doi:10.11659/jjssx.12E025118

·综 述·

肾缺血再灌注损伤中氧化应激机制的研究进展

任 欢[1],石清明[2],肖林岑[3],曾余司晗[4],宋嘉露[5],肖 莉[6] (1.南部县人民医院科教科,四川 南充 637300;2.西部战区疾病预防控制中心,甘肃 兰州 730020;3.成都医学院2022级麻醉学专业,四川 成都 610500;4.成都医学院2023级麻醉学专业,四川 成都 610500;5.成都医学院2024级临床医学专业,四川 成都 610500;6.成都医学院基础医学实验教学中心/衰老机制与干预四川省重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 肾缺血再灌注损伤(RIRI)是急性肾损伤的主要病因之一,临床多见于肾移植、休克复苏等场景,其病理过程复杂,涉及氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多种损伤机制。氧化应激的本质是活性氧(ROS)的产生与机体抗氧化防御系统之间的失衡,过量的ROS可导致DNA损伤、脂质过氧化以及蛋白质功能障碍,甚至造成细胞凋亡和坏死,加剧肾功能损伤。本文以氧化应激机制为切入点,对其在RIRI中的作用机制研究进展进行综述,以期为RIRI的多机制研究和治疗策略优化提供理论参考。

[关键词] 肾缺血再灌注损伤;活性氧类;氧化应激;机制

[中图分类号] R692.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-12-23

Research progress on the oxidative stress mechanism in renal ischemia-reperfusion injury

REN Huan[1], SHI Qing-ming[2], XIAO Lin-cen[3], ZENG Yu-si-han[4], SONG Jia-lu[5], XIAO Li[6] (1. Department of Science and Education, Nanbu County People's Hospital, Nanchong Sichuan 637300, China; 2. Center for Disease Control and Prevention of Western Theater Command, Lanzhou Gansu 730020, China; 3. Grade 2022, Anesthesiology Major, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 4. Grade 2023, Anesthesiology Major, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 5. Grade 2024, Clinical Medicine Major, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 6. Basic Medical Experimental Teaching Center/Key Laboratory of Aging Mechanisms and Interventions of Sichuan Province, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China)

Abstract: Renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) is one of the major causes of acute kidney injury, which is clinically common in scenarios such as renal transplantation and shock resuscitation. Its pathological process is complex, involving multiple injury mechanisms

[基金项目] 成都医学院-成都市南部县人民医院联合科研基金项目(24LHFYSZ1-49);国家级大学生创新创业训练项目(202613705021;202313705013;202213705031);四川省省级大学生创新创业训练项目(S202413705058)

[通信作者] 肖 莉,E-mail:18692990@qq.com

[11] Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure[J]. Eur Respir J, 2022, 59(4): 2101574. doi: 10.1183/13993003.01574-2021.

[12] Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2020, 324(1): 57-67. doi: 10.1001/jama.2020.9524.

[13] Liu L, Xie J, Wu W, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study[J]. Lancet Digit Health, 2021, 3(3): 166-174. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30316-2.

[14] Yau CE, Lee DYX, Vasudevan A, et al. Performance of the ROX index in predicting high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 320. doi: 10.1186/s13054-023-04567-7.

[15] 陈栋玉,陈 辉,刘 玲,等. Nomogram模型对急性低氧性呼吸衰竭患者经鼻高流量氧疗的预测价值[J]. 中华内科杂志,2023,62(11):1282-1287. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20230912-00127.

[16] 虞玉兰,林承奎,朱成圣,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重风险预测列线图模型构建及其网络计算器开发[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2024, 32(6): 16-21. doi: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.141.

[17] Kazemi F, Gendreau JL, Parker M, et al. Creating a predictive model and online calculator for high-value care outcomes following glioblastoma resection: incorporating neighborhood socioeconomic status index[J]. J Neurooncol, 2025, 172(2): 407-416. doi: 10.1007/s11060-024-04927-5.

[18] 杜安琪,李 纾,吕 姗,等. 非心脏术后低氧性呼衰患者经鼻高流量氧疗失败危险因素及早期预警模型[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(7): 914-918. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.07.017.

