

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.09.022

## 程序性细胞死亡在肾缺血再灌注损伤中的研究进展\*

张秋雯 综述, 李莹<sup>△</sup> 审校

广西壮族自治区钦州市第一人民医院病理科, 广西钦州 535000

**摘要:**肾缺血再灌注损伤(RIRI)是肾移植、肾部分切除等手术常见并发症,可诱发急性肾损伤与慢性肾脏病,目前临床缺乏特异性防治手段。程序性细胞死亡(PCD)作为一种受基因精密调控的细胞死亡模式,近年来被证实深度参与 RIRI 的病理进程。该文从分子机制、信号通路与细胞交互角度,系统综述了凋亡、坏死性凋亡、铁死亡、焦亡、泛凋亡、铜死亡、双硫死亡与中性粒细胞胞外捕网形成等 PCD 在 RIRI 中的激活途径、关键分子及其在肾组织损伤中的作用。该文进一步指出当前该领域存在的问题,包括不同 PCD 方式间的交叉机制尚未被系统解析,铜死亡、双硫死亡等新型死亡方式在 RIRI 中研究薄弱,靶向 PCD 的干预策略缺乏肾脏特异性与临床转化路径。未来研究应聚焦于构建 RIRI 中 PCD 的多维调控图谱,开发肾脏靶向的 PCD 干预,并探索其在临床肾保护中的转化价值,为 RIRI 的精准防治提供新思路。

**关键词:**程序性细胞死亡; 细胞焦亡; 泛凋亡; 双硫死亡; 肾缺血再灌注损伤

**中图法分类号:**R322.6+1;R361+.3

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2026)09-1284-06

## Research progress of programmed cell death in renal ischemia-reperfusion injury\*

ZHANG Qiurwen, LI Ying<sup>△</sup>

Department of Pathology, the First People's Hospital of Qinzhou City, Qinzhou, Guangxi 535000, China

**Abstract:** Renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) is a common complication in surgeries such as kidney transplantation and partial nephrectomy, which can lead to acute kidney injury and chronic kidney disease. Currently, there are no specific prevention and treatment methods for this condition. Programmed cell death (PCD) is a cell death mode precisely regulated by genes and has been confirmed to deeply participate in the pathological process of RIRI. This article systematically reviews the activation pathways, key molecules and their roles in renal tissue injury of PCD such as apoptosis, necroptosis, ferroptosis, pyroptosis, pan-apoptosis, copper death, disulfide death and neutrophil extracellular trap formation in RIRI from the perspectives of molecular mechanisms, signaling pathways and cell interactions. The article also points out the existing problems in this field, including the lack of systematic analysis of the cross-mechanisms among different PCD forms, the weak research on novel death modes such as copper death and disulfide death in RIRI, and the lack of kidney-specific and clinical translation strategies for targeted PCD intervention. Future research should focus on constructing a multi-dimensional regulatory map of PCD in RIRI, developing kidney-targeted PCD intervention and exploring its translational value in clinical renal protection, providing new ideas for the precise prevention and treatment of RIRI.

**Key words:** programmed cell death; pyroptosis; pan-apoptosis; disulfide death; renal ischemia-reperfusion injury

肾缺血再灌注损伤(RIRI)在临床上常见于肾移植、肾动脉重建术及部分肾切除术等操作,其易感性主要源于近端肾小管上皮细胞的高代谢需求,这些细胞在 RIRI 条件下易发生死亡,进而导致移植物功能延迟恢复、急性排斥反应、急性肾损伤、慢性肾脏病及肾脏纤维化等一系列并发症<sup>[1]</sup>。因此,深入研究 RIRI 的防治策略具有重要临床意义。程序性细胞死亡(PCD)是受基因调控的细胞死亡过程,旨在维持细胞微环境的稳态。不同类型的 PCD 之间存在复杂的信

