王金政,杨拉维,潘庆军. 巨噬细胞铁代谢在急性肾损伤中的研究进展［J］. 中国比较医学杂志, 2025, 35(12): 123-131.
Wang JZ, Yang LW, Pan QJ. Advances in understanding macrophage iron metabolism in acute kidney injury［J］. Chin J Comp Med, 2025, 35(12): 123-131.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.12.013

巨噬细胞铁代谢在急性肾损伤中的研究进展

王金政,杨拉维*,潘庆军*

(广东医科大学附属医院肾病研究所,广东 湛江　524001)

【摘要】　急性肾损伤(AKI)是一种常见的临床综合征,其主要特征为短期内肾功能急剧下降并伴随尿量异常和氮质血症等多种症状。AKI 的病理机制极其复杂,主要涉及炎症反应、氧化应激及细胞死亡等过程。近年来全球范围内 AKI 发病率逐年升高,已然成为急需解决的公共卫生难题。近期研究发现,巨噬细胞通过动态调控铁代谢,在 AKI 的进展与修复过程中发挥着双重作用。本文系统阐述了巨噬细胞铁代谢失衡对 AKI 进展的影响机制:铁过载通过诱导 M1 型极化加剧炎症反应,促进脂质过氧化及铁死亡;而铁限制则可能通过激活 Nrf2 等通路增强抗氧化能力,推动 M2 型极化促进肾组织修复。基于以上机制,本文进一步评述了靶向铁代谢的新型治疗策略,如铁调素抑制剂、铁螯合剂和靶向巨噬细胞纳米载体技术,旨在重塑铁稳态并促进巨噬细胞表型向修复型转化。这些研究发现为理解 AKI 的发病机制提供了新的视角,同时也为研发 AKI 新型治疗靶点和策略提供了理论基础。

【关键词】　巨噬细胞;铁代谢;铁自噬;铁死亡;急性肾损伤
【中图分类号】R692.5;R392.12;R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856 (2025) 12-0123-09

Advances in understanding macrophage iron metabolism in acute kidney injury

WANG Jinzheng, YANG Lawei*, PAN Qingjun*
(Institute of Nephrology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

【Abstract】　Acute kidney injury (AKI) is a prevalent clinical syndrome characterized by a rapid decline in renal function over a short time and accompanied by symptoms of abnormal urine output and azotemia. The pathological mechanisms underlying AKI are highly complex, primarily involving inflammatory responses, oxidative stress, and cell death. In recent years, the global incidence of AKI has risen annually, making it an urgent public health challenge. Emerging research indicates that macrophages play a dual role in the progression and recovery of AKI by dynamically modulating iron metabolism. This review systematically discusses the mechanisms by which dysregulated macrophage iron metabolism influences AKI progression: iron overload exacerbates inflammation by promoting M1 polarization, lipid peroxidation, and ferroptosis, whereas iron restriction may enhance antioxidant capacity via activation of pathways, such as Nrf2, that facilitate M2 polarization and renal tissue repair. Based on

[基金项目]国家自然科学基金(81800069)。
[作者简介]王金政(1999—),男,硕士,研究方向:急性肾损伤。E-mail:2048441835@qq.com
[通信作者]杨拉维(1986—),男,博士,副研究员,研究方向:巨噬细胞铁自噬与免疫炎症反应。E-mail:yanglawei930@126.com
潘庆军(1978—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:自身免疫性肾脏疾病的发病机制。
E-mail:stilwapan@gmail.com　*共同通信作者

these mechanisms, we evaluate novel therapeutic strategies targeting iron metabolism, including hepcidin inhibitors, iron chelators, and macrophage-targeted nanocarrier technologies that aim to restore iron homeostasis and promote a shift toward reparative macrophage phenotypes. We discuss these new perspectives for understanding the pathogenesis of AKI and offer a theoretical foundation for developing innovative therapeutic targets and strategies.

【Keywords】 macrophages; iron metabolism; ferritinophagy; ferroptosis; acute kidney injury
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种以肾功能急剧减退为特征的临床综合征,与高发病率、高死亡率以及转变为慢性肾脏疾病的风险密切相关。尽管近年来诊疗手段有所进步,但 AKI 的发病机制尚未完全阐明,且缺乏特异性的治疗靶点。因此,探索其新型调控机制迫在眉睫。近年来,免疫代谢重编程在 AKI 中的作用逐渐成为研究焦点,其中巨噬细胞作为先天免疫系统的核心效应细胞,其表型极化与代谢适应性被认为是调控肾脏炎症微环境与组织修复的关键因素。