[19] Gutta S, Ong WJD, Sajeed SM, et al. Comparison of ROX index with modified indices incorporating heart rate, flow rate, and PaO_2/FiO_2 ratio for early prediction of outcomes among patients initiated on post-extubation high-flow nasal cannula therapy[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 166. doi: 10.1186/s40001-025-02402-z.

[20] 阮春花,彭小玲,管丽红,等. 急性低氧血症性呼吸衰竭患者经鼻高流量氧疗失败风险预测模型的构建[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(8): 1348-1354. doi: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.08.013.

(编辑:魏 源)

including oxidative stress, inflammatory response, and cell apoptosis. The essence of oxidative stress is an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the body's antioxidant defense system, and excessive ROS can lead to DNA damage, lipid peroxidation, protein dysfunction, and may even cause cell apoptosis and necrosis, thereby exacerbating renal injury. Taking oxidative stress mechanisms as the entry point, this article reviews the research progress on the mechanism of oxidative stress in RIRI, aiming to provide theoretical references for the multi-mechanism research and improvement of treatment strategies for RIRI.

Keywords: renal ischemia-reperfusion injury; reactive oxygen species; oxidative stress; mechanism

肾缺血再灌注损伤(renal ischemia-reperfusion injury,RIRI)可引起急性肾损伤、肾衰竭及其他一系列的肾脏损害,临床上多见于肾移植、休克复苏等场景,具有较高的发生率和致死率。全球每百万人中有20~200例RIRI患者,ICU患者中RIRI发生率约占50%[1],现已成为与高病死率和慢性肾病相关的全球公共卫生问题。RIRI的病理过程复杂,主要与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多种损伤机制密切相关。其中,氧化应激作为起始触发机制发挥关键作用,其核心是体内活性氧(reactive oxygen species,ROS)的"产生-清除"失衡。过量的ROS可引发脂质过氧化和炎症反应,导致DNA和蛋白质损伤,进而引起细胞凋亡和坏死,同时其还可通过调控信号通路放大损伤效应,促进肾小管损伤,从而导致肾功能不全[2]。目前,国内外关于RIRI中氧化应激的相关研究不断增多,但多聚焦于单一环节的探讨,缺乏系统整合与梳理,制约了多机制协同研究的深度推进及临床治疗策略的系统优化。因此,本文旨在通过对氧化应激在RIRI中的作用机制进行全面综述,系统阐述氧化应激的产生、调控及损伤作用机制,以期为后续多机制研究和改进治疗策略提供理论参考。

1 氧化应激

氧化应激是多种疾病发病机制中的促成因素,本质上是体内ROS的产生与抗氧化防御系统之间的失衡[3]。ROS包括超氧阴离子(O^{2-})、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由基(OH^-)等[4],因含有不成对电子而极不稳定,具有较高的化学反应活性,是造成细胞氧化应激损伤的主要有害代谢产物[5-6]。正常状态下,细胞内的酶类抗氧化剂和非酶类抗氧化剂共同构成抗氧化防御系统[7],使得ROS的产生和清除处于动态平衡,氧化还原稳态得以维持[8]。低浓度的ROS在维持稳态相关的细胞信号传导、基因表达调控等生理过程中起着关键作用[9],还可通过激活自噬等方式发挥保护作用[10]。而在病理情况下,ROS水平急剧增加,同时内源性抗氧化防御系统常被破坏。一旦ROS生成超过机体抗氧化防御能力,就会损害细胞结构,引起氧化应激,其生成量是反映机体氧化应激程度的重要依据[11]。

