

多重细胞死亡网络在急性肾损伤中的串扰机制与靶向策略：从凋亡性坏死到修复失败

唐志伟¹ 刘浩宇² (通讯作者)

1. 哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150081

2. 广西中医药大学 广西 南宁 530200

【摘要】：急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 并非单一血流动力学事件，而是由缺血/再灌注、败血症、药物毒性与围术期应激等共同驱动的高度异质性综合征。传统研究多将肾小管损伤解释为凋亡或“意外坏死”，但近十余年的工作表明，铁死亡、焦亡、铜死亡、双硫死亡以及 PANoptosis 等新型调节性细胞死亡共同塑造了 AKI 的真实病理图景。本文以 18 篇代表性文献为核心，按照“死亡模块—串扰枢纽—修复转归—靶向策略”的逻辑，对 AKI 中的多重细胞死亡网络进行重构。现有证据提示：铁死亡是近端肾小管代谢崩溃的中心事件，焦亡负责将局部细胞损伤外溢为坏死性炎症，铜死亡和双硫死亡则揭示了金属稳态与细胞骨架应激的新边界；ROS、线粒体损伤、Caspase-8/TAK1 与 PANoptosome 构成死亡程序切换的关键节点。更重要的是，急性期细胞死亡并不随肌酐下降而终止，而是通过失败修复小管、免疫细胞驻留与间质纤维化程序，推动 AKI 向 CKD 持续演进。基于此，未来治疗不应停留于单一通路拦截，而应转向分层识别、联合阻断以及红氧和代谢网络的整体重建。

【关键词】：急性肾损伤；调节性细胞死亡；铁死亡；焦亡；PANoptosis；AKI-CKD 转化

DOI:10.12417/2705-098X.26.11.063

表 1 18 篇核心文献的主题分布与本文整合重点

主题	文献编号	本文整合重点
临床框架与疾病异质性	[1-2]	明确 AKI 与 SA-AKI 的临床负担，并提示预后差异与微观死亡表型密切相关。
铁死亡核心证据	[3-5]	建立铁依赖脂质过氧化、GPX4 守门作用及近端小管代谢重编程三层证据链。
焦亡与炎症放大	[6-8]	说明 GSDMD/GSDME 介导的上皮细胞溶解性死亡如何把局灶损伤放大为坏死性炎症。
代谢性新死亡边界	[9-11]	引入铜死亡与双硫死亡，扩展 AKI 对金属稳态和细胞骨架应激的解释框架。
死亡串扰与共同枢纽	[12-15]	确立 Caspase-8/TAK1、PANoptosis、Nrf2 与替代性补偿机制在网络耦合中的核心地位。
AKI-CKD 转化机制	[16-18]	把失败修复小管、间质激活和肌成纤维细胞扩增整合为慢性化的连续病理链。

1 引言

AKI 研究正在从“单一损伤”走向“死亡网络”

AKI 是重症医学和肾脏病学中最常见、也最难被真正逆转的综合征之一。Ronco 等指出，AKI 不仅在普通住院患者中常

见，在 ICU 人群中的发生率更可超过 50%，且其结局并不止于短期肾功能恶化，而是与死亡率上升和 AKI-CKD 连续体紧密相连^[1]。围绕败血症相关 AKI 的最新流行病学研究进一步显示，即便采用更新后的共识定义，SA-AKI 仍占据 ICU 中极高比例，并与院内死亡和 MAKE 风险增加显著相关^[2]。这意味着，AKI 的严重程度并不完全由原始打击强度决定，更取决于肾脏局部是否形成了可自我放大的细胞死亡与炎症耦合回路。

传统分类体系强调肾前性、肾性与肾后性，能够解释部分血流动力学差异，却难以回答两个临床核心问题：为什么一些患者在短期缺血或感染后迅速恢复，而另一些患者即便纠正了循环和感染，仍进入持续性肾衰竭乃至纤维化轨道？根本原因在于，AKI 并非只有“损伤发生”这一个层面，还包含“细胞如何死亡”“死亡后微环境如何被改写”“修复为何失败”三个连续阶段。近年来，多种调节性细胞死亡被证实同时存在于受损肾脏中，它们不是平行存在的孤岛，而是共享共同的代谢底盘、炎症节点和执行装置，最终形成决定预后的死亡网络。基于这一范式转移，重新梳理 AKI 中的多重细胞死亡串扰，已成为突破靶向治疗瓶颈的关键前提。