铁代谢失衡是 AKI 的重要病理特征之一。铁作为细胞氧化还原反应的核心辅因子,其稳态不仅影响线粒体的能量代谢,还参与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成与清除。巨噬细胞在铁循环中扮演双重角色:一方面,它们通过吞噬衰老红细胞回收游离铁以维持机体内铁稳态;另一方面,它们通过调控局部铁池的动态来影响邻近肾小管上皮细胞的存活与修复。研究表明,在 AKI 的早期阶段时,巨噬细胞铁摄取增加可导致胞内铁过载,通过芬顿反应加剧氧化应激和肾脏损伤;然而在损伤修复阶段,巨噬细胞铁释放能力的提升可能通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)通路促进组织修复和再生[1,2]。这种铁代谢重编程具有时空特异性,暗示了巨噬细胞在 AKI 进展中的双重作用。

目前,巨噬细胞铁代谢如何通过调控炎症反应、铁死亡以及线粒体功能等途径影响 AKI 进程的具体机制,学界仍存在争议。同时,针对铁代谢相关分子的靶向治疗能否成为 AKI 的治疗策略,还需要进一步的系统性验证。本综述旨在整合近年来关于巨噬细胞铁代谢在 AKI 中的研究进展,重点探讨铁代谢网络在肾脏损伤与修复动态平衡中的调控机制,并展望基于铁代谢干预策略的潜在治疗前景,以期为 AKI 的精准治疗提供理论依据。

1 巨噬细胞铁代谢的基础机制

1.1 铁代谢的关键调控分子

铁代谢对维持机体正常代谢至关重要,其调控过程涉及多个关键分子和机制(图 1)。铁调素(Hepcidin)是铁代谢的主要调节因子之一,它通过促进铁转运蛋白(ferroportin,FPN)的降解调控铁的吸收与释放,从而维持体内铁代谢的平衡[3]。铁调素的表达水平受到多种因素的影响,包括炎症反应和铁储存水平[4]。除此之外,Smad 信号通路也是参与铁调素表达调控的重要途径之一,Smad7 缺乏将导致铁调素表达上调[5]。铁调节蛋白(iron regulatory protein,IRP)和铁响应元件(iron-responsive element,IRE)系统则在细胞水平上调控铁代谢。IRP 通过与 IRE 的结合,调节与铁代谢相关的 mRNA 的稳定性及其翻译过程,进而影响细胞内铁的储存和利用[6]。

Nrf2 作为一种关键转录因子,在调节细胞抗氧化应激反应和铁代谢中发挥了重要作用。近年来,越来越多的研究揭示了 Nrf2 在不同病理状态下对铁代谢的调控机制。例如,四甲基吡嗪可通过 Nrf2/ARE 通路调节铁代谢,从而抑制铁死亡并修复脊髓损伤[1];Nrf2 在铁过载条件刺激下激活有助于降低细胞内铁水平,从而抑制破骨细胞的分化和铁死亡[2]。

铁代谢的调控过程涉及多个关键分子,这些调控分子在维持铁代谢的平衡和防止铁过载介导的氧化损伤中发挥着重要作用。

1.2 铁代谢中的铁自噬与铁死亡

铁自噬是一种细胞选择性自噬,对维持细胞铁稳态至关重要,可通过调节铁代谢影响机体生理和病理过程。铁自噬通过自噬途径降解铁蛋白,从而释放游离铁进入细胞内游离铁池,这对