2 RIRI中ROS的产生与调控

2.1 线粒体途径

缺血期,血流中断导致组织器官缺氧,促使细胞从有氧代谢转变为无氧代谢,直接破坏线粒体偶联,导致呼吸链中电子传递减少、线粒体膜电位下降及ATP生成障碍。ATP生成不能满足代谢需求,胞内ATP迅速耗竭,代谢产物消除受阻,进一步加重ROS在胞内蓄积[12]。同时,电子传递减少促使复合物Ⅲ在Q循环中产生ROS,并导致琥珀酸等代谢物堆积,从而引发电子逆向传递,使复合物Ⅰ中FMN位点的ROS生成增加。再灌注期,随着O_2恢复,细胞有氧代谢和过度氧合会造成复合物Ⅰ和Ⅲ功能损伤,呼吸链中的电子流动显著加速,线粒体膜电位升高,同时诱导大量ROS生成并在胞内蓄积。缺血期积累的琥珀酸在再灌注后迅速被氧化产生泛醇,加上缺血缺氧导致的pH下降,两者共同驱动电子从复合物Ⅱ向复合物Ⅰ反向转运,产生大量O^{2-}和H_2O_2。生成的ROS又通过氧化应激攻击线粒体,最终形成"ROS生成-线粒体受损-更多ROS生成"的正反馈循环[13]。

2.2 非线粒体途径

黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase,XO)异常激活是RIRI中ROS的重要来源。缺血期ATP分解产生大量次黄嘌呤堆积,Na^+-K^+-ATPase的活性受到抑制引起细胞内钙超载,进而激活Ca^{2+}依赖性蛋白水解酶,促使黄嘌呤脱氢酶大量转变为XO。再灌注期,XO催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤,同时产生O^{2-}和H_2O_2[14]。缺血过程中内源性抗氧化系统功能降低(如SOD失活),组织缺氧为再灌注阶段复氧时产生过量ROS、引发氧化爆发奠定了基础,缺血期积累的线粒体代谢物越多,再灌注时产生的ROS就越多[15]。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶(NADPH oxidase,NOX)家族是肾脏病理性ROS产生的重要酶系来源[16],其作用是将电子跨膜转运给O_2,被NOX催化还原成O^{2-},最终生成具有细胞毒性的H_2O_2。大多数NOX的

表达分布具有组织特异性,肾组织中优先表达NOX1、NOX2及NOX4[17],再灌注时激活NOX可产生大量的ROS。与线粒体途径产生的ROS不同,该途径衍生的ROS不仅是直接造成氧化损伤的效应分子,更是驱动炎症和细胞死亡信号通路的关键信使。研究表明,RIRI时NOX4表达会显著增加并促使大量ROS生成,特异性抑制NOX4表达能够有效抑制细胞凋亡、炎症反应及氧化应激,最终减轻RIRI[18-19]。而NOX1和NOX2则主要通过参与炎症反应,与氧化应激形成恶性循环。

一氧化氮合成酶(nitricoxidesynthase,NOS)主要参与一氧化氮的生成,也参与ROS的生成调控。四氢生物蝶呤(tetrahydrobipterin,BH4)是eNOS(endothelial nitric oxide synthase)的必需辅助因子。生理条件下,eNOS接受并储存来自NADPH的电子,在底物L-精氨酸和O_2存在时,将电子转运给L-精氨酸,使其氧化为L-瓜氨酸并生成NO。当BH4缺乏时,eNOS发生解耦联,虽仍接受来自NADPH的电子,却将电子传给O_2,最终产物为O^{2-}而非NO[20]。再灌注中爆发产生的ROS将BH4氧化为无效形式的BH2,导致BH4减少,最终形成"BH4减少-eNOS解耦联-ROS生成-BH4进一步减少"的恶性循环[21]。

3 氧化应激在RIRI中的作用机制

3.1 引发线粒体功能障碍

线粒体既是胞内ROS的主要来源,也是ROS的主要靶点。线粒体膜的脂质主要由富含不饱和脂肪酸的心磷脂组成,在维持线粒体正常功能和抗细胞凋亡方面至关重要,易受ROS攻击而发生损伤[22]。ROS作用于不饱和脂肪酸,使线粒体膜发生脂质过氧化,引起胞膜磷脂降解和不饱和脂肪酸脂质过氧化,导致膜通透性增加。同时,ROS可通过氧化胞内脂质、蛋白质和DNA等关键生物大分子,使其失去活性或功能降低。此外,ROS还通过氧化修饰ATP酶的氨基酸,改变其形态结构及活性,进一步加剧损伤。ROS对线粒体的攻击造成其结构和功能严重受损,形成"ROS爆发-线粒体损伤-ROS爆发"的恶性循环,放大损伤信号[23],最终导致线粒体功能障碍。