2 AKI 中的主要细胞死亡模块

2.1 铁死亡：近端肾小管损伤的代谢核心

在所有新型死亡方式中，铁死亡是 AKI 证据最充分、也最

作者简介：唐志伟，男（2004-），本科，研究方向：肾内科疾病研究。

通讯作者：刘浩宇，男（2005-），本科，研究方向：肾内科疾病研究。

接近“中心病理机制”的模块。Dixon等首先提出铁死亡概念，指出其本质是铁依赖性的脂质过氧化失控，而非传统凋亡、坏死或自噬的变体^[3]。这一发现的重要意义在于，它把细胞死亡的决定因素从“是否激活caspase”转向“膜脂是否在铁催化下被不可逆氧化”。对于富含线粒体、膜脂重塑活跃且承担高重吸收负荷的近端肾小管而言，这种机制具有天然的器官易感性。

随后，Friedmann Angeli等通过Gpx4失活模型证明，只要肾小管细胞失去GPX4这一核心脂质过氧化屏障，即可诱发暴发性急性肾衰竭^[4]。这项工作的重要性不只在证实铁死亡存在于肾脏，更在于确立了“GPX4-脂质过氧化轴”是肾小管稳态维持的底线。换言之，AKI中许多看似不同的外源打击——缺血、顺铂、炎症或氧化应激——最终都可能收敛到同一条致死路径。

Deng等进一步把这一认识推进到肾小管特异性代谢层面，发现近端小管酶MIOX的异常表达可通过耗竭GSH和NADPH、放大脂质ROS并促进铁死亡，从而加剧顺铂和缺血再灌注所致AKI^[5]。这说明铁死亡并非被动结果，而是与肾脏局部代谢重编程紧密耦合的主动过程。就病理地位而言，铁死亡更像是AKI中“代谢崩溃的执行终点”：它一方面直接清除肾小管上皮细胞，另一方面又通过膜破裂和DAMPs释放，为后续炎症和纤维化奠定基础。

2.2 焦亡：把局部损伤升级为坏死性炎症

如果说铁死亡揭示了AKI的代谢核心，焦亡则解释了为何局部细胞损伤会迅速升级为组织层面的炎症风暴。Shi等证实，炎症性caspase可切割GSDMD并形成质膜孔道，从而引发细胞肿胀、破裂以及IL-1 β 等炎症介质释放^[6]。焦亡由此与免疫静默的凋亡形成根本区别：它不是单纯的细胞终末事件，而是带有强烈旁分泌效应的炎症放大器。

在SA-AKI中，这一路径尤为关键。Ye等发现，肾小管上皮细胞内的Caspase-11能够直接识别进入胞质的LPS并触发GSDMD依赖性焦亡，导致肾功能恶化和生存率下降^[7]。这意味着败血症相关AKI并非仅由全身低灌注或炎症因子二次波及肾脏，而是肾小管上皮本身具备“主动识别病原并自毁”的能力。更值得注意的是，Xia等在顺铂AKI模型中进一步证明，Caspase-3可以切割GSDME，使原本应进入凋亡程序的细胞转向促炎性焦亡^[8]。这提示AKI中的焦亡并不限于经典炎症小体通路，而可作为凋亡与炎症性溶解性死亡之间的桥梁。

由此可见，焦亡在AKI中的作用至少有两层：一是直接减少功能性上皮细胞数量；二是通过细胞因子和DAMPs外溢，把局灶性损伤外推为全局性坏死性炎症。正是这种“细胞死亡—免疫招募—再死亡”的正反馈，使败血症、造影剂和肾毒性药物所致AKI往往进展更快、恢复更差。

2.3 铜死亡与双硫死亡：AKI研究的新边界

近年来，新型代谢性细胞死亡的提出正在扩展AKI的机制边界。Tsvetkov等在Science中首次定义铜死亡，指出铜离子可直接结合线粒体三羧酸循环中脂酰化蛋白，导致其异常聚集、铁硫簇蛋白丢失和蛋白毒性应激，最终引发细胞死亡^[9]。与铁死亡不同，铜死亡打击的不是膜脂，而是线粒体代谢核心装置，因此对高度依赖氧化磷酸化的近端肾小管具有潜在高度杀伤性。

Chen等在肾缺血再灌注模型中进一步发现，早期铁过载可通过干扰LIAS功能放大肾小管铜死亡^[10]。这一结果的价值在于，它并未把铜死亡看作孤立通路，而是揭示了“铁—铜—线粒体脂酰化”三者之间存在实质性串扰。也就是说，AKI中金属离子稳态紊乱并不只会触发一种死亡形式，而可能在不同时间窗内连续驱动多条代谢性致死程序。