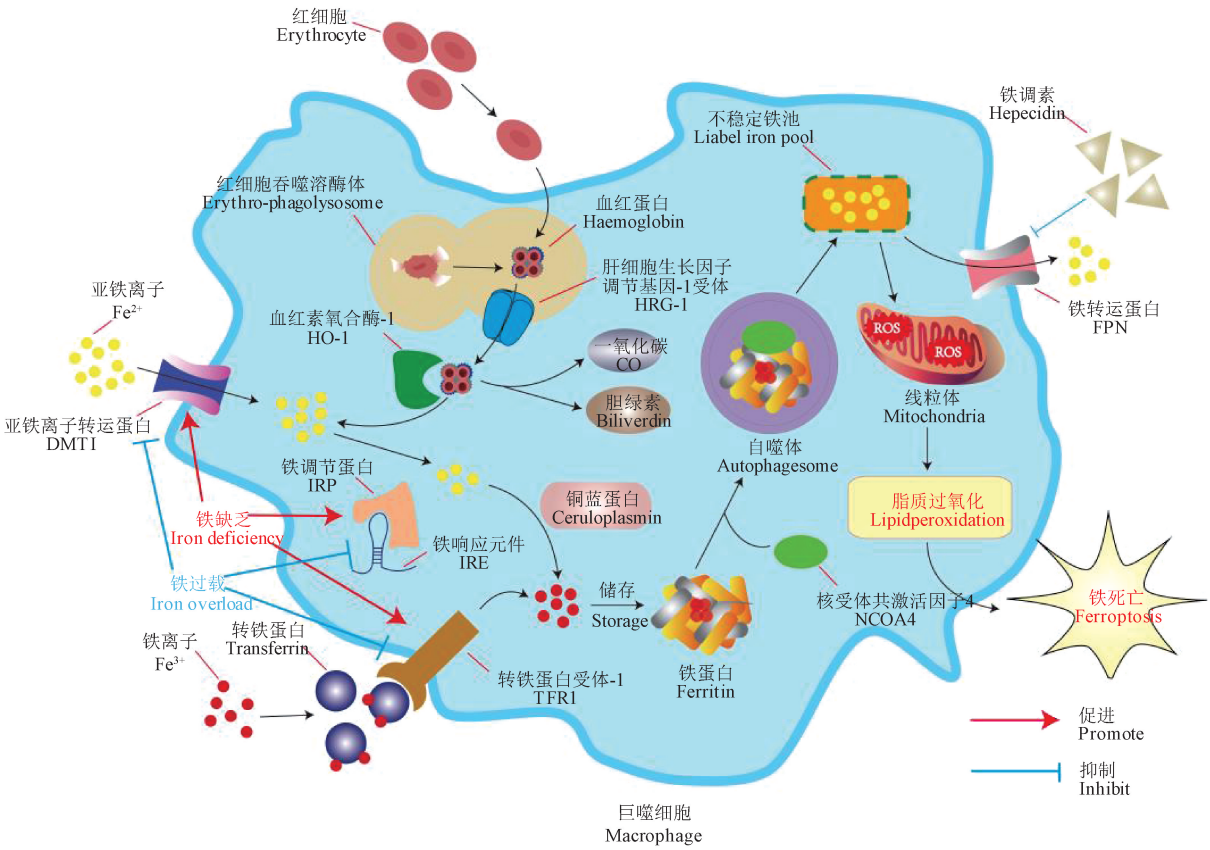

图 1　巨噬细胞铁代谢及其调控

Figure 1　Macrophage iron metabolism and its regulation

于细胞的铁代谢和氧化应激极为重要[7,8]。核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)是铁蛋白选择性自噬受体,它通过结合铁蛋白靶向运输至自噬体,从而参与介导细胞铁自噬。经研究发现,NCOA4 缺失将导致细胞内铁蛋白堆积和铁水平的降低,从而影响细胞的正常生理功能[8,9]。因此,NCOA4 的正常表达对于维持细胞铁自噬具有重要意义。

目前已有研究表明,细胞铁自噬在多种疾病中扮演重要角色,尤其是在神经退行性疾病、癌症和心血管疾病等方面。例如,铁过载通过抑制自噬调控关键因子 IGF2 和 ZFP27 来减少 LC3 诱导的自噬,从而加剧帕金森病的进展[10]。此外,神经胶质细胞在维持铁稳态中也起到关键作用。当其发生调节功能障碍时,将会导致细胞铁沉积并增强铁诱导的神经元变性[11]。在癌症研究中,铁代谢失调是一种普遍现象。由于癌细胞对铁的需求量远高于正常细胞,铁自噬可以通过调节细胞内铁的可用性来影响癌细胞的增殖和存活[12]。在心血管疾病研究中,铁自噬与氧化应激、线粒体功能障碍和铁死亡等过程共同参与促进心力衰竭的发展[13]。

铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡方式,这一概念由 DIXON 等[14]于 2012 年首次提出。铁死亡本质上是由脂质过氧化驱动,其核心特征为铁依赖性的膜脂质过氧化。铁死亡的发生涉及多种细胞代谢途径,包括氧化还原稳态、铁代谢以及氨基酸、脂质和糖类的代谢[15,16]。铁死亡的调控机制极其复杂,涉及多种细胞器和代谢途径,线粒体、内质网和过氧化物酶体等细胞器均参与了铁死亡的敏感性调节[17]。

铁自噬和铁死亡在以上多种疾病中的研究受到了广泛关注,其中铁自噬通常起到促进铁死亡发生发展的作用。例如,在非酒精性脂肪性肝炎中,铁过载通过铁自噬加剧了铁死亡,从而加重了肝脏的炎症和纤维化[18]。因此,通过抑制铁自噬途径可能有助于减轻细胞的铁死亡损伤。深入研究铁自噬参与铁死亡发生发展的机制,这

不仅有助于我们理解铁死亡的具体机制,还将为相关疾病的治疗提供新的靶点和策略。

1.3 巨噬细胞亚群的铁代谢异质性

巨噬细胞的异质性极强,其表型和功能受到免疫微环境的调节[19]。巨噬细胞在不同微环境刺激下可极化为两种表型,即 M1 型(经典激活型)和 M2 型(替代激活型),分别具有促炎和抗炎的功能。这两种巨噬细胞亚群在铁代谢中也表现出显著的异质性,这种异质性在多种病理状态下具有重要意义。其中,M1 型巨噬细胞倾向于铁滞留,这与其在炎症环境中的功能紧密相关[20]。这种铁的过量积累可能导致细胞内铁过载,从而进一步促进炎症反应的持续和加剧。然而,M2 型巨噬细胞则倾向于铁释放[21]。M2 型巨噬细胞通过调节铁的代谢来促进骨髓间充质干细胞的增殖和分化,从而促进骨组织的修复与再生,但这同时也有助于肿瘤细胞的生长和免疫逃逸[22,23]。