3.2 激活炎症反应

再灌注初期,过量的ROS诱导线粒体损伤,释放线粒体DNA等危险信号,直接激活NLRP3炎症小体,催化促炎因子白细胞介素-1β和白细胞介素-18前体的成熟和释放;同时还可激活细胞内多条信号通路(如NF-κB和MAPK通路),启动大量促炎基因[如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)]的转录[24-25]。在ROS和早期炎症因子作用下,血管内皮细胞被激活,表达选择素和ICAM-1等,捕获中性粒细胞等免疫细胞并迁移到受损组织,被激活的中性粒细胞通过NADPH氧化酶等发生氧化爆发。随后进入氧化应激与炎症反应相互放大的恶性循环,最终通过凋亡、坏死等多种形式导致细胞死亡。

3.3 加剧钙超载

在生理条件下,胞质中Ca^{2+}浓度为10~100 nmol/L,而胞外和胞内钙池中Ca^{2+}浓度高达1 mmol/L。机体通过钙泵及钠钙交换蛋白等协同调控Ca^{2+}的流动,维持胞内Ca^{2+}稳态。RIRI中氧化应激可通过三种途径加剧钙超载。一是直接攻击细胞膜和细胞器膜上的脂质,引发脂质过氧化,破坏膜的完整性,导致膜通透性异常增加,胞外Ca^{2+}顺梯度差内流;二是破坏膜上钙泵和钠钙交换蛋白的功能,使Ca^{2+}排出能力下降,导致胞内Ca^{2+}浓度增加;三是导致内质网应激,释放储存的Ca^{2+}到细胞质中,使胞质内Ca^{2+}浓度升高。胞内Ca^{2+}浓度升高可增强磷脂酶活性并促进ROS生成,进一步破坏膜结构。上述过程形成"氧化应激-钙超载-线粒体损伤-加剧钙超载"的恶性循环,最终导致肾小管上皮细胞凋亡或坏死[26]。

3.4 诱导线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,mPTP)异常开放

mPTP是一种横跨线粒体内外膜之间的蛋白复合体,通过调控线粒体膜通透性参与维持细胞代谢平衡,其开放与关闭对线粒体的功能有着直接影响。生理状态下,mPTP允许分子量低于300 Da的物质通过(如线粒体内Ca^{2+}和内源性ROS的释放),有助于维持线粒体和胞质之间的离子平衡。异常开放时,mPTP允许分子量低于1.5 kDa的物质自由通过(如细胞色素c和线粒体DNA等释放至胞质),破坏线粒体的离子梯度,导致线粒体膜电位丧失、线粒体肿胀,进而引起细胞破裂,导致细胞功能障碍、凋亡和坏死[27];同时,mPTP还可作为损伤相关分子模式,引发全身性炎症反应,加剧肾损伤。ROS引起mPTP异常开放的途径主要有:①直接氧化半胱氨酸残基,改变其构象和功能,降低mPTP开放的阈值;②通过损害氧化磷酸化加剧能量危机,间接促进mPTP开放;③与钙超载协同作用,引起mPTP异常开放。

3.5 促进铁死亡

脂质过氧化是铁死亡的主要驱动因素之一[28]。缺血引起的铁离子积累通过芬顿反应进一步放大ROS的产生[29],再灌注阶段ROS爆发,过量的ROS特异性攻击细胞膜上的多不饱和脂肪酸,启动脂质过氧化链

式反应,最终破坏膜完整性并引发细胞死亡。氧化应激通过紊乱铁代谢、触发脂质过氧化、破坏抗氧化系统三大途径驱动铁死亡[30-32],而铁死亡过程中产生的大量脂质过氧化物进一步加剧氧化应激,形成恶性循环。

