Si_NC及Si_Ferrostatin-1的RNA由北京擎科生物公司合成。pGL1-EGFP-3×FLAG及pGL1-EGFP-SLC39A14-3×FLAG载体构建和慢病毒包装由和元生物技术（上海）股份有限公司完成。Lipofectamine 3000转染试剂购自南京诺唯赞生物科技有限公司。

1.2 实验动物

24只6~8周龄C57BL/6雄性小鼠（体质量20~25 g）购自新疆医科大学实验动物中心[生产许可证号：SCXK（新）2023-0001；使用许可证号：SYXK（新）2023-0007]。小鼠饲养于SPF级鼠房，恒温23~25 ℃、恒湿50%~70%，12 h光照/12 h黑暗循环。小鼠喂食标准啮齿类动物饲料，可自由采食、饮水，适应性饲养1周后造模。本研究已通过我院伦理委员会批准（批准号：20240012），所有小鼠实验均遵照《实验动物伦理指南》进行。

1.3 SA-AKI小鼠模型建立和实验分组

腹腔注射戊巴比妥钠（50 mg/kg）麻醉小鼠。采用22号针实施盲肠结扎和穿刺，诱导建立SA-AKI小鼠模型，然后皮下注射37 ℃预热生理盐水，给药量为1 mL/25 g。

24只小鼠随机分为4组，每组6只，分别为：①正常对照（NC）组，不做任何处理；②Sham组，小鼠只实施开腹并在盲肠结扎处放置结扎线，不行结扎及穿刺；③Model组，建立SA-AKI小鼠模型；④Model+Ferrostatin-1组，建立SA-AKI小鼠模型后5 h，静脉滴注Ferrostatin-1（1.5 mg/kg）。24 h后，于小鼠眼眶静脉丛采血，随后通过颈椎脱臼法处死小鼠，采集小鼠肾组织，立即冻存于-80 ℃冰箱备用。

1.4 小鼠肾功能相关指标水平、肾组织炎症因子水平及铁死亡相关指标水平测定

采用相应检测试剂盒检测小鼠血清BUN、Cr和NGAL含量。取适量肾组织制备组织匀浆，离心后收集上清液，采用相应ELISA试剂盒检测肾组织中TNF-α、IL-1β和IL-6水平，分别使用MDA、GSH检测试剂盒测定肾组织中MDA和GSH水平，采用Fe^{2+}比色法试剂盒检测肾组织中Fe^{2+}水平，并测定肾组织匀浆总蛋白浓度。Fe^{2+}检测结果按肾组织质量进行归一化，MDA、GSH及炎症因子检测结果按肾组织匀浆总蛋白含量进行归一化。所有操作均严格按照相应试剂盒说明书执行。

1.5 肾组织/细胞ROS水平测定

在液氮中制备肾组织匀浆，然后加入1 mL预冷的PBS重悬组织匀浆。4 ℃下以12 000 r/min离心10 min，

收集组织匀浆上清液。使用二氢乙锭(dihydroethidium,DHE)荧光探针法测定组织匀浆上清液中的ROS水平。向6孔板中的HK-2细胞加入10 μmol/L DHE,避光孵育1 h。使用荧光酶标仪在Ex/Em=492 nm/525 nm条件下测定荧光强度。

1.6 细胞培养和分组

将HK-2细胞接种于添加10%胎牛血清的DMEM/F12完全培养基,在37 ℃、5%CO_2及饱和湿度的培养箱中进行培养。细胞实验分组-1:Si_NC组,HK-2细胞转染腺病毒颗粒介导的Adv_Si_NC;Si_Ferrostatin-1组,HK-2细胞转染腺病毒颗粒介导的Adv_Si_Ferrostatin-1。细胞实验分组-2:Control组,HK-2细胞常规培养,不做任何处理;脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)组,HK-2细胞培养液中添加100 μg/mL LPS处理24 h;Ferrostatin-1组,HK-2细胞培养液中添加100 μg/mL LPS+10 μg/mL Ferrostatin-1处理24 h;OE-NC+Ferrostatin-1组,HK-2细胞转染腺病毒颗粒介导的Adv-OE-NC后培养液中添加100 μg/mL LPS+10 μg/mL Ferrostatin-1处理24 h;OE-SLC39A14+Ferrostatin-1组,HK-2细胞转染腺病毒颗粒介导的Adv-OE-SLC39A14后培养液中添加100 μg/mL LPS+10 μg/mL Ferrostatin-1处理24 h。

