维生素D干预铁死亡在糖尿病及其并发症中的研究进展

白娟霞[1]，权金星[2]，郭文艳[1]，毛华博[1]，李晓芬[1]，刘菊香[2]

1 甘肃中医药大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2 甘肃省人民医院 内分泌科，甘肃 兰州 730000

摘要：铁死亡是一种新型的细胞死亡形式，是由铁依赖性脂质过氧化引起的调节性细胞死亡，其以脂质活性氧的累积和大量铁的沉积为主要特点，区别于细胞坏死、凋亡和自噬。糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病，其致病的特点是胰岛β细胞功能障碍而导致的胰岛素分泌不足。胰岛β细胞对氧化应激反应敏感，从而易发生铁死亡。维生素D具有抗炎及免疫调节等作用。近年来，关于维生素D调控铁死亡途径改善糖尿病的相关研究逐渐成为热点，本文将重点从维生素D干预铁死亡在糖尿病及其并发症中的相关机制作一综述，以期为糖尿病及其并发症的诊疗提供参考。

关键词：维生素D；铁死亡；糖尿病；糖尿病并发症；谷胱甘肽；酰基辅酶A合成酶长链家族成员4；核因子-红细胞2相关因子2；血红素加氧酶1

中图分类号：R587.1 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20240583

Progress in research on vitamin D targeted regulation of ferroptosis in diabetes mellitus and its complications

BAI Juanxia[1], QUAN Jinxing[2], GUO Wenyan[1], MAO Huabo[1], LI Xiaofen[1], LIU Juxiang[2]

1 The First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2 Department of Endocrinology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Abstract: Ferroptosis is a new form of regulatory cell death, mainly characterized by the accumulation of lipid reactive oxygen species and the deposition of large amounts of iron, which is different from cell necrosis, apoptosis and autophagy. Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia, which is characterized by insufficient insulin secretion due to insulin resistance and dysfunction of islet beta cells. Pancreatic beta cells are more sensitive to oxidative stress, and thus are susceptible to ferroptosis. Vitamin D has anti-inflammatory and immunomodulatory effects. In recent years, the research on vitamin D regulating ferroptosis pathway to improve diabetes has become a hot topic. This article focused on the mechanism of vitamin D intervention in ferroptosis in diabetes and its complications, in order to provide a reference for it .

Keywords: vitamin D; ferroptosis; diabetes mellitus; diabetic complication; reduced glutathione; long-chain acyl-coenzyme A synthase 4; nuclear factor erythroid 2-related factor 2; heme oxygenase 1

1 糖尿病概述

糖尿病作为一种慢性代谢性疾病，给人类的身心健康带来严重的影响。根据国际糖尿病联盟最新统计数据显示，预计到2040年全球糖尿病患者将高达6.42亿例[1]，而中国由于人口基数大，是糖尿病人口最多的国家之一[2]。因此，如何预防和控制糖尿病及其并发症，已成为临床关注的焦点。糖尿病的发生机制主要是胰岛β细胞的功

收稿日期：2025-05-27 **修回日期：**2025-08-27 **接受日期：**2025-10-11

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81960160）；甘肃省自然科学基金资助项目（24JRRA1060）

作者简介：刘菊香，女，主任医师，博士，研究方向为糖尿病血管并发症发病机制及靶向药物，e-mail：juxiang2656@126.com，通信作者

能障碍。既往研究[3]证实，高糖、促炎细胞因子、过氧化氢或链脲佐菌素等均有诱导胰岛β细胞发生铁死亡的可能。

2 铁死亡概述

铁死亡是一种由铁毒性及脂质过氧化物共同引起的程序性细胞死亡形式，于2012年由Dixon首次提出并命名[4]。研究[4-5]表明，铁死亡与衰老、免疫、肿瘤等多种疾病相关，抑制铁死亡也成为缓解此类疾病的关键所在。目前发现的铁死亡体内主要抑制途径有3条：首先，胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白Xc系统的经典途径，通过将胱氨酸转化为还原性谷胱甘肽，从而为谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4, GPX4）还原磷脂氢过氧化物（phospholipid hydroperoxides, PLOOH）提供电子；其次，铁死亡抑制蛋白1通过减少脂质自由基水平来防止脂质过氧化和铁死亡；最后，通过角鲨烯和二/四生物蝶呤途径介导的对脂质过氧化生成PLOOH的抑制作用。这3条途径受抑制可使其原本维持的氧化还原平衡失调，引起PLOOH积聚从而导致铁死亡。铁死亡的机制和形态与其他类型的细胞死亡形式截然不同，因此，铁死亡在糖尿病相关研究中备受关注。