3.6 激活自噬反应

RIRI中氧化应激会诱发细胞自噬,且自噬水平随着氧化应激程度的加重而增加[33]。ROS作为信号分子主要通过三条途径激活自噬:①激活ROS-ATM-CHK2-Beclin 1-自噬轴通路,在代谢应激下,ROS激活DNA损伤修复通路中的关键蛋白ATM和CHK2。激活后的CHK2与自噬核心蛋白Beclin 1结合,并在Ser90/Ser93位点对其磷酸化,从而以ROS依赖的方式破坏Beclin 1-Bcl-2自噬调控复合体的形成,解除Beclin 1的抑制状态,启动自噬。该通路不依赖ATP,可通过清除受损线粒体降低ROS水平,减轻应激造成的组织损伤,发挥细胞保护作用[34]。②调控AMPK/mTOR能量感应枢纽,缺血缺氧条件下,ATP消耗增加,AMP/ATP比值升高,AMP结合AMPK的γ亚基引起变构激活并促进上游激酶对AMPK磷酸化,从而增强其活性,进而磷酸化下游自噬相关蛋白。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)复合体1是自噬的主要负调控因子,ROS可激活AMPK并抑制mTOR,从而协同诱导自噬。③通过损伤线粒体、内质网、过氧化物酶体等细胞器触发“选择性自噬”,受损的细胞器被泛素的多肽标记,经胞内受体蛋白(如p62、NBR1等)识别后与自噬膜连接,形成自噬体,从而启动“选择性自噬”[35]。适度的自噬具有保护作用,但过度自噬又会引起细胞和组织损伤。RIRI中严重氧化应激会诱导肾小管细胞过度自噬,加重细胞损伤,甚至导致细胞死亡[36]。严重的氧化应激破坏溶酶体功能,导致自噬体无法与溶酶体融合,造成自噬体在胞内大量堆积(即自噬流受阻),进一步产生ROS,从而形成“氧化应激-自噬激活-自噬流受阻-更多氧化应激”的恶性循环。

3.7 引发微循环障碍

微循环在维持肾功能与结构完整性方面起着至关重要的作用,负责O_2和营养供应以及废物清除。正常情况下,微循环通过自我调节维持稳定。RIRI诱导的急性肾损伤伴随全身及肾脏血流动力学改变,氧化应激进一步加重肾损伤[37]。一方面,RIRI中产生的ROS抑制eNOS,NO生成减少,同时内皮素-1(endothelin-1,ET-1)合成增加,ET-1/NO比值升高,引发肾小管周围毛细血管强烈收缩,导致血流减少。另一方面,过量的ROS直接攻击内皮细胞,使其受损、血管通透性增加,血浆蛋白渗出至间质,形成间质水肿。髓质间质空间狭小,水肿后压力升高,压迫周围近曲小管细胞,进一步减少血流,形成“水肿-压迫-缺血”的恶性循环。同时,过量的ROS还可能与炎症反应引起的微血栓形成以及ICAM-1介导的中性粒细胞黏附协同作用,加剧微循环障碍,主要表现为毛细血管血流减少、白细胞黏附增加、内皮细胞损伤以及血管通透性改变等一系列病理生理变化[38],甚至出现无复流的极端表现。

4 展望

综上所述,RIRI中的氧化应激是以ROS过量产生为特征的病理状态,涉及ROS生成、信号传导、组织损伤的复杂病理过程,其核心在于ROS稳态失衡引发的一系列连锁反应,从线粒体功能障碍到炎症激活,从凋亡、铁死亡到过度自噬,最终导致组织不可逆损伤。近年来,随着对氧化应激、炎症反应、自噬调控、细胞死亡等多种机制及信号通路交叉对话研究的不断深入,氧化应激作为核心机制贯穿RIRI发生发展的全过程。由于ROS具有双重作用,在RIRI中如何控制好ROS的浓度,对于疾病预后具有十分重要的意义,调控氧化应激已成为RIRI干预研究的核心靶点。

[参考文献]

[1] Julia W, Michaela W, Kyung HL, et al. Enhancer and super-enhancer dynamics in repair after ischemic acute kidney injury [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3383. doi: 10.1038/s41467-020-17205-5.