号传导和相互作用。PCD 涉及的特定死亡机制对 RIRI 的病理、生理过程和治疗干预效果具有显著影响<sup>[2]</sup>。本综述旨在阐明 RIRI 中的细胞死亡机制,为改善其诊疗策略提供新的治疗靶点和预后预测依据。

## 1 凋 亡

细胞凋亡表现为细胞体积缩小、染色质固缩、核碎裂、细胞器聚集、线粒体膜电位降低、磷脂酰丝氨酸外翻、胞膜凸起后脱落形成凋亡小体,以及 DNA 和蛋白质的有序降解。根据调控机制的差异,细胞凋亡途

\* 基金项目:广西壮族自治区临床重点专科建设项目(2022021);广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-N20231831)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:13925859753@163.com。

引用格式:张秋雯,李莹.程序性细胞死亡在肾缺血再灌注损伤中的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(9):1284-1289.

径可分为内源性途径和外源性途径<sup>[3-4]</sup>。内源性细胞凋亡是通过线粒体膜上的 B 细胞淋巴瘤(Bcl)-2 蛋白家族检测内部刺激(如 DNA 损伤、内质网应激、缺氧)介导的,而外源性细胞凋亡通路涉及细胞膜表面死亡受体<sup>[5-6]</sup>。

细胞凋亡是 RIRI 研究中核心的 PCD 模式<sup>[7]</sup>。肾小管上皮细胞作为 RIRI 的主要靶细胞,其凋亡状态与肾小管再生、结构完整性及重吸收功能密切相关<sup>[7]</sup>。有研究表明,RIRI 再灌注期,细胞凋亡相关指标活性氧(ROS)、细胞色素 C、Caspase-3 水平升高,抑制细胞凋亡,缓解 RIRI<sup>[8]</sup>。微小 RNA(miRNA)是调控基因表达复杂网络中不可或缺的组成部分。大量研究表明,由 miRNA 调节的细胞凋亡是 RIRI 病理发展的核心<sup>[9]</sup>。在 RIRI 过程中,miR-6918-5p 表达下调可通过靶向甲基化 CpG 结合域蛋白 2(MBD2)抑制细胞凋亡,从而发挥肾脏保护效应<sup>[10]</sup>。与之相反,miR-106b-5p 则通过抑制转录因子 4(TCF4)活性,促进细胞凋亡,进而加剧 RIRI<sup>[11]</sup>。此外,RIRI 过程中 miR-211 表达下调能够特异性靶向并上调转化生长因子- $\beta$  受体 2(TGFR2),进而激活 TGFR2/转化生长因子- $\beta$ /SMAD 家族成员 3(SMAD3)信号通路,诱导细胞凋亡,加重肾组织损伤<sup>[12]</sup>。值得注意的是,已有研究证实,在肾包膜下注射人脐带间充质干细胞来源的外泌体可通过调节 Bcl-2 相关 X 蛋白/Bcl-2 依赖性凋亡通路,改善肾功能,并缓解急性肾损伤及慢性间质纤维化<sup>[13]</sup>。基于其抗氧化、免疫调节与抗凋亡特性,间充质干细胞疗法已成为治疗 RIRI 的一种创新策略<sup>[14]</sup>。然而,其确切的肾脏保护作用机制仍有待深入阐释。

## 2 坏死性凋亡

坏死性凋亡又称程序性坏死,是细胞凋亡通路受抑制时的替代性细胞死亡模式。坏死性凋亡具有坏死细胞的形态学特征,并受到受体相互作用蛋白(RIP)1、RIP3 和混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的精密调控<sup>[14-16]</sup>。细胞受到特定刺激后,死亡受体与其配体结合,招募衔接蛋白,进而激活 RIP1,促进 RIP3 的磷酸化及活化。活化的 RIP3 进一步磷酸化 MLKL,使其易位至胞膜,胞内物质释放,引起坏死性凋亡。