另一项值得关注的前沿概念是双硫死亡。Liu等提出，在葡萄糖匮乏且SLC7A11高表达的条件下，细胞内二硫化物应激可导致肌动蛋白骨架异常交联和塌陷，进而诱发一种不同于既有路径的新型死亡形式^[11]。目前，双硫死亡在AKI中的直接在体验证仍不足，但其提出具有启发意义：AKI早期常见刷状缘脱落、细胞骨架崩解和极端能量耗竭，这些现象提示，肾小管损伤不应只从膜脂氧化和炎症裂解理解，还应纳入“骨架应激”和“代谢还原力透支”的视角。铜死亡和双硫死亡尚处于概念外推阶段，但它们为解释AKI中某些无法被传统铁死亡或焦亡完全覆盖的病理现象，提供了新的机制坐标。

3 多重细胞死亡的串扰逻辑：AKI不是多条通路的简单叠加

如果将铁死亡、焦亡、铜死亡和凋亡分别理解为彼此独立的并行程序，便很难解释AKI中常见的现象：阻断单一通路后，损伤往往只能部分缓解，甚至在某些模型中出现新的死亡转向。Bedoui等提出，程序性细胞死亡之间存在高度连接性，Caspase-8、TAK1等分子充当程序切换的“检查点”，一旦某一通路受阻，细胞便可能转向另一条备用路径^[12]。在AKI这种高强度、短时程但高度动态的应激环境中，这种“故障保险”机制恰恰是单一靶点治疗屡屡失利的根本原因。

这一观点在PANoptosis概念中获得进一步整合。Wang和Kanneganti指出，焦亡、凋亡和坏死性凋亡并非只是相互邻近的路径，而可通过PANoptosome这一复合平台被共同组织和同步执行^[13]。对于AKI而言，PANoptosis的重要性不在于是否必须严格满足三种死亡同时出现，而在于它提供了一个新的解释框架：在缺血、感染和毒性应激并存的肾脏微环境中，细胞死亡更可能表现为多种执行程序的混合态，而不是教科书式的单一路径。

从生化底盘看，ROS和线粒体损伤是上述串扰最常见的共

同语言。脂质 ROS 推动铁死亡，线粒体应激与炎症性 caspase 活化促进焦亡，铜离子打击 TCA 循环又进一步强化线粒体蛋白毒性。Dodson 等总结指出，Nrf2 通过调控 SLC7A11、GCL、GPX4、铁蛋白及 HO-1 等一系列抗氧化和铁代谢基因，构成抵御脂质过氧化和铁死亡的核心防线^[14]。从更广义上理解，Nrf2 并不仅是铁死亡抑制器，它还是肾小管应对应激的总缓冲器：当 Nrf2 防御能力被压垮，细胞更容易同时越过铁死亡、焦亡乃至 PANoptosis 的阈值。

Müller 等的研究则从药理学层面验证了“死亡补偿”确实存在于 AKI 体内环境中：在急性肾衰竭模型里，铁死亡和坏死性凋亡可互为替代通路，双重阻断较单药呈现更强的肾保护效应^[15]。这一证据十分关键，因为它直接指出 AKI 治疗的真正难点并不是“找不到死亡靶点”，而是“过于复杂的死亡网络会绕开单点阻断”。因此，对 AKI 的机制认识必须从“哪一种死亡最重要”升级为“哪些共用枢纽决定了不同死亡程序的切换与耦合”。

从组织层面看，这种串扰还具有鲜明的时空异质性。外髓近端小管由于耗氧量高、抗氧化储备有限且长期暴露于重吸收负荷，往往最先跨越脂质过氧化阈值；而随着微循环障碍、内毒素进入和炎症细胞聚集，炎症性 caspase 和膜孔形成程序又在更广范围内被放大。于是，AKI 并非简单经历一条固定的死亡链，而更像是在不同肾单位区段、不同时间窗内不断改写主导程序的动态系统：早期以代谢失衡和线粒体崩塌为主，随后演变为炎症放大、细胞外基质重塑和修复失败并行推进。正因如此，同一模型中常可同时观察到脂质过氧化、炎症膜孔形成与坏死性形态学改变并存，这也解释了为何基于单一病理终点的治疗策略在真实体内环境中很难取得稳定疗效。

4 从急性打击到慢性衰退：细胞死亡如何推动 AKI 向 CKD 转化

AKI 最具挑战性的地方，并不只在于急性期少尿或肌酐上升，而在于很多患者在表面恢复后仍沿着慢性化轨道持续下滑。Venkatachalam 等提出“失败修复”模型，认为部分受损肾小管虽然未在急性期死亡，却停留在去分化和病理性生长停滞状态，持续释放 TGF-β、CTGF、Wnt 等促纤维化信号，最终把暂时性损伤转变为持续性肾脏重塑^[16]。由此，细胞死亡的后果不应只按“死了多少细胞”衡量，更要看死亡是否改变了残存细胞的修复程序。

