

铁死亡与肾脏疾病研究进展

李梦鸽^{1*}, 孙源博^{2#}, 陈宣宇¹, 郭志笛¹, 洪永强¹

¹牡丹江医学院第一临床医学院, 黑龙江 牡丹江

²牡丹江医学院附属红旗医院肾内科, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

铁死亡是一种新发现的非典型的调节型细胞死亡方式, 与细胞凋亡、坏死、自噬不同, 其发生机制主要与铁代谢、谷胱甘肽过氧化物酶4 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4)、脂质过氧化、核因子红系2相关因子2 (Nuclear factor erythroid2-related factor 2, NRF2)、p53、铁死亡抑制蛋白1、电压依赖性阴离子通道等因素密切相关。最近有研究发现, 铁死亡与急性肾损伤、肾脏纤维化等肾脏相关疾病的发生发展过程密切相关。本文主要探讨铁死亡机制研究进展及其与急性肾损伤、肾脏纤维化、糖尿病肾病和肾细胞癌相关机制, 以期为临床上治疗肾脏病提供新方法。

关键词

铁死亡, 脂质过氧化, 肾脏疾病, 肾脏纤维化, 糖尿病肾病

Advances in Ferroptosis and Kidney Disease

Mengge Li^{1*}, Yuanbo Sun^{2#}, Xuanyu Chen¹, Zhidi Guo¹, Yongqiang Hong¹

¹The First Clinical Medical College of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang Heilongjiang

²Department of Nephrology, Hongqi Hospital, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Ferroptosis is a newly discovered atypical mode of regulated cell death, which distincts from apoptosis, necrosis and autophagy. Its mechanism is mainly related to iron metabolism, Glutathione peroxidase 4 (GPX4), lipid peroxidation, nuclear factor erythroid2-related factor 2 (NRF2), p53, ferroptosis inhibitory protein 1, voltage-dependent anion channel and other factors. Recently, it has been shown that iron depletion is closely linked to the course of kidney diseases such as acute kid-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李梦鸽, 孙源博, 陈宣宇, 郭志笛, 洪永强. 铁死亡与肾脏疾病研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20317-20323. DOI: 10.12677/acm.2023.13122860

ney injury and renal fibrosis. This article mainly discusses the research progress of ferroptosis and its related mechanisms with acute kidney injury, renal fibrosis, diabetic nephropathy and renal cell carcinoma, in order to provide a new method for the clinical treatment of kidney disease.

Keywords

Ferroptosis, Lipid Peroxidation, Kidney Disease, Renal Fibrosis, Diabetic Nephropathy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

铁死亡是一种新型的细胞死亡方式,在形态、生化和遗传学上与细胞凋亡、坏死、自噬不同。2012年,Dixon 等人首次报道了一种选择性致死的致癌 RAS 小分子,伊拉斯汀(Erastin)会导致一种独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式,命名为铁死亡[1]。铁死亡与其他形式的细胞死亡相比,受一组不同基因的调节。其形态学特征为线粒体体积较小,线粒体膜密度增加,线粒体嵴减少或消失,线粒体膜外壁破裂[2]。此外,铁死亡与肾脏疾病密切相关,但铁死亡和肾脏相关疾病的确切机制尚未得到研究。本文着眼于与铁死亡相关的机制及其对肾脏相关疾病的研究进展。