坏死性凋亡在 RIRI 的病理生理过程中发挥关键作用。RIRI 能够诱导坏死性凋亡相关标志物的表达上调<sup>[17]</sup>。缺氧/复氧损伤可诱导人肾小管上皮细胞中 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 等蛋白的表达上调<sup>[18]</sup>。此外,坏死性凋亡被认为与 RIRI 后肾间质纤维化的发生密切相关<sup>[19-20]</sup>。研究发现,通过基因敲除 RIPK3,能够减少肾小管上皮细胞的坏死性凋亡、炎症细胞的浸润并改善肾功能<sup>[21]</sup>。Necrostatin-1 作为一种选择性抑制剂,能够特异性抑制 RIPK1 的激酶活性。体外和体内试验结果均表明,预先使用 Necrostatin-1 可以有效改善 RIRI 后的坏死性凋亡,为 RIRI 的治疗提供了新的思路和潜在的干预靶点<sup>[18]</sup>。

## 3 铁死亡

铁死亡的发生依赖铁离子及 ROS。铁离子积累、

脂质过氧化是细胞铁死亡的重要特征<sup>[22-23]</sup>。在特定刺激下,细胞内铁离子水平升高,通过抑制脂质修复酶谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的活性,引发脂质过氧化反应,导致氧化脂质无法有效还原,进而影响线粒体能量代谢,最终诱导细胞铁死亡<sup>[23]</sup>。细胞对铁死亡的敏感性受到多种代谢与信号通路复杂网络的协同调控,其中关键节点包括氨基酸代谢<sup>[24]</sup>、铁代谢<sup>[25]</sup>及多不饱和脂肪酸代谢<sup>[26]</sup>,同时还涉及谷胱甘肽<sup>[27]</sup>等生物标志物合成过程。在病理机制层面,铁死亡已被证实参与多种疾病的发生与发展,涉及恶性肿瘤<sup>[28]</sup>、RIRI<sup>[29]</sup>等重要领域。

在 RIRI 小鼠模型中,肾脏组织内铁死亡相关基因表达上调,脂质过氧化水平升高<sup>[29]</sup>。研究采用体外氧气-葡萄糖-血清剥夺/恢复模型模拟 RIRI,发现葡萄糖剥夺/恢复是诱导细胞铁过载的关键诱因<sup>[30]</sup>。在 RIRI 的背景下,miRNA 通过促进或抑制细胞对铁死亡易感性加重或减缓 RIRI。研究表明,抑制 miR-208a-3p 可通过靶向降低 CUGBP Elav 样家族成员 2(CELF2)水平,进而减少 GPX4 和溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)蛋白水平,促进铁死亡,加剧肾功能损伤<sup>[31]</sup>。相反,过表达 miR-20a-5p 能够特异性抑制酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)表达,从而减轻铁死亡,改善 RIRI<sup>[32]</sup>。有研究进一步揭示了间充质干细胞来源的外泌体及其携带的铁死亡相关非编码 RNA 在 RIRI 中的病理意义<sup>[33]</sup>,不仅强化了外泌体在肾脏保护中的作用,也凸显了间充质干细胞衍生外泌体在促进肾脏修复中的治疗潜力。

## 4 焦 亡

焦亡是一种裂解性和炎症性的 PCD 形式,通常由炎症小体引发,涉及消皮素(GSDMD)的裂解、促炎性细胞因子白细胞介素(IL)-1、IL-18 的成熟与释放<sup>[34]</sup>。细胞焦亡的特征包括持续的细胞肿胀、膜孔形成、细胞破裂及促炎性细胞因子的释放,从而引发剧烈的炎症反应<sup>[34]</sup>。这一过程在生物体的众多病理、生理过程中起着关键作用。