2 AKI 中的巨噬细胞作用

2.1 AKI 的主要病理机制

当前 AKI 的发病机制尚未完全阐明,其涉及多种复杂的生理过程和细胞反应,其中缺血再灌注损伤和肾毒性是 AKI 的主要诱因。在缺血再灌注过程中,肾脏血流的中断和恢复会导致氧化应激、炎症反应和细胞死亡等一系列病理生理变化。这些变化不仅会导致急性肾损伤,还可能引发慢性肾病的进展[24,25]。肾毒性则主要与药物的使用有关,药物通过多种机制导致肾毒性,包括肾小管的损伤和坏死、药物晶体或代谢物引起的小管阻塞以及药物诱导的间质性肾炎等[26]。缺血再灌注损伤和肾毒性均能通过诱导肾小管损伤来加剧肾脏损伤。

在 AKI 的病理机制中,炎症微环境与氧化应激之间的恶性循环是其重要特征之一。AKI 中氧化应激的增加会导致炎症反应的加剧,而炎症反应又能进一步促进氧化应激的产生,从而在这两者之间形成一个恶性循环[27]。氧化应激是指由于 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)过量产生以及抗氧化系统的不足而导致的细胞损伤。在 AKI 中,氧化应激不仅直接损伤肾小管上皮细胞,还可以通过激活炎症信号通路,进一步促进炎症细胞的浸润和促炎因子的释放[28]。这些促炎因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素(如 IL-6、IL-1β)等,它们通过多种途径加剧氧化应激的程度[29]。另一方面,炎症反应也通过多种机制促进氧化应激的产生。例如,炎症细胞所释放的酶类(如 NADPH 氧化酶)会促进 ROS 的生成,而炎症因子则会抑制抗氧化酶的活性,从而进一步加剧氧化应激[30]。此外,炎症反应还可导致线粒体功能障碍,从而通过增加 ROS 的产生来加剧细胞损伤[31]。

2.2 巨噬细胞在 AKI 中的双重角色

在 AKI 的进展过程中,巨噬细胞扮演了双重角色,发挥了促炎和抗炎两方面作用。在 AKI 的早期阶段,M1 型巨噬细胞占据主导地位,它们主要通过分泌促炎因子来加剧炎症反应,从而加剧组织损伤[32]。然而,随着 AKI 的进一步发展,巨噬细胞逐渐转变为 M2 型,它们则通过分泌抗炎因子和修复因子来促进组织修复和再生[33,34]。在临床研究领域,调节巨噬细胞的极化状态被视为 AKI 的一种潜在治疗策略。例如,通过抑制 M1 型巨噬细胞的活性或促进 M2 型巨噬细胞的极化,可以有效减轻 AKI 的严重程度并促进肾功能的恢复[35]。因此,深入研究巨噬细胞在 AKI 中的作用机制,不仅有助于我们理解 AKI 的病理生理过程,还能为研发新的治疗策略提供重要理论基础。

3 巨噬细胞铁代谢异常驱动 AKI 的机制

3.1 铁过载与氧化损伤

铁过载会引起体内游离铁的过度积累,而这些游离铁通过芬顿反应生成大量具有高度氧化性的羟基自由基(·OH)。这些自由基能够对细胞膜、蛋白质和 DNA 造成氧化损伤,进而加剧肾小管的氧化应激反应[36,37]。氧化应激在 AKI 中扮演着关键病理角色,而游离铁的大量积累则会进一步加剧这一病理过程[38]。此外,铁过载亦能通过多种机制诱导铁死亡。近年研究表明,铁死亡可以通过铁过载和脂质过氧化导致肾小管上皮细胞损伤,这一过程与 AKI 的进展密切相关[39]。

3.2　铁代谢失衡与免疫调控

巨噬细胞在铁代谢中具有重要作用,它们能够通过吞噬和降解红细胞来回收游离铁,并通过铁调素和铁转运蛋白的调控来维持体内铁稳态[40]。在 AKI 中,巨噬细胞的铁代谢失衡可能会引起铁过载或铁缺乏,从而影响其生理功能和免疫调节能力[41]。研究表明,铁过载可以促进巨噬细胞向 M1 型极化,而铁缺乏则可能促进 M2 型极化[42]。这种极化状态的改变会影响巨噬细胞在 AKI 中的功能表现,进而影响疾病的进程。此外,铁过载还可以通过促进 ROS 的产生,进一步激活 NLRP3 炎性小体,从而引发炎症反应和细胞损伤[43]。