2. 铁死亡相关机制

2.1. 铁代谢

铁是人体中所必须重要元素,机体内的铁主要以 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 形式存在。 Fe^{2+} 被十二指肠和十二指肠上皮细胞吸收,并可被铜蓝蛋白氧化成 Fe^{3+} ,它与细胞膜上的转铁蛋白(Tf)结合,形成 Tf-Fe^{3+} ,并与膜蛋白 Tf 受体 1 (TFR1) 形成复合物,内吞该复合体[3]。细胞内的 Fe^{3+} 被金属还原酶还原成 Fe^{2+} , Fe^{2+} 在二价金属转移蛋白 1 (DMT1) 或锌-铁调控蛋白家族 8/14 (ZIP8/14) 的介导下储存在铁池(LIP)和铁蛋白中[4]。 Fe^{2+} 可以参与芬顿反应产生具有强氧化性的 ROS。过量的细胞内铁主要储存在铁蛋白中,铁蛋白自噬在铁死亡的开始中被激活,并通过向 LIP 释放铁来促进细胞间 ROS 积累[5]。而细胞间 ROS 可诱导脂质过氧化,这是铁死亡所必需的[6]。综上所述,铁代谢在铁死亡发生过程中起到的关键作用。

2.2. GPX4

GPX4 是含硒谷胱甘肽过氧化物酶家族的第四位成员,对膜脂过氧化氢产物有清除能力。Yang 等研究已经确定 GPX4 是铁死亡的中心调节剂[7]。ANGELI 等等发现抑制 GPX4 活性可促进急性肾损伤[8]。GPX4 是人体内的抗氧化酶之一,可把细胞内毒性脂质过氧化氢转化为无毒酯醇,细胞内还原型谷胱甘肽(GSH)转化为氧化型 GSH [9]。胱氨酸-谷氨酸反向转运体(System Xc-)由一条轻链和一条重链通过二硫键连接而成的异二聚体蛋白,摄取的胱氨酸被还原为半胱氨酸后,参与 GSH 合成[10]。Erastin 通过抑制 system xc-介导的胱氨酸产生来破坏抗氧化细胞的保护,从而促进 ROS 合成,从而促进铁死亡[11]。由此可知,GPX4 是铁死亡的调控过程中的关键因子,并且与肾脏疾病的发生发展密切相关。

2.3. 脂质过氧化

脂质过氧化在铁死亡发生过程中起驱动作用,其中游离多聚不饱和脂肪酸可以发生酯化,通过溶血

磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 诱导活化的长链酰基-CoA 合成酶 4 并随后酯化为磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE), 继而被脂加氧酶(lipoxygenases, LOXs)氧化为毒性脂质氢过氧化物。Doll 等发现长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 是作为铁死亡发生的基本成分[12]。脂质过氧化物会分解成活性物质, 导致核酸和蛋白质降解, 从而导致铁死亡[13]。由此, 脂质过氧化是驱动铁死亡的关键因素。

2.4. 自噬

自噬是一种进化上古老的机制, 通过这种机制细胞物质被运送到溶酶体进行降解, 最近的研究表明, 自噬在决定细胞应该生存还是死亡方面的作用是双向的, 取决于死亡刺激、细胞类型或背景[14]。自噬发生在几乎所有细胞的低基底水平, 以执行稳态功能, 例如, 当细胞摆脱破坏性的细胞质成分(例如, 在氧化应激、感染)时, 自噬会上调[15]。最初的研究表明, 铁死亡在形态、生化和遗传学上与细胞凋亡、坏死和自噬不同。但最近的研究表明, 铁死亡的激活确实取决于自噬的诱导, 一些铁死亡调节剂已被确定为自噬的潜在调节因子[16]。有研究证明了, 在诱导铁死亡时, 自噬被激活, 导致铁蛋白降解, 并通过核受体辅激活因子 4 (NCOA4)介导的自噬途径(铁蛋白吞噬)增加细胞不稳定铁水平[5]。细胞内不稳定的铁发生芬顿反应, 导致细胞活性氧的快速积累, 这对于铁死亡是必不可少的。研究证实, 自噬确实是由铁死亡诱导剂爱拉斯汀诱导的, 进一步确定自噬是由铁死亡中的爱拉斯汀诱导的活性氧触发的, 并通过铁蛋白的降解和转铁蛋白受体 1 的表达诱导导致铁死亡[17]。虽然有研究提出铁死亡是一种自噬细胞死亡过程, 但自噬和铁死亡之间的关系仍然存在争议, 并且自噬诱导的介质仍然未知, 需要进一步探索[5]。