近期研究强调了细胞焦亡与缺血再灌注损伤之间的密切关联,并揭示二者在疾病进展中存在着相互影响的协同作用。有研究表明,RIRI 模型中 GSDMD、IL-1、IL-18 水平升高<sup>[35]</sup>,进一步研究发现,细胞焦亡相关蛋白水平在 RIRI 6 h 后显著升高,并在 12 h 达到峰值,细胞焦亡程度与肾脏结构、功能的损伤密切相关<sup>[36]</sup>。进一步机制研究表明,GSDMD 在 RIRI 诱导的急性肾损伤转变中发挥重要作用,抑制 GSDMD 可缓解肾损伤进程<sup>[37]</sup>。有研究表明,抑制 miR-92a-3p 表达可通过血红素加氧酶(HO-1)靶向通路间接增强核呼吸因子 1(NRF1)表达,进而降低 NOD 样受体家族含 Pyrin 结构域蛋白(NLRP3)、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$  及 IL-18 水平,从而有效减轻细胞焦亡,在 RIRI 中发挥保护作用<sup>[38]</sup>。此外,ZHANG 等<sup>[39]</sup>研究发现,在 RIRI 中上调 miR-155-5p 表达能抑制 DEAD-box 解旋酶 3X 连锁(DDX3X)/NLRP3/caspase-1 通路,导致 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 在内的

焦亡相关蛋白表达下调,进而减少焦亡发生,提供肾脏保护。

## 5 泛凋亡

泛凋亡是一种由分子通路严格调控的 PCD。该过程在多种生理过程与病理状态下均发挥着关键作用。凋亡、焦亡和坏死性凋亡之间复杂的交互作用构成了细胞泛凋亡的分子基础<sup>[40]</sup>。

大量研究表明,细胞泛凋亡与 RIRI 发生的潜在机制相关。在 RIRI 大鼠模型中,靶向泛凋亡相关蛋白可发挥肾脏保护作用<sup>[41]</sup>。另有研究发现,特异性抑制 NLRP3 可减轻细胞泛凋亡,从而显著缓解 RIRI<sup>[42]</sup>。中性粒细胞作为外周血中主要的白细胞,其释放的胞外诱捕网(NETs)是一种特殊形式的程序性细胞死亡产物。研究表明,NETs 可加重 RIRI,该效应可能与其促进肾小管上皮细胞泛凋亡有关<sup>[43]</sup>。在大鼠游离皮瓣 RIRI 模型中,缺血再灌注损伤可激活内皮细胞泛凋亡,并伴随 Z-DNA 结合蛋白 1(ZBP1)表达上调。敲低 ZBP1 后,内皮细胞中泛凋亡的发生及其关键复合体 ZBP1-PANoptosome 的组装均受到抑制,证实 RIRI 通过激活 ZBP1 依赖性的泛凋亡信号通路诱导内皮细胞发生泛凋亡<sup>[44]</sup>。

## 6 铜死亡

铜死亡是一种由铜离子稳态失衡诱导的 PCD 方式。当细胞内铜离子水平异常升高时,可扰乱细胞膜完整性,诱导 ROS 生成,进而破坏关键细胞生物学功能<sup>[45]</sup>。铜死亡在细胞存活和稳态中起着关键作用,涉及氧化应激<sup>[45]</sup>、蛋白质酰化修饰和线粒体呼吸链铁硫簇的合成<sup>[46]</sup>等过程。

目前,针对细胞铜死亡在 RIRI 模型中的研究相对有限。现有研究表明,铜死亡相关基因与 RIRI 的发生发展密切相关,尤其体现在线粒体功能障碍和免疫反应方面<sup>[47]</sup>。此外,线粒体铜超载可以通过抑制丙酮酸脱氢酶活性促进 RIRI 诱导的肾脏纤维化<sup>[48]</sup>。RIRI 中的铜死亡仍然是一个相对未被充分探索的领域。未来的研究应深入探讨铜死亡相关基因在 RIRI 中的具体作用机制,以及如何通过调控铜离子稳态减轻 RIRI 诱导的肾损伤,深入理解这些机制有望为改善 RIRI 治疗策略提供新思路。