Kirita 等利用单核转录组技术进一步描绘了这一过程的细胞图谱，发现 AKI 修复期出现了具有显著促炎、促纤维化特征的失败修复近端小管亚群^[17]。这些细胞并非单纯的“半死不活”，而是主动成为微环境的病理信号源：它们持续释放趋化和纤维化介质，招募免疫细胞，扰动毛细血管稳定性，并把间质推向持续激活状态。换言之，AKI 向 CKD 转化的关键，不是急性期损伤是否曾经发生，而是损伤后是否形成了一个自我

维持的失败修复生态位。

这一生态位的终末执行者是肌成纤维细胞。Kuppe 等基于人类肾纤维化单细胞图谱证实，常驻成纤维细胞和周细胞是瘢痕形成性肌成纤维细胞的主要来源，并鉴定出与其分化相关的特异性分子特征^[18]。将这一发现与 AKI 结合起来，可以得到一条更完整的病理链：多重细胞死亡造成肾小管结构缺口和炎症外溢；失败修复小管持续输出促纤维化信号；间质细胞被重编程为高胶原分泌的肌成纤维细胞，最终形成不可逆瘢痕。也就是说，急性期细胞死亡决定了慢性期组织命运。真正值得干预的，并不是“急性损伤”和“慢性纤维化”两个彼此分离的阶段，而是连接二者的细胞死亡—修复失败轴。

值得强调的是，这一转化过程同时伴随微血管稀疏、局部持续缺氧与免疫微环境慢性化。急性期死亡释放的大量危险信号并不会自动消散，它们可在间质中形成长期低度炎症背景，使巨噬细胞、淋巴细胞和成纤维细胞持续处于激活状态。结果是，原本应当终止的修复反应被“冻结”为慢性病理程序，肾脏逐渐失去再生窗口。由此看来，AKI 向 CKD 演进并不是一次性创伤的自然残留，而是由多重细胞死亡留下的病理记忆不断被放大和固化。

5 靶向策略：从单通路拦截走向网络干预

基于上述认识，AKI 靶向治疗首先需要完成思路转向。过去的研究往往试图寻找“主导死亡方式”，继而用单一抑制剂完成精准打击；但从铁死亡与坏死性凋亡的替代关系、焦亡与凋亡的相互转化、以及 PANoptosis 所揭示的复合执行逻辑来看，单点抑制在多数情况下只能延缓而不能改写疾病轨迹^[13,15]。未来真正有潜力进入临床的策略，必须具备“覆盖网络而非只覆盖节点”的能力。

第一，应优先瞄准共享枢纽而非孤立终点。Nrf2 相关红氧稳态系统、线粒体代谢完整性、金属离子稳态以及炎症性 caspase/GSDM 轴，都是能够同时影响多条死亡程序的上游结构^[9,10,14]。第二，应强调病因和时间窗分层。缺血和药物毒性 AKI 可能更依赖铁死亡和代谢性死亡模块，而 SA-AKI 则更容易表现为焦亡、PANoptosis 和炎症驱动的复合损伤；急性早期的目标是阻断细胞溃亡和炎症外溢，恢复期则应转向限制失败修复小管和纤维化间质的持续激活^[7,8,16,17]。

第三，联合阻断可能优于单药。现有基础证据已提示，同时抑制两条或两类死亡程序，较单一路径拦截更有机会打断 AKI 中的“代偿逃逸”^[15]。不过，这种联合不应简单理解为药物堆叠，而应建立在机制互补之上，例如将抗脂质过氧化、抗炎膜孔形成和线粒体保护组合起来。第四，疗效评估指标也需要升级。若仍只用肌酐和尿量判断干预效果，就无法识别哪些患者真正阻断了失败修复过程。未来更合理的转化路径，应把单细胞图谱、死亡相关生物标志物和组织空间异质性结合起

来,用以界定谁属于“铁死亡主导型”、谁属于“焦亡/PANoptosis主导型”,再实施分层治疗。

事实上,任何具有高水平转化潜力的治疗设计都必须回答三个问题:对谁治疗、在何时治疗、以及如何联合治疗。所谓“对谁”,是要把同样被归入 AKI 的患者进一步按死亡表型和修复表型分层,而不是继续把所有病因和阶段混为一谈;所谓“何时”,是要识别从可逆应激跨越到不可逆膜破裂和间质重塑的关键转折点,因为过晚干预往往只能减少终末损伤而难以逆转病程;所谓“如何联合”,则要求在保护存活肾小管、限制炎症放大和避免修复失败之间取得平衡,不能把所有细胞死亡都一概视为应被完全压制的对象。未来真正可进入临床的方案,可能不是单个“明星药物”,而是围绕共享枢纽构建的组合式、阶段化和靶向化治疗路径。