2.5. P53

p53 基因是人体的抑癌基因, 是重要的抗癌基因之一, 可帮助细胞基因修复缺陷, 其野生型使癌细胞凋亡防止癌变。研究表明, 核 p53 是铁死亡以转录依赖性方式所必需的。p53 的转录靶标是亚精胺/亚精胺 N1-乙酰转移酶 1 (SAT1)基因, 研究发现激活 SAT1 使细胞在 ROS 诱导下发生铁死亡, 这也导致异种移植肿瘤模型中肿瘤生长的抑制[18]。研究表明, P53 可抑制 SLC7A11-胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白重要组成部分从而阻止胱氨酸的吸收, 并使细胞对铁死亡敏感[19]。研究发现 p53 能够抑制铁死亡的发生。野生型 P53 的稳定化可以降低 system Xc-的活性, 同时还可降低多种细胞类型中的铁死亡敏感性, 这种保护作用需要 P53 转录靶 CDKN1A (编码 p21)的表达, p53-p21 转录轴对癌细胞中的铁死亡有负面调节作用[20]。综上所述, P53 在铁死亡中起重要作用, 其机制较为复杂, 亟待深入研究。

2.6. NRF2

NRF2 是激活细胞抗氧化应激或亲电应激所必需的。在一般情况下, NRF2 主要由泛素-蛋白酶体途径降解, 此途径由 kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (KEAP1)介导。KEAP1 介导的 NRF2 降解在氧化或亲电应激条件下被抑制。研究发现, NRF2 与铁死亡的关系密切。其中 Chang 等研究认为 NRF2 的过度激活可以通过血红素氧合酶介导的不稳定铁催化 ROS 代谢来诱导铁死亡[21]。研究认为, 激活 p62-KEAP1-NRF2 通路可通过促进 NRF2 蛋白的稳定性减少索拉非尼诱导的肝癌细胞铁死亡[22]。由上可知, NRF2 与铁死亡的发生相关, 且 p62-KEAP1-NRF2 通路与铁死亡的发生呈负相关。

2.7. 其他机制

有相关研究发现, 铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)具有促进细胞凋亡的作用[23]。FSP1 豆蔻酰化, 其可通过 NAD(P)H 还原辅酶 Q10 后抑制脂质过氧化, 抑制铁死亡。线粒体外膜通道蛋白-电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channels, VDACs), 有研究表明, 伊拉斯汀直

接与 VDAC2/3 结合可以改变线粒体膜外膜的通透性,降低 NADH 氧化速率,导致细胞铁死亡[24]。此外,还有许多与铁死亡相关的调节因子,如 HSPB1, CISD1, FANCD2 等。热休克蛋白家族 B 成员 1 (HSPB1) 是 HSP 的成员,在多个细胞或组织中组成表达。在铁死亡条件下,由爱拉斯汀诱导的磷酸化 HSPB1 阻断细胞骨架介导的铁摄取和随后的脂质过氧化[25]。CDGSH 铁硫结构域 1 (CISD1)是位于外膜中的线粒体蛋白,在正常细胞和癌细胞中线粒体铁摄取和氧化应激过程中有重要作用。shRNA 对 CISD1 的敲除,增加了爱拉斯汀诱导的线粒体内脂质过氧化和随后的铁死亡[26]。范可尼贫血(FA)是一种由 DNA 修复缺陷引起的遗传异质性隐性疾病, FANCD2 是 FA 途径的中心蛋白。FANCD2 的缺失,在铁死亡中,与铁摄取基因表达增加和铁储存基因表达、铁输出基因表达减少密切相关[27]。

3. 铁死亡与临床相关疾病

3.1. 铁死亡与急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种常见的临床肾病,存活的病人绝大多数遗留长期的肾功能减退,部分患者需要终身透析。常见的病因如缺血再灌注损伤导致肾小球滤过率减少,肾毒性药物或毒素导致的肾小管坏死,急性尿路梗阻导致肾脏损伤等。