## 7 双硫死亡

双硫死亡是一种新型细胞死亡模式。通常,SLC7A11 可促进胱氨酸内流后还原为半胱氨酸,参与谷胱甘肽合成过程,从而拮抗氧化应激<sup>[49-53]</sup>。而在葡萄糖缺乏时,SLC7A11 持续高表达,胱氨酸摄取增加,但磷酸戊糖途径受抑制,谷胱甘肽合成受阻,胞内二硫化物异常蓄积<sup>[54]</sup>。二硫化物应激诱导二硫键交联,引起细胞骨架收缩,导致骨架与细胞质膜脱离,引起细胞发生双硫死亡。

目前,双硫死亡在缺血性疾病中的研究主要集中在心<sup>[54]</sup>、肺缺血再灌注损伤<sup>[55]</sup>,而在 RIRI 背景下,相关研究尚不充分。双硫死亡的发生机制与葡萄糖缺乏环境下的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)显著消耗及二硫键异常交联密切相关。RIRI 过程常

伴随葡萄糖供应不足,加之缺血再灌注期间 ROS 的大量产生,均可导致 NADPH 耗竭。因此,双硫死亡可能在 RIRI 中发挥重要作用,值得深入研究。

## 8 NETs 形成(NETosis)

NETosis 是一种存在于中性粒细胞中的 PCD 方式。中性粒细胞受到刺激后,可释放 NETs 以发挥生物学功能,此过程称为 NETosis<sup>[56]</sup>。NETosis 的发生依赖于 ROS 和钙离子等<sup>[57]</sup>。NETs 的生成涉及到细胞死亡、炎症和免疫反应等过程,使其具有矛盾性,既有保护作用,又可能是致病因素。

RIRI 期间氧气供应的突然增加会引发不可控的氧化应激反应,其中 ROS 的过度产生是 NETosis 发生的关键机制。有研究表明,RIRI 促进中性粒细胞释放 NETs,体外试验发现,NETs 具有促进细胞损伤的细胞毒性作用<sup>[58]</sup>。进一步研究显示,NETs 加重缺血再灌注损伤可能与其促进 PDC 有关<sup>[43,59]</sup>。同时,NETs 也与 RIRI 后远端器官损伤密切相关<sup>[59]</sup>。机制上,NETs 可能通过调节 Toll 样受体 4(TLR4)/受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)/FUN14 结构域包含蛋白 1(FUNDC1)所需的线粒体自噬加剧缺血再灌注损伤<sup>[60]</sup>。靶向 NETosis 的研究或可为临床提供新的治疗方案。

## 9 RIRI 中不同 PCD 方式的相互作用网络

研究证实,铁与铜的稳态存在相互作用。在肾脏再灌注后 6 h 内,金属离子过载会诱导肾细胞同时发生铜死亡和铁死亡。其中,铁过载通过促使 Fe(II)积累、抑制铁硫簇组装蛋白表达,进而减少铁硫簇蛋白的生成<sup>[61]</sup>。这一过程损害了铜死亡调控蛋白的结构完整性,显著增强了肾小管细胞对铜介导毒性的敏感性,并加速铜死亡<sup>[62]</sup>。内质网应激转录因子 CHOP 可介导不同疾病背景下细胞死亡形式的转换。在肝脏疾病中,CHOP 能引导细胞由凋亡转向铁死亡、自噬或焦亡<sup>[63]</sup>。在 RIRI 中,CHOP 通过对 Bcl-2 的抑制激活 caspase-3,引起线粒体损伤及细胞凋亡,且正向调控 GSDME 触发细胞焦亡<sup>[64]</sup>。

## 10 总 结

**10.1 研究内容总结** 本文系统回顾了凋亡、坏死性凋亡、铁死亡、焦亡、泛凋亡、铜死亡、双硫死亡与 NETosis 等 PCD 在 RIRI 中的作用与机制及不同 PCD 之间的相互作用。

**10.2 当前面临的挑战与问题** (1)机制交叉复杂,网络解析不足,不同 PCD 方式间存在信号重叠与代偿效应,尚未建立系统层面的调控图谱;(2)新型死亡方式研究薄弱,铜死亡、双硫死亡等在 RIRI 中的作用机制不清,缺乏特异性工具与模型。