1.7 Western blot

向肾组织或细胞中加入1 mL含蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液,置于液氮中进行裂解处理。蛋白样品经SDS-PAGE电泳分离后,采用半干转印法将总蛋白转印至PVDF膜。以5%脱脂奶粉溶液封闭PVDF膜2 h,再与一抗工作液4 ℃下孵育过夜,次日与二抗工作液室温孵育1 h。使用ECL化学发光底物对目的条带进行显影。抗体工作液稀释度:兔抗小鼠Ferrostatin-1(1∶1 500)、兔抗小鼠SLC39A14(1∶2 000)、兔抗小鼠GAPDH(1∶2 000)、山羊抗兔IgG(1∶6 000)。

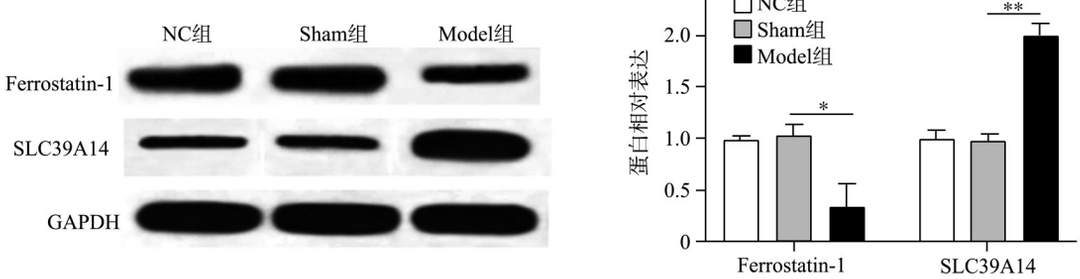
1.8 统计学处理

数据采用GraphPad Prism 8.0软件进行统计学处理。所有计量资料均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析(*one-way ANOVA*),进一步比较采用事后*Tukey's*检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SA-AKI小鼠肾组织中Ferrostatin-1表达水平降低

与Sham组相比,Model组小鼠肾组织中Ferrostatin-1表达水平降低($P<0.05$),SLC39A14表达水平升高($P<0.01$),见图1。



*:$P<0.05$;**:$P<0.01$

图1 Western blot检测各组小鼠肾组织中Ferrostatin-1和SLC39A14表达水平

2.2 Ferrostatin-1保护SA-AKI小鼠肾功能

与Sham组相比,Model组、Model+Ferrostatin-1组小鼠肾功能相关指标BUN、Cr和NGAL水平均升高($P<0.05$);与Model组相比,Model+Ferrostatin-1组小鼠BUN、Cr和NGAL水平均降低($P<0.05$),见表1。

表1 各组小鼠肾功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	NGAL(ng/mL)
NC组	6	7.30±1.70	51.20±2.10	78.20±2.50
Sham组	6	8.10±1.40	49.30±1.80	80.60±1.80
Model组	6	36.80±4.30*	142.70±4.60*	266.30±8.20*
Model+Ferrostatin-1组	6	17.60±3.10*#	106.40±4.40*#	184.20±6.40*#
F		137.200	1 027.000	1 675.000
P		<0.001	<0.001	<0.001

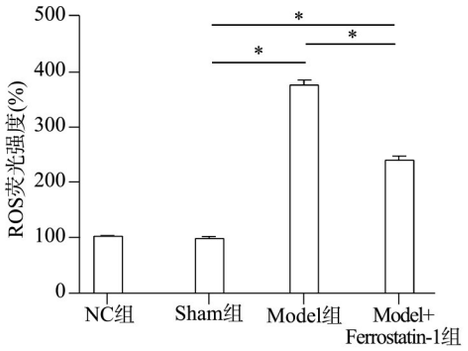
*:与Sham组相比,$P<0.05$;#:与Model组相比,$P<0.05$