3.3　肾脏巨噬细胞与铁的再分布

肾髓质是一个氧气供应相对较低的区域,这种缺氧环境对巨噬细胞的铁代谢产生了显著影响。研究显示,巨噬细胞在缺氧条件下会发生铁代谢的适应性变化,以确保其生理功能和生存能力得以维持。在缺氧状况下,巨噬细胞通过调节铁的吸收、储存和释放过程来适应环境的变化[44]。此外,巨噬细胞的铁代谢调节还涉及铁调素和铁转运蛋白的相互作用。铁调素通过调节铁转运蛋白的表达来控制铁的再吸收和释放,从而在缺氧条件下维持肾脏和全身的铁稳态[45]。研究还发现,缺氧会导致巨噬细胞内铁硫簇的破坏,从而影响其功能。铁硫簇作为众多酶的活性辅因子,其损坏将会引发代谢失衡和免疫功能的变化。为了适应这种变化,巨噬细胞会重新平衡其铁代谢过程[46]。综上所述,肾髓质缺氧环境下巨噬细胞的铁代谢适应性变化是一个复杂过程,它涉及多种信号通路和代谢调节机制。这些变化不仅影响巨噬细胞的功能和极化状态,还对肾脏的疾病进程产生深远的影响[47]。

4　靶向铁代谢的治疗策略

4.1　调控铁代谢的潜在靶点

铁调素是调节体内铁代谢的核心因子,其主要通过调控铁输出蛋白的表达来控制铁的吸收、储存和分布,铁调素水平的升高会导致铁吸收减少。因此,铁调素抑制剂和激动剂的开发成为治疗铁代谢相关疾病的重要策略[48]。在治疗炎症性贫血的过程中,铁调素抑制剂通过降低铁调素的表达来促进铁的释放与吸收,进而改善贫血症状。近年来,多种天然和化学合成物被发现具有在炎症期间抑制铁调素表达的潜力,部分药物已进入临床试验阶段[48](见表 1)。

铁螯合剂在临床上具有重要应用,它常被用于治疗铁过载相关疾病。临床上常用的铁螯合剂主要包括注射类和口服类药物(见表 2),其中去铁胺作为一种经典铁螯合剂,能够通过与铁结合来降低体内的铁含量,进而减少氧化应激的产生[49]。在去铁胺治疗过程中,抗氧化剂的联合应用也展现出其潜在益处。通过清除自由基,抗氧化剂能够减轻细胞的氧化应激损伤。例如,维生

表 1　靶向抑制铁调素表达药物

Table 1　Hepcidin-targeting inhibitors

药物分类 Pharmacologic classification	药物名称 Drug name	药物试验阶段 Drug testing stages
铁调素结合蛋白 Ferroportin	PRS-080 抗钙蛋白 Anticalin PRS-080	临床Ⅰ期阶段(已完成) Phase Ⅰ (completed)
抗铁调素抗体 Anti-hepcidin antibody	12B9m 单克隆抗体 12B9m monoclonal antibody	体内试验阶段 *In vivo* phase
抗铁调素抗体 Anti-hepcidin antibody	LY2787106 单克隆抗体 LY2787106 monoclonal antibody	临床Ⅰ期阶段(已完成) Phase Ⅰ (completed)
与铁调素交互作用小分子 Hepcidin-interacting small molecule	二磷酸鸟苷 GDP	体内试验阶段 *In vivo* phase
抗铁调素 L-核酸 Anti-hepcidin L-nucleic acid	NOX-H94 镜像寡核苷酸 NOX-H94 mirror-image oligonucleotide	临床Ⅱb 阶段(已完成) Phase Ⅱb (completed)

素 C 作为一种常见的抗氧化剂,能够与去铁胺协同作用,提升其抗氧化效果[50]。这种联合应用不仅可以提高治疗的有效性,还能减少去铁胺的潜在副作用。

4.2 巨噬细胞特异性干预手段

近年来,纳米技术在药物递送领域取得了显著的进展,特别是在靶向递送系统的开发方面。目前已研发出多种靶向巨噬细胞的纳米载体技术(见表 3),其凭借卓越的生物相容性、可调控的药物释放特性以及增强的靶向能力,已经成为递送铁调节药物至肾脏巨噬细胞的理想选择[51]。肾脏巨噬细胞在慢性肾病中发挥着关键作用,其铁代谢的失调与肾纤维化的加剧密切相关。利用纳米载体递送铁调节药物,能够有效调节巨噬