**10.3 未来发展趋势展望** (1)构建多维度 PCD 调控网络图谱,整合单细胞测序、空间转录组与蛋白质组学,系统解析 RIRI 中不同 PCD 方式的时空动态与交互机制;(2)开发肾脏特异性 PCD 干预工具,利用纳米载体、外泌体及小干扰 RNA 技术提升药物靶向性,减少系统性不良反应;(3)深入解析新型死亡方式的病理意义,重点研究铜死亡、双硫死亡在能量代谢

障碍与二硫应激中的作用,揭示其在 RIRI 中的独立与协同效应。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 张秋雯:文献调研、初稿撰写;李莹:论文审校、机制深化与全文定稿。

### 参考文献

- [1] ELTZSCHIG H K, ECKLE T. Ischemia and reperfusion: from mechanism to translation [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401.
- [2] PEFANIS A, IERINO F L, MURPHY J M, et al. Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. *Kidney International*, 2019, 96(2): 291-301.
- [3] WESTABY D, JIMENEZ-VACAS J M, PADILHA A, et al. Targeting the intrinsic apoptosis pathway: a window of opportunity for prostate cancer[J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 51.
- [4] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Chapter four - intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis [M]. Academic Press, 2021: 73-120.
- [5] SHI Y G. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis[J]. *Molecular Cell*, 2002, 9(3): 459-470.
- [6] CURSIO R. Caspase inhibition in liver transplantation: from basic research to clinical studies[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(1): 1-3.
- [7] WANG X, WANG W, WANG J Z, et al. Effect of apigenin on apoptosis induced by renal ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro[J]. *Renal Failure*, 2018, 40(1): 498-505.
- [8] KAR F, HACIOGLU C, SENTURK H, et al. The role of oxidative stress, renal inflammation, and apoptosis in post ischemic reperfusion injury of kidney tissue: the protective effect of dose-dependent boric acid administration [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 195(1): 150-158.
- [9] WU X, WU X, WANG Z, et al. Delivery of exogenous miR-19b by Wharton's jelly mesenchymal stem cells attenuates transplanted kidney ischemia/reperfusion injury by regulating cellular metabolism [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(3): 925-938.
- [10] PAN J, ZHANG G X, HU Y Y, et al. MiR-6918-5p prevents renal tubular cell apoptosis by targeting MBD2 in ischemia/reperfusion-induced AKI [J]. *Life Sci*, 2022, 308: 120921.
- [11] LI X, ZHONG Y, YUE R, et al. Inhibition of MiR-106b-5p mediated by exosomes mitigates acute kidney injury by modulating transmissible endoplasmic reticulum stress and M1 macrophage polarization[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(19): 2876-2889.
- [12] SHANG J C, SUN S K, ZHANG L, et al. miR-211 alleviates ischaemia/reperfusion-induced kidney injury by targeting TGF $\beta$ R2/TGF- $\beta$ /SMAD3 pathway [J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1): 547-557.
- [13] MA M, ZENG J, ZHU M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles ameliorate kidney ischemia-reperfusion injury by suppression of senescent tubular epithelial cells: experimental study[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 394-410.
- [14] XIE X C, YANG X, WU J X, et al. Exosome from indoleamine 2, 3-dioxygenase-overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells accelerates repair process of ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by regulating macrophages polarization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 367.
- [15] ZHAO J, JITKAEW S, CAI Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(14): 5322-5327.
- [16] YAN J, WAN P X, CHOKSI S, et al. Necroptosis and tumor progression[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(1): 21-27.
- [17] LI S, ZHANG W X, HU X P. Comprehensive analysis of necroptosis-related genes in renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1279603.
- [18] SHEN B B, MEI M, PU Y M, et al. Necrostatin-1 attenuates renal ischemia and reperfusion injury via mediation of HIF-1 $\alpha$ /mir-26a/TRPC6/PARP1 signaling [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 701-713.
- [19] SALVADORI M, ROSSO G, BERTONI E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment [J]. *World J Transplant*, 2015, 5(2): 52-67.
- [20] YANG B, LAN S S, DIEUDE M, et al. Caspase-3 is a pivotal regulator of microvascular rarefaction and renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7): 1900-1916.