[2] Guan Q, Du C. Antioxidant nanozymes for prevention of diseased kidney from failure [J]. Kidney Int, 2022, 102(5): 961-963. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.003.

[3] Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, et al. Oxidative stress and regeneration [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 181: 154-165. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.004.

[4] Huang MZ, Li JY. Physiological regulation of reactive oxygen species in organisms based on their physicochemical properties [J]. Acta Physiol(Oxf), 2020, 228(1): e13351. doi: 10.1111/apha.13351.

[5] Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7273. doi: 10.3390/ijms23137273.

[6] 刘 浩,王 磊,陈志远,等. 活性氧治疗肾缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 山东医药,2022,62(7):81-84. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.07.021.

[7] Jin F, Youle Z, Mingyue G, et al. Oxidativestress, the blood-brain barrier and neurodegenerative diseases: the critical beneficial role of dietary antioxidants [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(10): 3988-4024. doi: 10.1016/j.apsb.2023.07.010.

[8] Gao W, Feng Z, Zhang S, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effect of eucommia ulmoides polysaccharide in hepatic ischemia-reperfusion injury by regulating ROS and the TLR-4-NF-κB pathway

[J]. Biomed Res Int,2020:1860637. doi:10.1155/2020/1860637.
[9] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(7):363-383. doi:10.1038/s41580-020-0230-3.
[10] Li Z, Chen L, Chu H, et al. Estrogen alleviates hepatocyte necroptosis depending on GPER in hepatic ischemia reperfusion injury[J]. J Physiol Biochem, 2021, 78(1):125-137. doi:10.1007/s13105-021-00846-5.
[11] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2):107-125. doi:10.1038/s41422-020-00441-1.
[12] Carcy R, Cougnon M, Poet M, et al. Targeting oxidative stress, a crucial challenge in renal transplantation outcome[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 258-270. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2021.04.023.
[13] Millare B, O'Rourke B, Trayanova N. Hydrogen peroxide diffusion and scavenging shapes mitochondrial network instability and failure by sensitizing ROS-induced ROS release[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):15758. doi:10.1038/s41598-020-71308-z.
[14] Hille R. Xanthine oxidase-a personal history[J]. Molecules, 2023, 28(4):1921. doi:10.3390/molecules28041921.
[15] Panconesi R, Widmer J, Carvalho MF, et al. Mitochondria and ischemia reperfusion injury[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2022, 27(5):434-445. doi:10.1097/MOT.0000000000001015.
[16] Tarafdar A, Pula G. The role of NADPH oxidases and oxidative stress in neurodegenerative disorders[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12):3824. doi:10.3390/ijms19123824.
[17] Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, et al. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney:friend and foe[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(10):1512-1518. doi:10.1681/ASN.2012111112.
[18] Schiffer TA, Carvalho LRRA, Guimaraes D, et al. Specific NOX4 inhibition preserves mitochondrial function and dampens kidney dysfunction following ischemia-reperfusion-induced kidney injury[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(4): 489. doi: 10.3390/antiox13040489.
[19] Ye J, Qiu C, Zhang L. Knockdown of Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 alleviates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting NOX4-mediated apoptosis, inflammation, and oxidative stress[J]. Exp Cell Res, 2024, 444(1):114341. doi: 10.1016/j. yexcr. 2024.114341.
[20] Qiu XQ, Li P. Update on tetrahydrobiopterin and cardiovascular protection[J]. Zhonghuaxinxue guan bing za zhi, 2018, 46(3):247-250. doi:10.3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018.03.020