2.3 Ferrostatin-1降低SA-AKI小鼠肾组织中ROS水平

与Sham组相比,Model组、Model+Ferrostatin-1组小鼠肾组织中ROS水平升高($P<0.05$);与Model组相比,Model+Ferrostatin-1组小鼠肾组织中ROS水平降低($P<0.05$),见图2。

2.4 Ferrostatin-1降低SA-AKI小鼠肾组织中铁死亡水平

与Sham组相比,Model组、Model+Ferrostatin-1组小鼠肾组织中Fe^{2+}水平、MDA水平升高($P<0.05$),GSH水平降低($P<0.05$);与Model组相比,Model+Ferrostatin-1组小鼠肾组织中Fe^{2+}水平、MDA水平降低($P<0.05$),GSH水平升高($P<0.05$),见表2。



*:P<0.05

图2 各组小鼠肾组织ROS水平测定结果

表2 各组小鼠肾组织铁死亡相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Fe^{2+}水平(mg/g组织)	MDA水平(nmol/mg总蛋白)	GSH水平(nmol/mg总蛋白)
NC组	6	0.43±0.06	3.30±0.60	14.20±1.30
Sham组	6	0.47±0.04	3.50±0.80	14.40±1.50
Model组	6	0.92±0.12*	16.40±2.20*	8.30±0.90*
Model+Ferrostatin-1组	6	0.63±0.02*#	12.30±1.30*#	12.60±1.20*#
F		59.390	136.300	31.130
P		<0.001	<0.001	<0.001

*:与Sham组相比,P<0.05;#:与Model组相比,P<0.05

2.5 Ferrostatin-1降低SA-AKI小鼠肾组织中炎症因子水平

与Sham组相比,Model组、Model+Ferrostatin-1组小鼠肾组织中TNF-α、IL-1β和IL-6水平均升高(P<0.05);与Model组相比,Model+Ferrostatin-1组小鼠肾组织中TNF-α、IL-1β和IL-6水平均降低(P<0.05),见表3。

表3 各组小鼠肾组织中炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/μg总蛋白)

组别	n	TNF-α水平	IL-1β水平	IL-6水平
NC组	6	4.80±0.30	11.30±2.20	1.70±0.80
Sham组	6	5.20±0.50	10.70±1.80	1.90±0.50
Model组	6	14.40±1.20*	63.20±4.20*	6.30±1.30*
Model+Ferrostatin-1组	6	10.60±0.70*#	42.60±3.50*#	3.70±0.70*#
F		224.000	414.600	35.540
P		<0.001	<0.001	<0.001

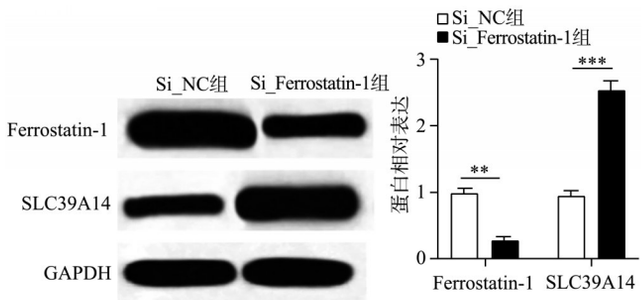
*:与Sham组相比,P<0.05;#:与Model组相比,P<0.05

2.6 敲低Ferrostatin-1上调HK-2细胞中SLC39A14的表达

与Si_NC组相比,Si_Ferrostatin-1组HK-2细胞中Ferrostatin-1蛋白表达显著下调(P<0.01),而SLC39A14蛋白表达显著上调(P<0.001),见图3。

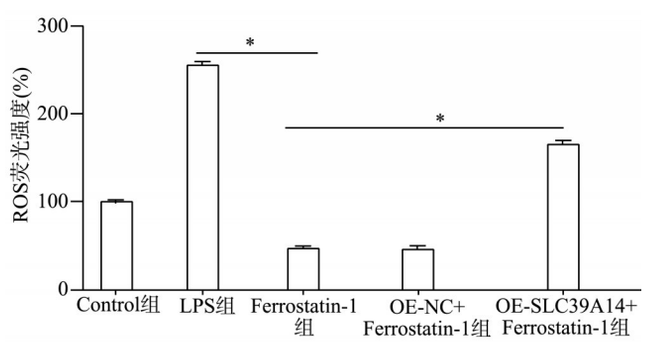
2.7 过表达SLC39A14抑制Ferrostatin-1对HK-2细胞内ROS水平的调控