通过应用铁死亡抑制剂铁抑素-1,测定体内和体外顺铂诱导的 AKI 模型中铁死亡细胞的表型,从而证实了铁死亡在顺铂诱导的 AKI 中的重要作用,并且维生素 D 受体(VDR)的激活可通过调节 GPX4 抑制铁死亡,从而保护顺铂诱导的肾损伤[28]。横纹肌溶解诱导的肾损伤模型中被证实与铁死亡有关,姜黄素在与横纹肌溶解症相关的肾损害中,可以通过血红素加氧酶-1(HO-1)关键途径减少肾小管细胞死亡和铁死亡[29]。研究表明,小鼠 GXP4 基因失活可诱导铁死亡和肾小管上皮细胞急性肾损伤,而铁死亡抑制剂 Liproxstatin-1 则可显著改善缺血/再灌注引起的急性肾损伤[8]。由此可知,抑制铁死亡是治疗 AKI 的有效手段之一。但铁死亡的相关研究及具体机制尚未完全明了,后续可以继续研究,以期应用于临床。

3.2. 铁死亡与肾脏纤维化

肾脏纤维化是肾脏的病理生理改变。研究发现,罗沙司他(FG-4592)在叶酸导致的肾损伤中,可通过抑制铁死亡减轻肾脏纤维化[30]。已有研究证明,铁死亡在辐射诱导的肺纤维化(RILF)中起着关键作用,铁死亡抑制剂 liproxstatin-1 通过激活 Nrf2 途径下调 TGF- β 1 来缓解 RILF [31]。铁死亡诱导剂伊拉斯汀通过抑制 GPX4 的表达以及增加脂质过氧化,促进成纤维细胞分化到肌成纤维细胞,铁抑素-1 通过增强 GPX4 表达、抑制脂质过氧化来抑制铁死亡和纤维化[32]。肾脏纤维化是终末期肾病形成的关键病理改变,铁死亡与肾脏纤维化的研究尚且不足,目前临床上对于肾脏纤维化的治疗主要通过控制能够导致肾功能恶化的危险因素,铁死亡的发现可以为肾脏纤维化的治疗提供新靶点。

3.3. 铁死亡与糖尿病肾病

糖尿病肾病是终末期肾衰竭的主要原因,常见于糖尿病病史超过 10 年的病人,主要与糖尿病微血管病变引起的肾小球病变相关。研究表明,铁死亡也可参与糖尿病肾病的发展。在高葡萄糖培养细胞中观察到铁死亡的特征性线粒体形态变化,在糖尿病肾病模型中,铁抑素-1 的治疗明显减轻了糖尿病小鼠的肾病损伤,在非诺贝特治疗的糖尿病小鼠中,通过增加 Nrf2 来抑制铁死亡相关的变化,这延缓了糖尿病肾病的进展[33]。使用链脲佐菌素诱导 HFE 敲除小鼠的糖尿病模型,可导致肾铁积累更高,加速肾病的进展,使用铁螯合剂治疗糖尿病小鼠减少了肾损伤[34]。综上所述,铁死亡与糖尿病肾病的发展相关,并为延缓糖尿病肾病的发展提供新方向,但目前铁死亡与糖尿病肾病的相关研究尚欠缺,铁死亡参与糖

尿病肾病的发展过程的机制仍需进一步探索。

3.4. 铁死亡与肾细胞癌

肾细胞癌是肾脏疾病中高度恶性的肿瘤，是肾实质泌尿小管上皮系统的肿瘤，其中肾透明细胞癌较为常见。Yang 等对癌细胞研究分析表明，GPX4 调节的铁死亡可以影响弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和肾细胞癌[7]。河马通路效应器 TAZ 调节铁死亡，是由 TAZ 通过调节 EMP1-NOX4 介导的，这表明其对肾细胞癌和其他 TAZ 激活的肿瘤具有治疗潜力[35]。Zou 等确定了透明细胞癌中铁死亡易感性和 GPX4 依赖性，并建议 GPX4 作为透明细胞癌中的治疗靶点[36]。现今临床对于肾细胞癌的主要治疗方法为手术以及放疗，预后不甚理想，现有的研究表明，调节细胞铁死亡，可能对肾细胞癌具有治疗潜力。