[21] Baruah P, Padhi D, Moorthy H, et al. Navigating the dichotomy of reactive oxygen, nitrogen, and sulfur species: detection strategies and therapeutic interventions[J]. RSC Chem Biol, 2025, 6:338-357. doi:10.1039/d5cb00006h.
[22] Jain IH, Calvo SE, Markhard AL, et al. Genetic screen for cell fitness in high or low oxygen highlights mitochondrial and lipid metabolism[J]. Cell, 2020, 181(3): 716-727. doi: 10.1016/j. cell. 2020.03.029.
[23] Jassim AH, Fan Y, Pappenhagen N, et al. Oxidative stress and hypoxia modify mitochondrial homeostasis during glaucoma[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(16): 1341-1357. doi: 10.1089/ars. 2020.8180.
[24] Chaudhary MR, Chaudhary S, Sharma Y, et al. Aging, oxidative stress and degenerative diseases: mechanisms, complications and emerging therapeutic strategies[J]. Biogerontology, 2023, 24(5): 609-662. doi:10.1007/s10522-023-10050-1.
[25] Tang X, Lu L, Sun Y, et al. Unveiling the pulmonary toxicity of polystyrene nanoplastics: a hierarchical oxidative stress mechanism driving acute-subacute lung injury[J]. Research (Wash D C), 2025, 8:995. doi:10.34133/research.0995.
[26] 张雅飞. 肾缺血再灌注损伤与线粒体功能障碍的研究进展[J]. 国外医学:泌尿系统分册, 2022, 42(2):368-371. doi:10.3760/cma. j. cn431460-20200828-00100.
[27] Bonora M, Giorgi C, Pinton P. Molecular mechanisms and consequences of mitochondrial permeability transition[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(4): 266-285. doi: 10.1038/s41580-021-00433-y.
[28] Miyamoto HD, Ikeda M, Ide T, et al. Ironoverload via heme degradation inthe endoplasmic reticulum triggers ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. JACC Basic Transl Sci, 2022, 7(8):800-819. doi:10.1016/j. jacbts. 2022.03.012.
[29] Moon BF, Iyer SK, Hwuang E, et al. Iron imaging in myocardial infarction reperfusion injury[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):3273. doi:10.1038/s41467-020-16923-0.
[30] Xu S, Tuo QZ, Meng J, et al. Thrombin induces ferroptosis in triple-negative breast cancer through the cPLA2α/ACSL4 signaling pathwayThrombin induces ferroptosis in triple-negative breast cancer through the cPLA2α/ACSL4 signaling pathway[J]. Transl Oncol, 2024, 39:101817. doi:10.1016/j. tranon. 2023.101817.
[31] Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(12): 1077-1087. doi: 10.1016/j. tcb. 2023.05.003.
[32] Jin B, Zhang Z, Zhang Y, et al. Ferroptosis and myocardial ischemia-reperfusion: mechanistic insights and new therapeutic perspectives[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1482986. doi: 10.3389/fphar. 2024.1482986.
[33] Chen Y, Li Z, Zhang H, et al. Mitochondrial metabolism and targeted treatment strategies in ischemic-induced acute kidney injury[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1):69. doi:10.1038/s41420-024-01843-5.
[34] Guo QQ, Wang SS, Zhang SS, et al. ATM-CHK2-Beclin 1 axis promotes autophagy to maintain ROS homeostasis under oxidative stress[J]. EMBO J, 2020, 39(10): e103111. doi: 10.15252/embj. 2019103111.
[35] Wei X, Manandhar L, Kim H, et al. Pexophagy and oxidative stress: focus on peroxisomal proteins and reactive oxygen species (ROS) signaling pathways[J]. Antioxidants (Basel), 2025, 14(2):126. doi:10.3390/antiox14020126.
[36] Gao C, Wang R, Li B, et al. TXNIP/Redd1 signalling and excessive autophagy: a novel mechanism of myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(3): 645-657. doi:10.1093/cvr/cvz152.
[37] Ergin B, Akin S, Ince C. Kidneymicrocirculation as a target for innovative therapies in AKI[J]. J Clin Med, 2021, 10(18):4041. doi:10.3390/jcm10184041.
[38] Li S, Wang F, Sun D. The renal microcirculation in chronic kidney disease: novel diagnostic methods and therapeutic perspectives[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1):90. doi:10.1186/s13578-021-00606-4.

(编辑:贺绍梅)