3 维生素D概述

维生素D是一种脂溶性类固醇激素，人体内大多数维生素D是由皮肤合成，进入循环后与维生素D结合蛋白相结合，在肝中羟化为25-羟维生素D_3，最后在肾近端小管进一步代谢为具有生物活性的1, 25-二羟维生素D_3，随后进入循环，发挥钙磷代谢调节、抗炎和免疫调节等作用[6]。

4 铁死亡参与糖尿病的相关机制

4.1 谷胱甘肽及GPX4在铁死亡中的作用

谷胱甘肽是哺乳动物细胞中含量最丰富的抗氧化剂，对铁硫簇的生物形成至关重要，包括谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽-s-转移酶。对于谷胱甘肽的合成，半胱氨酸可通过中性氨基酸转运体转换而来，也可通过Xc-胱氨酸/谷氨酸逆向转运体（1种包含亚基溶质载体家族7成员11和溶质载体家族3成员2的跨膜蛋白复合物）系统以其氧化形式（胱氨酸）吸收，简称Xc-系统，或者将蛋氨酸和葡萄糖通过反式硫酸途径合成[5]。促进谷胱甘肽合成、维持Xc-系统或GPX4的活性可以保护细胞免受各种氧化应激条件引发的细胞死亡。研究[7-10]表明，半胱氨酸、谷胱甘肽的生物合成以及GPX4是调控铁死亡的关键。其中GPX4作为最常见的调控因子，其主要功能是消除活性氧，GPX4表达降低导致细胞抗氧化能力降低以及活性氧的积累，最终导致细胞发生铁死亡[11]。

4.2 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4（long-chain acyl-coenzyme A synthase 4, ACSL4）与铁死亡

ACSL4是长链脂酰辅酶A家族中的一员，在体内被催化后合成脂酰辅酶A，进一步参与脂肪酸代谢过程。既往研究[12]表明，ACSL4与铁的积累以及脂质过氧化物沉积密切相关。ACSL4诱导细胞发生铁死亡的主要原因是可以使磷脂酰乙醇胺优先氧化[13]。当细胞发生铁死亡时，ACSL4的表达上调，但在铁死亡抑制剂和罗格列酮的干预下，ACSL4蛋白表达显著下调[14]。研究[15]证实ACSL4在铁死亡的发生中是不可或缺的。在小鼠肾组织中，表达下调的ASCL4可抑制铁死亡的发生，并减弱铁死亡相关炎症反应[16]。

4.3 核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2）/血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）与铁死亡

Nrf2可调控下游HO-1因子的转录，Nrf2/HO-1信号通路是调节氧化应激和炎症反应的重要通路之一，该通路还参与调节细胞凋亡、自噬、铁死亡和细胞焦亡等过程[17]。Nrf2介导的抗铁死亡活性依赖于醌氧化还原酶1与HO-1的介导。研究[18]显示，靶向Nrf2/HO-1/高迁移率族蛋白B1/核因子κB通路可改善链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜病变、氧化应激和炎性反应。此外，Nrf2控制许多与铁死亡相关基因的表达，对铁死亡有抑制作用，已成为治疗糖尿病心肌病等与氧化应激相关疾病的潜在靶点[19]。在小鼠糖尿病肾病中，Nrf2可缓解肾小管上皮细胞铁死亡的氧化应激损伤，同时，在细胞水平上改善高糖诱导的肾损伤[20]。