铁死亡是一种以脂质过氧化产物和活性氧积累为特点的一种非典型调节性细胞死亡方式，其主要体现在铁代谢异常、GXP4、脂质过氧化物累积等方面。本文主要从铁死亡的机制及其与肾脏相关疾病两方面进行论述。目前铁死亡与肾脏疾病的相关研究还处于初期阶段，对铁死亡的调节机制以及铁死亡与肾脏纤维化、糖尿病肾病的相关性有望进一步深入研究。

致 谢

感谢孙源博副教授对本文章的指导与帮助。

参考文献

- [1] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., Patel, D.N., Bauer, A.J., Cantley, A.M., Yang, W.S., Morrison III, B. and Stockwell, B.R. (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [2] Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., Kang, R. and Tang, D. (2016) Ferroptosis: Process and Function. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 369-379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- [3] Frazer, D.M. and Anderson, G.J. (2014) The Regulation of Iron Transport. *BioFactors*, **40**, 206-214. <https://doi.org/10.1002/biof.1148>
- [4] Bogdan, A.R., Miyazawa, M., Hashimoto, K. and Tsuji, Y. (2016) Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 274-286. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.11.012>
- [5] Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J. and Jiang, X. (2016) Ferroptosis Is an Autophagic Cell Death Process. *Cell Research*, **26**, 1021-1032. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.95>
- [6] Wang, S., Luo, J., Zhang, Z., Dong, D., Shen, Y., Fang, Y., Hu, L., Liu, M., Dai, C., Peng, S., Fang, Z. and Shang, P. (2018) Iron and Magnetic: New Research Direction of the Ferroptosis-Based Cancer Therapy. *American Journal of Cancer Research*, **8**, 1933-1946.
- [7] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., Cheah, J.H., Clemons, P.A., Shamji, A.F., Clish, C.B., Brown, L.M., Girotti, A.W., Cornish, V.W., Schreiber, S.L. and Stockwell, B.R. (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [8] Friedmann Angeli, J.P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Hammond, V.J., Herbach, N., Aichler, M., Walch, A., Eggenhofer, E., Basavarajappa, D., Rådmark, O., Kobayashi, S., Seibt, T., Beck, H., Neff, F., Esposito, I., Wanke, R., Förster, H., Yefremova, O., Heinrichmeyer, M., Bornkamm, G.W., Geissler, E.K., Thomas, S.B., Stockwell, B.R., O'Donnell, V.B., Kagan, V.E., Schick, J.A. and Conrad, M. (2014) Inactivation of the Ferroptosis Regulator Gpx4 Triggers Acute Renal Failure in Mice. *Nature Cell Biology*, **16**, 1180-1191. <https://doi.org/10.1038/ncb3064>
- [9] 黄晶, 汤芸, 张春. 硒蛋白与肾脏疾病的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(2): 165-170.
- [10] 唐珍, 王含彦, 郭冬梅. 胱氨酸/谷氨酸反向转运体的研究进展[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(11): 1536-1540.
- [11] Dolma, S., Lessnick, S.L., Hahn, W.C., et al. (2003) Identification of Genotype-Selective Antitumor Agents Using Synthetic Lethal Chemical Screening in Engineered Human Tumors. *Cancer Cell*, **285**, 285-296. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00050-3)
- [12] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., Irmeler, M., Beckers, J., Aichler, M., Walch, A., Prokisch, H., Trümbach, D., Mao, G., Qu, F., Bayir, H., Füllekrug, J., Scheel, C.H., Wurst, W., Schick, J.A., Kagan,