表 2 临床常用铁螯合剂

Table 2 Clinically established iron chelators

药物名称 Drug name	给药方式 Route of administration	适应证 Indications	作用机制 Mechanism of action
去铁胺(DFO) Deferoxamine(DFO)	皮下/静脉注射 Subcutaneous/ Intravenous	输血性铁过载 Transfusion-related iron overload	结合游离铁形成铁胺,经肾排泄 It chelates free iron to form ferrioxamine, which is then excreted by the kidneys
地拉罗司(DFX) Deferasirox(DFX)	口服 Oral	输血性/非输血性铁过载 Transfusion-related iron overload/Non-transfusion-dependent iron overload	三齿螯合剂,结合铁后经肾排泄 A tridentate chelator that binds to iron and is excreted by the kidneys
去铁酮(DFP) Deferiprone(DFP)	口服 Oral	地中海贫血 Thalassemia	结合铁形成中性复合物,经尿排泄 It binds to iron to form a neutral complex that is excreted in urine
新型复方制剂 (DFP-DFO 盐) New compound preparation (DFP-DFO salt)	口服 Oral	难治性铁过载 Refractory iron overload	DFP 和 DFO 的优化盐形式,双机制螯合 Optimized salt form of DFP and DFO for dual-mechanism chelation

表 3 靶向巨噬细胞的纳米载体技术

Table 3 Macrophage-Targeting Nanocarrier Technology

纳米载体类型 Nanocarrier type	靶向策略 Targeting strategy	负载药物/功能 Loaded drug/Functionality	作用机制 Mechanism of action	疾病模型 Disease model
脂质体(CD163 修饰) Liposome (CD163 modification)	抗 CD163 抗体主动靶向 Active targeting via Anti-CD163 antibody	铁转运蛋白激动剂、铁螯合剂 FPN agonist, iron chelator	结合巨噬细胞表面 CD163 受体 Targeting via binding to the CD163 receptor on the macrophage surface	急性肾损伤 AKI
金纳米粒 (TfR1 配体) Gold nanoparticle (TfR1 ligand)	转铁蛋白受体配体 Transferrin receptor ligand targeting	小干扰 RNA 沉默转铁蛋白受体 1 TfR1-silencing siRNA	TfR1 介导内吞 TfR1-mediated endocytosis	肾纤维化 Renal fibrosis
聚合物纳米粒 (甘露糖修饰) Polymeric nanoparticle (mannose modification)	甘露糖受体靶向 Mannose receptor targeting	铁调素抑制剂 Hepcidin inhibitor	巨噬细胞高表达甘露糖受体 Utilizing high expression of the mannose receptor on macrophages	炎症性贫血 Anemia of inflammation
铁氧化物纳米粒 (磁性靶向) Iron oxide nanoparticle (magnetic targeting)	外磁场引导+被动靶向 External magnetic field guidance combined with passive targeting	铁死亡抑制剂 Ferroptosis inhibitor	巨噬细胞吞噬磁性颗粒 Macrophage phagocytosis of magnetic particles	脓毒症 AKI Sepsis-associated acute kidney injury
外泌体(M2 巨噬细胞源) Exosome (M2 macrophage-derived)	天然靶向损伤部位 Natural homing to diseased sites	核受体共激活因子 4 小干扰 RNA NCOA4 siRNA	模拟天然归巢能力 Mimicking natural homing capability	AKI 修复 AKI recovery

细胞内铁含量,从而减轻氧化应激和炎症反应,最终缓解肾脏纤维化的进展[51]。铁氧化物纳米颗粒因其独特的磁性和卓越的生物相容性,常被用作药物递送的载体。这些纳米颗粒能够通过巨噬细胞的吞噬作用进入细胞,并在细胞内释放铁离子,进而调节巨噬细胞的功能状态[52]。此外,纳米载体的表面修饰和功能化是提高其靶向性的重要策略。例如,通过在纳米载体表面添加特定的抗体或配体,可以显著提高其在细胞中的摄取效率[53]。

5　总结与展望

近年来,巨噬细胞铁代谢在急性肾损伤中的作用引起了广泛关注。首先,巨噬细胞通过转铁蛋白受体、铁蛋白和铁转运蛋白等多种关键分子精密调控铁的吸收、储存与释放过程,从而维持细胞内铁稳态并影响其极化表型。其次,在 AKI 的进展过程中,巨噬细胞可以通过清除坏死细胞、分泌促炎因子及调节微环境,参与肾脏组织损伤与修复的双向调控。值得注意的是,铁代谢异常则会打破这一平衡:铁过载通过促进芬顿反应加剧了 ROS 的累积,进而诱导了脂质过氧化和铁死亡。同时它激活了 NLPR3 炎性小体,放大了肾脏的炎症反应。而铁缺乏则可能限制巨噬细胞的免疫调节能力,延缓组织的修复进程。针对这些机制,靶向铁代谢的治疗策略逐步涌现,如铁螯合剂、铁死亡抑制剂以及调控铁代谢相关蛋白的小分子药物,同时纳米载体技术也为铁调节药物的靶向递送提供了新思路。未来研究还需要综合运用多组学技术、单细胞测序以及类器官模型等多种方法,以期更精准地解析巨噬细胞铁代谢在 AKI 中的多维作用,最终推动靶向铁代谢治疗策略的临床转化。

参考文献:

[1] TAO J, ZHOU J, ZHU H, et al. Tetramethylpyrazine inhibits ferroptosis in spinal cord injury by regulating iron metabolism through the NRF2/ARE pathway [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1503064.