5 铁死亡与糖尿病及其并发症

5.1 铁死亡与2型糖尿病

铁死亡与体内糖代谢的平衡联系密切[21]。一

项生物信息学分析[22]得出2型糖尿病胰岛β细胞功能障碍中存在铁死亡关键基因。此外，研究[23]证实了2型糖尿病胰岛β细胞功能受损与高糖高脂引起的铁死亡密切相关，而降糖药物二甲双胍可靶向抑制铁死亡缓解细胞的损伤。Zhang等[24]研究发现mRNA-144-3p可通过调节泛素特异性蛋白酶22/沉默信息调节因子1抑制铁死亡，缓解2型糖尿病患者的胰岛β细胞功能缺陷。槲皮素作为一种黄酮类化合物，具有抗炎和抗氧化的作用，可通过上调高糖条件下GPX4的表达来恢复其氧化作用，恢复胰岛β细胞的活力[25]。同时，利拉鲁肽作为一种胰高血糖素样肽-1受体激动剂，可在糖尿病小鼠肝中抑制铁死亡的发生，与降低转铁蛋白受体和增加铁泵蛋白表达以及激活Nrf2/HO-1/GPX4信号通路相关[26]。在糖尿病合并认知障碍的小鼠模型中，促红细胞生成素可通过降低脂质过氧化物和铁水平改善其病情发展[27]。可见，铁死亡在2型糖尿病中的相关研究中越来越深入，靶向抑制铁死亡有望改善胰岛β细胞功能障碍，成为治疗2型糖尿病的新手段，当然这还需要更多的理论及实验去验证。

5.2　铁死亡与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是糖尿病严重的并发症，严重时可导致心肌纤维化，增加糖尿病患者的死亡率。糖尿病心肌病的心肌细胞死亡包括焦亡、凋亡、坏死、铁死亡、铜死亡等多种细胞死亡形式。其中，一项基础研究[28]表明，铁死亡参与了糖尿病心肌病小鼠心功能障碍的发病过程，铁死亡抑制剂通过调节GPX4及ACSL4水平来改善糖尿病小鼠心肌病。Nrf2抑制铁死亡途径与糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤有关[29]。在糖尿病心肌病小鼠模型中，组织蛋白酶B基因被敲除后，小鼠心肌组织内Fe^{2+}以及脂质过氧化物水平明显降低，GPX4以及HO-1、Nrf2表达水平升高，证实了组织蛋白酶B可加重糖尿病心肌病小鼠心肌损伤[30]。此外，药物也可调节铁死亡改善糖尿病心肌病，卡格列净通过调节铁死亡减轻心肌细胞的脂毒性[31]。竹节参总皂苷通过调控腺苷酸活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白/自噬启动蛋白1通路介导的铁死亡，改善糖尿病心肌病大鼠心肌损害[32]。萝卜硫素激活Nrf2通过上调铁蛋白和溶质载体家族7成员11蛋白水平，抑制晚期糖基化终产物诱导的糖尿病心肌病小鼠心肌细胞发生铁死亡[33]。正是因为Nrf2具有较强的抗炎、抗铁死亡和抗纤维化功能，其可保护胰岛β细胞免受高糖诱导的氧化应激损伤，在糖尿病心肌病发病机制中发挥着不可或缺的作用。尽管已经证实了铁死亡在推动糖尿病心肌病病程中发挥作用，降糖药物也可缓解铁死亡对糖尿病心肌病的损伤，但是未来应更加着力于临床研究，让该类患者获益。

5.3　铁死亡与糖尿病肾病

糖尿病肾病是严重的糖尿病微血管并发症之一，严重影响糖尿病患者的生活质量。研究[34]表明，链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠模型的肾中可检测到Fe^{2+}积累、脂质过氧化物的沉积等铁死亡的特征性改变，此外还可以观察到铁死亡的线粒体形态学的改变。同样，小檗碱可通过上调Nrf2、HO-1、GPX4蛋白的表达，缓解高糖状态下糖尿病肾足细胞线粒体皱缩、膜密度增加等铁死亡相关的形态学变化[35]。此外，降糖药物恩格列净和罗格列酮都可缓解铁死亡对糖尿病肾小管上皮细胞损伤[36-37]。丁阳等[38]研究发现番泻叶苷可有效改善糖尿病肾病模型小鼠相关氧化应激反应，其与Nrf2/HO-1信号通路和GPX4的表达有关。因此，铁死亡与高糖状态下肾足细胞及肾小管上皮细胞发生铁死亡密切相关，通过有效抑制铁死亡途径，靶向治疗足细胞及肾小管上皮细胞的损伤是极为重要的。目前研究主要局限于Nrf2/HO-1/GPX4这一通路的探索，未来应深入验证铁死亡在糖尿病肾病中的其他相关发病机制，为防治糖尿病肾病提供更多的可能性。