- V.E., Angeli, J.P. and Conrad, M. (2017) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
- [13] Gaschler, M.M. and Stockwell, B.R. (2017) Lipid Peroxidation in Cell Death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **482**, 419-425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- [14] Fitzwalter, B.E. and Thorburn, A. (2015) Recent Insights into Cell Death and Autophagy. *The FEBS Journal*, **282**, 4279-4288. <https://doi.org/10.1111/febs.13515>
- [15] Levine, B. and Kroemer, G. (2008) Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell*, **132**, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018>
- [16] Kang, R. and Tang, D. (2017) Autophagy and Ferroptosis—What’s the Connection? *Current Pathobiology Reports*, **5**, 153-159. <https://doi.org/10.1007/s40139-017-0139-5>
- [17] Park, E. and Chung, S.W. (2019) ROS-Mediated Autophagy Increases Intracellular Iron Levels and Ferroptosis by Ferritin and Transferrin Receptor Regulation. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 822. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2064-5>
- [18] Ou, Y., Wang, S.J., Li, D., Chu, B. and Gu, W. (2016) Activation of SAT1 Engages Polyamine Metabolism with p53-Mediated Ferroptotic Responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E6806-E6812. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607152113>
- [19] Jiang, L., Kon, N., Li, T., Wang, S.J., Su, T., Hibshoosh, H., Baer, R. and Gu, W. (2015) Ferroptosis as a p53-Mediated Activity during Tumour Suppression. *Nature*, **520**, 57-62. <https://doi.org/10.1038/nature14344>
- [20] Tarangelo, A., Magtanong, L., Biegging-Rolett, K.T., Li, Y., Ye, J., Attardi, L.D. and Dixon, S.J. (2018) p53 Suppresses Metabolic Stress-Induced Ferroptosis in Cancer Cells. *Cell Reports*, **22**, 569-575. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.077>
- [21] Chang, L.C., Chiang, S.K., Chen, S.E., Yu, Y.L., Chou, R.H. and Chang, W.C. (2018) Heme Oxygenase-1 Mediates BAY 11-7085 Induced Ferroptosis. *Cancer Letters*, **416**, 124-137. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.025>
- [22] Sun, X., Ou, Z., Chen, R., Niu, X., Chen, D., Kang, R. and Tang, D. (2016) Activation of the p62-Keap1-NRF2 Pathway Protects against Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Hepatology*, **63**, 173-184. <https://doi.org/10.1002/hep.28251>
- [23] Doll, S., Freitas, F.P., Shah, R., Aldrovandi, M., da Silva, M.C., Ingold, I., Goya Grocin, A., Xavier da Silva, T.N., Panzilius, E., Scheel, C.H., Mourão, A., Buday, K., Sato, M., Wanninger, J., Vignane, T., Mohana, V., Rehberg, M., Flatley, A., Schepers, A., Kurz, A., White, D., Sauer, M., Sattler, M., Tate, E.W., Schmitz, W., Schulze, A., O'Donnell, V., Proneth, B., Popowicz, G.M., Pratt, D.A., Angeli, J.P.F. and Conrad, M. (2019) FSP1 Is a Glutathione-Independent Ferroptosis Suppressor. *Nature*, **575**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1707-0>
- [24] Yagoda, N., von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A.J., Yang, W.S., Fridman, D.J., Wolpaw, A.J., Smukste, I., Peltier, J.M., Boniface, J.J., Smith, R., Lessnick, S.L., Sahasrabudhe, S. and Stockwell, B.R. (2007) RAS-RAF-MEK-Dependent Oxidative Cell Death Involving Voltage-Dependent Anion Channels. *Nature*, **447**, 864-868. <https://doi.org/10.1038/nature05859>
- [25] Sun, X., Ou, Z., Xie, M., Kang, R., Fan, Y., Niu, X., Wang, H., Cao, L. and Tang, D. (2015) HSPB1 as a Novel Regulator of Ferroptotic Cancer Cell Death. *Oncogene*, **34**, 5617-5625. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.32>
- [26] Yuan, H., Li, X., Zhang, X., Kang, R. and Tang, D. (2016) CISD1 Inhibits Ferroptosis by Protection against Mitochondrial Lipid Peroxidation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**, 838-844. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.034>
- [27] Song, X., Xie, Y., Kang, R., Hou, W., Sun, X., Epperly, M.W., Greenberger, J.S. and Tang, D. (2016) FANCD2 Protects against Bone Marrow Injury from Ferroptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **480**, 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.068>
- [28] Hu, Z., Zhang, H., Yi, B., Yang, S., Liu, J., Hu, J., Wang, J., Cao, K. and Zhang, W. (2020) VDR Activation Attenuate Cisplatin Induced AKI by Inhibiting Ferroptosis. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2256-z>
- [29] Guerrero-Hue, M., García-Caballero, C., Palomino-Antolín, A., Rubio-Navarro, A., Vázquez-Carballo, C., Herencia, C., Martín-Sánchez, D., Farré-Alins, V., Egea, J., Cannata, P., Praga, M., Ortiz, A., Egido, J., Sanz, A.B. and Moreno, J.A. (2019) Curcumin Reduces Renal Damage Associated with Rhabdomyolysis by Decreasing Ferroptosis-Mediated Cell Death. *FASEB Journal*, **33**, 8961-8975. <https://doi.org/10.1096/fj.201900077R>
- [30] Li, X., Zou, Y., Xing, J., Fu, Y.Y., Wang, K.Y., Wan, P.Z. and Zhai, X.Y. (2020) Pretreatment with Roxadustat (FG-4592) Attenuates Folic Acid-Induced Kidney Injury through Antiferroptosis via Akt/GSK-3 β /Nrf2 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 6286984. <https://doi.org/10.1155/2020/6286984>
- [31] Li, X., Duan, L., Yuan, S., et al. (2019) Ferroptosis Inhibitor Alleviates Radiation-Induced Lung Fibrosis (RILF) via Down-Regulation of TGF- β 1. *Journal of Inflammation*, **16**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12950-019-0216-0>