- [21] LAU A, WANG S, JIANG J, et al. RIPK3-mediated necroptosis promotes donor kidney inflammatory injury and reduces allograft survival[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(11): 2805-2818.
- [22] 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.
- [23] ZHENG J S, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6):920-937.
- [24] BAYIR H, DIXON S J, TYURINA Y Y, et al. Ferroptotic mechanisms and therapeutic targeting of Iron metabolism and lipid peroxidation in the kidney [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19 (5):315-336.
- [25] 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.
- [26] LIANG D G, MINIKES A M, JIANG X J. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. *Mol Cell*, 2022, 82 (12):2215-2227.
- [27] DAR N J, JOHN U, BANO N, et al. Oxytosis/ferroptosis in neurodegeneration: the underlying role of master regulator glutathione peroxidase 4 (GPX4) [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61 (3):1507-1526.
- [28] HUANG C Y, ZENG Q R, CHEN J Y, et al. TMEM160 inhibits KEAP1 to suppress ferroptosis and induce chemoresistance in gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1):287.
- [29] FRIEDMANN ANGELI 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.
- [30] QIAN Z Y, ZHANG X Y, HUANG J H, et al. Glucose deprivation-restoration induces labile iron overload and ferroptosis in renal tubules through V-ATPase-mTOR axis-mediated ferritinophagy and iron release by TPC2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 236:204-219.
- [31] HUANG P, MENG L, PANG J, et al. miR-208a-3p regulated by circUQCRC2 suppresses ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by inhibiting CELF2-mediated tubular epithelial cell apoptosis, inflammation and ferroptosis [J]. *SHOCK*, 2024, 61(6):942-950.
- [32] SHI L, SONG Z X, LI Y Z, et al. MiR-20a-5p alleviates kidney ischemia/reperfusion injury by targeting ACSL4-dependent ferroptosis [J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(1):11-25.
- [33] DING S Z, KIM Y J, HUANG K Y, et al. Delivery-mediated exosomal therapeutics in ischemia-reperfusion injury: advances, mechanisms, and future directions [J]. *Nano Convergence*, 2024, 11(1):18.
- [34] FRANCHI L, EIGENBROD T, NUÑEZ G. Cutting edge: TNF- $\alpha$  mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2):792-796.
- [35] NING J Z, WANG J R, SUN X, et al. TRIM44 alleviates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting pyroptosis through the NLRP3 pathway [J]. *Mol Immunol*, 2025, 178:20-31.
- [36] YANG J R, YAO F H, ZHANG J G, et al. Ischemia-reperfusion induces renal tubule pyroptosis via the CHOP-caspase-11 pathway [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(1):F75-F84.
- [37] CHEN Z Y, CHEN C M, LAI K M, et al. GSDMD and GSDME synergy in the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(8):1344-1359.
- [38] CUI M, ATMANLI A, MORALES M G, et al. Nrf1 promotes heart regeneration and repair by regulating proteostasis and redox balance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5270.
- [39] ZHANG Y, LV X, FAN Q, et al. miRNA155-5P participated in DDX3X targeted regulation of pyroptosis to attenuate renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(9):3586-3597.
- [40] ZHU P, KE Z R, CHEN J X, et al. Advances in mechanism and regulation of PANoptosis: prospects in disease treatment [J]. *Transplant Proc*, 2023, 14:1120034.
- [41] DOKUR M, UYSAL E, KUCUKDURMAZ F, et al. Targeting the PANoptosome using necrostatin-1 reduces PANoptosis and protects the kidney against ischemia-reperfusion injury in a rat model of controlled experimental nonheart-beating donor [J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(10):2268-2279.
- [42] UYSAL E, DOKUR M, KUCUKDURMAZ F, et al. Targeting the PANoptosome with 3,4-methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene, reduces PANoptosis and protects the kidney against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Investig Surg*, 2022, 35(11/12):1824-1835.
- [43] ZHUANG S, LI F, WANG L, et al. Neutrophil extracellular trap-derived double-stranded RNA aggravates PANoptosis in renal ischemia reperfusion injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1):140.