[2] ZHANG J, ZHANG L, YAO G, et al. NRF2 is essential for iron-overload stimulated osteoclast differentiation through regulation of redox and iron homeostasis [J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(6): 3305-3321.

[3] WOJCIECHOWSKA M, WISNIEWSKI O W, KOLODZIEJSKI P, et al. Role of hepcidin in physiology and pathophysiology. Emerging experimental and clinical evidence [J]. J Physiol Pharmacol, 2021, 72(1): 23-33.

[4] GHOTI H, FIBACH E, WESTERMAN M, et al. Increased serum hepcidin levels during treatment with deferasirox in iron-overloaded patients with myelodysplastic syndrome [J]. Br J Haematol, 2011, 153(1): 118-120.

[5] AN P, WANG H, WU Q, et al. Smad7 deficiency decreases iron and haemoglobin through hepcidin up-regulation by multilayer compensatory mechanisms [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(6): 3035-3044.

[6] HENTZE M W, MUCKENTHALER M U, GALY B, et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism [J]. Cell, 2010, 142(1): 24-38.

[7] GAO M, MONIAN P, PAN Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1021-1032.

[8] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1425-1428.

[9] LIU J, LIU Y, WANG Y, et al. TMEM164 is a new determinant of autophagy-dependent ferroptosis [J]. Autophagy, 2023, 19(3): 945-956.

[10] WANG Y, WEN Q, CHEN R, et al. Iron-inhibited autophagy *via* transcription factor ZFP27 in Parkinson's disease [J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(22): 3614-3627.

[11] XU H, WANG Y, SONG N, et al. New progress on the role of *Glia* in iron metabolism and iron-induced degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 455.

[12] MORALES M, XUE X. Targeting iron metabolism in cancer therapy [J]. Theranostics, 2021, 11(17): 8412-8429.

[13] TAM E, RENO C, NGUYEN K, et al. Importance of autophagy in mediating cellular responses to iron overload in cardiomyocytes [J]. Rev Cardiovasc Med, 2022, 23(5): 167.

[14] 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.

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

[16] STOCKWELL B R, JIANG X, GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(6): 478-490.

[17] DIXON S J, OLZMANN J A. The cell biology of ferroptosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424-442.

[18] HONMA K, KIRIHARA S, NAKAYAMA H, et al.

Selective autophagy associated with iron overload aggravates non-alcoholic steatohepatitis *via* ferroptosis [J]. Exp Biol Med, 2023, 248(13): 1112-1123.

[19] 巴林超, 李威, 范正军, 等. 巨噬细胞铁代谢及铁死亡的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(8): 743-747.
BALIN C, LI W, FAN Z J, et al. Progress on iron metabolism and ferroptosis in macrophages [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2024, 40(8): 743-747.

[20] MA H, SHU Q, LI D, et al. Accumulation of intracellular ferrous iron in inflammatory-activated macrophages [J]. Biol Trace Elem Res, 2023, 201(5): 2303-2310.

[21] WINN N C, VOLK K M, HASTY A H. Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage "ferrostat" [J]. JCI Insight, 2020, 5(2): e132964.

[22] PING J, ZHOU C, DONG Y, et al. Modulating immune microenvironment during bone repair using biomaterials: Focusing on the role of macrophages [J]. Mol Immunol, 2021, 138: 110-120.

[23] SUN J L, ZHANG N P, XU R C, et al. Tumor cell-imposed iron restriction drives immunosuppressive polarization of tumor-associated macrophages [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 347.

[24] GUILPIN A, MAGNIN M, AIGLE A, et al. Temporary bilateral clamping of renal arteries induces ischemia-reperfusion: a new pig model of acute kidney injury using total intravenous anesthesia [J]. Physiol Rep, 2025, 13(3): e70203.

[25] LI C, YU Y, ZHU S, et al. The emerging role of regulated cell death in ischemia and reperfusion-induced acute kidney injury: current evidence and future perspectives [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 216.

[26] KWIATKOWSKA E, DOMAŃSKI L, DZIEDZIEJKO V, et al. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 6109.

[27] NISHIDA K, WATANABE H, MURATA R, et al. Recombinant long-acting thioredoxin ameliorates AKI to CKD transition *via* modulating renal oxidative stress and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5600.

[28] MURO P, ZHANG L, LI S, et al. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease [J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1390351.