-
- [32] Gong, Y., Wang, N., Liu, N. and Dong, H. (2019) Lipid Peroxidation and GPX4 Inhibition Are Common Causes for Myofibroblast Differentiation and Ferroptosis. *DNA and Cell Biology*, **38**, 725-733.
<https://doi.org/10.1089/dna.2018.4541>
- [33] Li, S., Zheng, L., Zhang, J., Liu, X. and Wu, Z. (2021) Inhibition of Ferroptosis by Up-Regulating Nrf2 Delayed the Progression of Diabetic Nephropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, **162**, 435-449.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.323>
- [34] Chaudhary, K., Chilakala, A., Ananth, S., Mandala, A., Veeranan-Karmegam, R., Powell, F.L., Ganapathy, V. and Gnana-Prakasam, J.P. (2019) Renal Iron Accelerates the Progression of Diabetic Nephropathy in the HFE Gene Knockout Mouse Model of Iron Overload. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **317**, F512-F517.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00184.2019>
- [35] Yang, W.H., Ding, C.C., Sun, T., Rupprecht, G., Lin, C.C., Hsu, D. and Chi, J.T. (2019) The Hippo Pathway Effector TAZ Regulates Ferroptosis in Renal Cell Carcinoma. *Cell Reports*, **28**, 2501-2508.E4.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.107>
- [36] Zou, Y., Palte, M.J., Deik, A.A., Li, H., Eaton, J.K., Wang, W., Tseng, Y.Y., Deasy, R., Kost-Alimova, M., Dančík, V., Leshchiner, E.S., Viswanathan, V.S., Signoretti, S., Choueiri, T.K., Boehm, J.S., Wagner, B.K., Doench, J.G., Clish, C.B., Clemons, P.A. and Schreiber, S.L. (2019) A GPX4-Dependent Cancer Cell State Underlies the Clear-Cell Morphology and Confers Sensitivity to Ferroptosis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1617.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09277-9>