- [44] CUI Y, LIN H, MA J X, et al. Ischemia-reperfusion injury induces ZBP1-dependent PANoptosis in endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(5):167782.
- [45] YANG Y, LIANG S Y, GENG H E, et al. Proteomics revealed the crosstalk between Copper stress and cuproptosis, and explored the feasibility of curcumin as anticancer Copper ionophore[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(2):638-647.
- [46] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586):1254-1261.
- [47] XU C H, YUN D, GONG X Y, et al. Exploring cuproptosis-related genes and diagnostic models in renal ischemia-reperfusion injury using bioinformatics, machine learning, and experimental validation[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17:8997-9020.
- [48] ZHU S Y, NIU Y Y, ZHOU W Q, et al. Mitochondrial copper overload promotes renal fibrosis via inhibiting pyruvate dehydrogenase activity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1):340.
- [49] LIU X G, NIE L T, ZHANG Y L, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3):404-414.
- [50] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [51] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.
- [52] ZHANG Y L, SHI J J, LIU X G, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10):1181-1192.
- [53] LIU X G, OLSZEWSKI K, ZHANG Y L, et al. Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(4):476-486.
- [54] TAN X, XU S, ZENG Y, et al. A novel disulfidptosis-related diagnostic gene signature and differential expression validation in ischaemic cardiomyopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(5):e70475.
- [55] ZHANG Y P, SUN J Y, LIN Y H, et al. Machine learning-based prediction model for lung ischemia-reperfusion injury: insights from disulfidptosis-related genes[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1545111.
- [56] DOS SANTOS RAMOS A, VIANA G C S, DE MA-CEDO BRIGIDO M, et al. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel diseases: implications in pathogenesis and therapeutic targets[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 171:105779.
- [57] AZZOUZ D, PALANIYAR N. Mitochondrial ROS and base excision repair steps leading to DNA nick formation drive ultraviolet induced-NETosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1198716.
- [58] NAKAZAWA D, KUMAR S V, MARSCHNER J, et al. Histones and neutrophil extracellular traps enhance tubular necrosis and remote organ injury in ischemic AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6):1753-1768.
- [59] CHU C N, WANG X Y, YANG C, et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Fundc1-dependent mitophagy[J]. *Redox Biology*, 2023, 67:102906.
- [60] HAYASE N, DOI K, HIRUMA T, et al. Recombinant thrombomodulin prevents acute lung injury induced by renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):289.
- [61] CHU C N, WANG X Y, CHEN F, et al. Neutrophil extracellular traps aggravate intestinal epithelial necroptosis in ischaemia-reperfusion by regulating TLR4/RIPK3/FUNDC1-required mitophagy[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(1):e13538.
- [62] CHEN S, CHEN T, XU C, et al. Iron overload exaggerates renal ischemia-reperfusion injury by promoting tubular cuproptosis via interrupting function of LIAS[J]. *Redox Biol*, 2025, 86:103795.
- [63] ZHANG J, GUO J F, YANG N N, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12):1051.
- [64] MA N N, LU H, LI N, et al. CHOP-mediated gasdermin E expression promotes pyroptosis, inflammation, and mitochondrial damage in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2):163.