[29] VERMA S, SINGH P, KHURANA S, et al. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies [J]. Kidney Res Clin Pract, 2021, 40(2): 183-193.

[30] DING B Y, XIE C N, XIE J Y, et al. Knockdown of NADPH oxidase 4 reduces mitochondrial oxidative stress and neuronal pyroptosis following intracerebral hemorrhage [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(8): 1734-1742.

[31] JASSIM A H, INMAN D M, MITCHELL C H. Crosstalk between dysfunctional mitochondria and inflammation in glaucomatous neurodegeneration [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 699623.

[32] LEE K, JANG H R, RABB H. Lymphocytes and innate immune cells in acute kidney injury and repair [J]. Nat Rev Nephrol, 2024, 20(12): 789-805.

[33] LI G, YANG H, ZHANG D, et al. The role of macrophages in fibrosis of chronic kidney disease [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117079.

[34] LI J, YAN X, WU Z, et al. Role of miRNAs in macrophage-mediated kidney injury [J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(12): 3397-3410.

[35] ISLAMUDDIN M, QIN X. Renal macrophages and NLRP3 inflammasomes in kidney diseases and therapeutics [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 229.

[36] TRUJILLO-ALONSO V, PRATT E C, ZONG H, et al. FDA-approved ferumoxytol displays anti-leukaemia efficacy against cells with low ferroportin levels [J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(6): 616-622.

[37] MACKMAN N, ANTONIAK S. Tissue factor and oxidative stress [J]. Blood, 2018, 131(19): 2094-2095.

[38] HU J B, LI S J, KANG X Q, et al. CD44-targeted hyaluronic acid-curcumin prodrug protects renal tubular epithelial cell survival from oxidative stress damage [J]. Carbohydr Polym, 2018, 193: 268-280.

[39] YU Y, ZHANG L, ZHANG D, et al. The role of ferroptosis in acute kidney injury: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(2): 759-784.

[40] COMITÀ S, FALCO P, MEZZANOTTE M, et al. Lack of hfe and TfR2 in macrophages impairs iron metabolism in the spleen and the bone marrow [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9142.

[41] XIE T, YAO L, LI X. Advance in iron metabolism, oxidative stress and cellular dysfunction in experimental and human kidney diseases [J]. Antioxidants, 2024, 13(6): 659.

[42] JIANG Q, WAN R, JIANG J, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis: Metabolism, function, and diseases [J]. Chin Med J, 2025, 138(5): 509-522.

[43] 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.

[44] SUZUKI N, IWAMURA Y, KATO K, et al. Crosstalk between oxygen signaling and iron metabolism in renal interstitial fibroblasts [J]. J Clin Biochem Nutr, 2024, 74

(3): 179-184.

[45] MOHAMMAD G, MATAKIDOU A, ROBBINS P A, et al. The kidney hepcidin/ferroportin axis controls iron reabsorption and determines the magnitude of kidney and systemic iron overload [J]. Kidney Int, 2021, 100(3): 559-569.

[46] LIU X, SHI B, SUO R, et al. Itaconate regulates macrophage function through stressful iron-sulfur cluster disrupting and iron metabolism rebalancing [J]. FASEB J, 2021, 35(10): e21936.

[47] MATSUOKA T, ABE M, KOBAYASHI H. Iron metabolism and inflammatory mediators in patients with renal dysfunction [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3745.

[48] SAGAR P, ANGMO S, SANDHIR R, et al. Effect of hepcidin antagonists on *Anemia* during inflammatory disorders [J]. Pharmacol Ther, 2021, 226: 107877.

[49] ENTEZARI S, HAGHI S M, NOROUZKHANI N, et al. Iron chelators in treatment of iron overload [J]. J Toxicol, 2022, 2022: 4911205.

[50] TIMOSHNIKOV V A, KOBZEVA T V, POLYAKOV N E, et al. Redox interactions of vitamin C and iron: inhibition of the pro-oxidant activity by deferiprone [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3967.

[51] PATINO E, BHATIA D, VANCE S Z, et al. Iron therapy mitigates chronic kidney disease progression by regulating intracellular iron status of kidney macrophages [J]. JCI Insight, 2023, 8(1): e159235.

[52] WU C, ZHANG G, WANG Z, et al. Macrophage-mediated delivery of Fe(3)O(4)-nanoparticles: a generalized strategy to deliver iron to tumor microenvironment [J]. Curr Drug Deliv, 2022, 19(9): 928-939.

[53] LUKS V L, MANDL H, DIRITO J, et al. Surface conjugation of antibodies improves nanoparticle uptake in bronchial epithelial cells [J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0266218.

〔收稿日期〕2025-04-07

编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R　　**国际刊号** ISSN 1671-7856　　**邮局代号** 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(半月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R 等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址:http://zgsydw.cnjournals.com

期待您的来稿!