与LPS组相比,Ferrostatin-1组HK-2细胞中ROS水平降低(P<0.05)。与Ferrostatin-1组相比,OE-NC+Ferrostatin-1组HK-2细胞中ROS水平变化无统计学意义(P>0.05),而OE-SLC39A14+Ferrostatin-1组HK-2细胞中ROS水平显著升高(P<0.05),见图4。



:P<0.01;*:P<0.001

图3 Western blot检测各组HK-2细胞中Ferrostatin-1和SLC39A14表达水平



*:P<0.05

图4 各组HK-2细胞内ROS水平测定结果

3 讨论

本研究通过小鼠实验证实,铁死亡关键调控因子Ferrostatin-1在SA-AKI中表达下调,并通过干预铁死亡过程,发挥肾保护作用。更为重要的是,本研究揭示了Ferrostatin-1的保护作用可能与调控锌/铁转运蛋白SLC39A14的表达有关,这为深入理解SA-AKI的发病机制及寻找潜在治疗靶点提供了新的实验依据。

铁死亡是一种铁依赖性的、以脂质过氧化物累积为特征的调节性细胞死亡形式,在多种肾疾病中扮演着重要角色[11]。本研究结果显示,在SA-AKI小鼠肾组织中,Ferrostatin-1的蛋白表达水平显著降低,同时伴随着典型的铁死亡特征性改变,如组织Fe^{2+}与MDA水平显著升高,而GSH水平下降。这些发现与既往研究结果一致,表明铁死亡是SA-AKI肾小管损伤的关键环节[12-13]。外源性给予Ferrostatin-1后,不仅逆转了上述铁死亡关键指标,还显著改善了小鼠的肾功能(BUN、Cr、NGAL水平降低),并减轻了肾组织的氧化应激(ROS水平降低)和炎症反应(TNF-α、IL-1β、IL-6水平降低)。这表明,Ferrostatin-1通过抑制铁死亡,在SA-AKI中发挥了多方面的保护效应。铁死亡与氧化应激

及炎症之间存在复杂的相互作用网络。铁死亡过程中产生的脂质过氧化物可进一步加剧氧化应激,并激活NLRP3炎症小体等通路,促进炎症因子释放,形成恶性循环[14-15]。本研究中Ferrostatin-1在降低铁死亡水平的同时,也显著抑制了ROS和炎症因子表达,提示其保护作用可能部分源于阻断了"铁死亡-氧化应激-炎症"这一正反馈环路。

本研究的创新点在于初步探讨了Ferrostatin-1发挥保护作用的上游调控机制,并将其与SLC39A14联系起来。SLC39A14是一种重要的锌/铁转运蛋白,近年来被发现参与细胞内的铁稳态调控,其过表达可促进Fe^{2+}内流,从而诱发铁死亡[16-17]。本研究结果发现,在SA-AKI小鼠的肾组织中,SLC39A14的表达显著上调,这与Ferrostatin-1的表达趋势相反。且体外细胞实验也证实:在HK-2细胞中敲低Ferrostatin-1后,SLC39A14蛋白表达水平随之显著升高。这一结果提示,Ferrostatin-1可能在转录或翻译水平负向调控SLC39A14的表达。为了验证SLC39A14是否是Ferrostatin-1功能的下游关键效应分子,我们进行了回复实验,结果显示,在LPS诱导的HK-2细胞损伤模型中,Ferrostatin-1能够有效降低细胞内的ROS水平;而过表达SLC39A14后,Ferrostatin-1的抗氧化作用被显著削弱。这证明SLC39A14的上调足以拮抗Ferrostatin-1的保护效应,明确了SLC39A14在Ferrostatin-1调控通路中的关键地位。因此,我们推测,在SA-AKI中,Ferrostatin-1的表达下降解除了其对SLC39A14的抑制作用,导致SLC39A14表达升高,进而增加了细胞内Fe^{2+}负载,从而驱动铁死亡的发生。这一"Ferrostatin-1-SLC39A14/铁死亡"轴为探讨SA-AKI的分子机制提供了新的视角。