归根到底,AKI 的治疗目标不应仅是短期降低肌酐,而是阻断“肾小管死亡—坏死性炎症—失败修复—纤维化”的连续

链条。只有当策略从单一死亡方式的抑制,升级为对死亡网络和修复网络的同步重塑,AKI 才有可能真正从支持治疗时代迈向机制治疗时代。

6 结语

多重细胞死亡研究正在重塑我们对 AKI 的基本认知。当前最值得强调的不是某一条通路“取代”另一条通路,而是 AKI 的真实本质在于多条调节性细胞死亡围绕 ROS、线粒体、金属稳态和炎症执行器形成的动态耦合网络。铁死亡解释了代谢性崩溃,焦亡解释了炎症性外溢,铜死亡和双硫死亡拓宽了病理边界,PANoptosis 则提示多程序协同执行才是复杂组织损伤的常态。未来高质量研究的核心任务,一方面是建立能够分层识别死亡表型的临床标志体系,另一方面是发展面向共同枢纽的联合干预方案,并把终点评价从“短期肾功能恢复”前移到“是否阻断失败修复与慢性化”。这将决定 AKI 研究能否真正从机制丰收迈向治疗突破。

参考文献:

- [1] Ronco C,Bellomo R,Kellum JA.Acute kidney injury.Lancet,2019,394(10212):1949-1964.
- [2] Takeuchi T,Flannery AH,Liu LJ,et al.Epidemiology of sepsis-associated acute kidney injury in the ICU with contemporary consensus definitions.Critical Care,2025,29:128.
- [3] Dixon SJ,Lemberg KM,Lamprecht MR,et al.Ferroptosis:an iron-dependent form of nonapoptotic cell death.Cell,2012,149(5):1060-1072.
- [4] Friedmann Angeli JP,Schneider M,Proneth B,et al.Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice.Nature Cell Biology,2014,16(12):1180-1191.
- [5] Deng F,Sharma I,Dai Y,et al.Myo-inositol oxygenase expression profile modulates pathogenic ferroptosis in the renal proximal tubule.Journal of Clinical Investigation,2019,129(11):5033-5049.
- [6] Shi J,Zhao Y,Wang K,et al.Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death.Nature,2015,526(7575):660-665.
- [7] Ye Z,Zhang L,Li R,et al.Caspase-11 mediates pyroptosis of tubular epithelial cells and septic acute kidney injury.Kidney and Blood Pressure Research,2019,44(4):465-478.
- [8] Xia W,Li Y,Wu M,et al.Gasdermin E deficiency attenuates acute kidney injury by inhibiting pyroptosis and inflammation.Cell Death&Disease,2021,12(2):139.
- [9] Tsvetkov P,Coy S,Petrova B,et al.Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins.Science,2022,375(6586):1254-1261.
- [10] Chen S,Chen T,Xu C,et al.Iron overload exaggerates renal ischemia-reperfusion injury by promoting tubular cuproptosis via interrupting function of LIAS.Redox Biology,2025,86:103795.
- [11] Liu X,Nie L,Zhang Y,et al.Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidoptosis.Nature Cell Biology,2023,25(3):404-414.
- [12] Bedoui S,Herold MJ,Strasser A.Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications.Nature Reviews Molecular Cell Biology,2020,21(11):671-684.
- [13] Wang Y,Kanneganti TD.From pyroptosis,apoptosis and necroptosis to PANoptosis:A mechanistic compendium of programmed cell death pathways.Computational and Structural Biotechnology Journal,2021,19:4641-4657.
- [14] Dodson M,Castro-Portuguez R,Zhang DD.NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis.Redox Biology,2019,23:101107.
- [15] Müller T,Dewitz C,Schmitz J,et al.Necroptosis and ferroptosis are alternative cell death pathways that operate in acute kidney

failure. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017, 74(19):3631-3645.

[16] Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, et al. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, 26(8):1765-1776.

[17] Kirita Y, Wu H, Uchimura K, et al. Cell profiling of mouse acute kidney injury reveals conserved cellular responses to injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(27):15874-15883.

[18] Kuppe C, Ibrahim MM, Kranz J, et al. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis. *Nature*, 2021, 589(7841):281-286.