本研究仍存在一定的局限性。首先,Ferrostatin-1调控SLC39A14表达的具体分子机制尚未阐明,是否涉及转录因子或表观遗传修饰有待进一步探索。其次,SLC39A14除了转运铁,也能转运锌,其在SA-AKI中是否通过改变锌稳态参与疾病进程,需后续研究进一步探讨[18]。最后,本研究体外实验主要聚焦肾小管上皮细胞,铁死亡以及其他细胞类型(如免疫细胞)在SA-AKI中的作用及Ferrostatin-1的影响,也是未来研究的方向之一。

综上,本研究证实Ferrostatin-1在SA-AKI中通过抑制铁死亡、减轻氧化应激和炎症反应,发挥肾保护作用,其机制可能与负向调控锌/铁转运蛋白SLC39A14的表达有关。这不仅深化了对SA-AKI发病机制的认识,也提示靶向Ferrostatin-1/SLC39A14轴可能成为防治SA-AKI的潜在新策略。未来,可通过特异性激动剂上调Ferrostatin-1或通过抑制剂下调SLC39A14,或可为临床治疗SA-AKI开辟新的途径。

[参考文献]

[1] Li XY, Chen WS, Qu ZK, et al. Early use of albumin may increase the risk of sepsis-associated acute kidney injury in sepsis patients: a target trial emulation [J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 51. doi: 10.1186/s40779-025-00641-z.

[2] Zhang L, Rao J, Liu X, et al. Attenuation of sepsis-induced acute kidney injury by exogenous H_2S via inhibition of ferroptosis [J]. Molecules, 2023, 28(12): 4770. doi: 10.3390/molecules28124770.

[3] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8.

[4] Zhang Y, Zeng Y, Huang M, et al. Andrographolide attenuates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis through the Nrf2/FSP1 pathway [J]. Free Radic Res, 2024, 58(3): 156-169. doi: 10.1080/10715762.2024.2330413.

[5] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1 [J]. Redox Biol, 2020, 28: 101328. doi: 10.1016/j.redox.2019.101328.

[6] Liu P, Feng Y, Li H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 25: 10. doi: 10.1186/s11658-020-00205-0.

[7] Deng Z, Zeng W, Gao Y, et al. Mesenchymal stem cells prevent SLC39A14-dependent hepatocyte ferroptosis through exosomal miR-16-5p in liver graft [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(6): e2411380. doi: 10.1002/advs.202411380.

[8] Chiang YC, Wang CY, Kumar S, et al. Metal ion transporter SLC39A14-mediated ferroptosis and glycosylation modulate the tumor immune microenvironment: pan-cancer multi-omics exploration of therapeutic potential [J]. Cancer Cell Int, 2025, 25(1): 363. doi: 10.1186/s12935-025-04003-6.

[9] Rayego-Mateos S, Marquez-Expósito L, Rodrigues-Diez R, et al. Molecular mechanisms of kidney injury and repair [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1542. doi: 10.3390/ijms23031542.

[10] Zhang YQ, Peng WX, Li YF, et al. GATA1 transcriptionally upregulates LMCD1, promoting ferroptosis in sepsis-associated acute kidney injury through the Hippo/YAP pathway [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2025, 41(11): e70071. doi: 10.1002/kjm2.70071.

[11] 李增亮,王 敏,陈颐华,等. 铁死亡在急性肾损伤中的作用及其机制研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2025,57(2):171-174. doi: 10.16096/J.cnki.nmgyxzz.2025.57.02.011.

[12] Xiao Z, Zhang J, Qiu Z, et al. Ferroptosis and inflammation are modulated by the NFIL3-ACSL4 axis in sepsis associated-acute kidney injury [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 349. doi: 10.1038/s41420-024-02113-0.

[13] Zeng QY, Yang X, Peng M, et al. Post-treatment with irisin attenuates acute kidney injury in sepsis mice through anti-ferroptosis via the SIRT1/Nrf2 pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 857067. doi: 10.3389/fphar.2022.857067.