5.4　铁死亡与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是目前成年人失明的主要原因之一。其中，糖脂代谢紊乱导致的炎症反应在糖尿病视网膜病变中发挥着重要作用，而铁死亡和炎症反应也密不可分。研究[39]证实，在糖尿病视网膜病变患者的糖脂代谢中，脂肪酸结合蛋白4可通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体γ介导的铁死亡来诱导糖尿病视网膜病变中的脂质过氧化和氧化应激。研究[40]表明，高糖可诱导视网

膜色素上皮细胞损伤，受损细胞内可检测出氧化应激指标和铁含量显著升高，而抑制铁死亡能改善细胞活性，降低炎症及氧化应激水平，减轻高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤。此外，铁死亡抑制剂可缓解高糖诱导的视网膜上皮细胞氧化应激和铁死亡，可能与提高Xc-GPX系统的抗氧化能力密切相关[41]。但是，目前的研究忽略了铁死亡与其他细胞死亡形式之间的相互作用，此外，对铁死亡的干预措施缺乏临床上的可行性，因此铁死亡在糖尿病视网膜病变中相关调控机制还有待进一步深入探索。

6 维生素D干预铁死亡途径改善糖尿病及其并发症

维生素D的活性代谢产物1,25−二羟维生素D3与维生素D受体（vitamin D receptor, VDR）相结合，可调控细胞分化、细胞周期和细胞凋亡相关基因表达。胰岛局部可以生成与VDR结合的活性维生素D，改变胰岛素相关基因的表达，激活胰岛素基因的转录，促进胰岛素的分泌[42]。而低维生素D水平则会降低机体对胰岛β细胞的敏感性。研究[43]证实，维生素D缺乏与新诊断2型糖尿病患者胰岛β细胞分泌功能下降以及胰岛素抵抗加重呈正相关关系。研究[44]表明，25羟维生素D3可通过调节叉头框蛋白O1的表达，抑制胰岛β细胞的氧化应激和Fe^{2+}沉积，发挥对2型糖尿病的保护作用。此外，维生素D对糖尿病肾病发挥一定的保护作用，这与抑制铁死亡密切相关，维生素D可上调Nrf2/HO-1的表达，并通过调控Nrf2抑制铁死亡途径，发挥肾保护作用[45]，与前者研究不同的是，Chen等[46]研究发现维生素D也通过Klotho/p53通路对抗高糖诱导的铁死亡，改善糖尿病前期小鼠肾功能。在维生素D治疗糖尿病视网膜病变的相关研究[47]中，发现25−羟维生素D3通过下调mRNA-93抑制高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞氧化应激和铁死亡，靶向治疗糖尿病视网膜病变。目前关于维生素D调控铁死亡改善糖尿病心肌病的相关研究较少，Guo等[48]研究报道，自噬和凋亡均参与了糖尿病心肌病的发生，而维生素D可通过激活VDR并调节叉头框蛋白O1易位来减轻糖尿病心肌病心脏的自噬和凋亡，从而发挥心脏保护作用。但是，铁死亡与凋亡存在相同的诱因，两者可同时发生，因此也不可排除维生素D在缓解糖尿病心肌病的过程中调控了铁死亡这一途径。这提示，维生素D调控铁死亡在糖尿病心肌病中的相关研究还需要更多的研究来验证。

7 总结与展望

铁死亡作为一种独特的细胞死亡形式，在糖尿病的发生发展中有着重要的作用，而糖尿病作为一种慢性代谢性疾病，长期代谢紊乱和持续高血糖可逐渐加重患者心血管、肾、眼等组织器官的损伤，造成各种严重的并发症，这对糖尿病患者的生活质量造成了一定的威胁。维生素D与糖尿病联系紧密，其可通过促进胰岛素分泌、提高对胰岛β细胞的敏感性来改善糖尿病及其并发症。对于糖尿病患者或有糖尿病家族史的人群密切监测维生素D水平是有必要的。总而言之，本文旨在探讨维生素D通过调控铁死亡途径来防治糖尿病及其并发症的研究进展，维生素D靶向抑制铁死亡也可成为临床工作者诊疗糖尿病的一个新思路。

尽管目前对于维生素D调控铁死亡防治糖尿病的相关研究已取得一定的成果，但仍存在诸多不足：大多数为基础研究，能否应用于临床还需要进一步去验证；当前研究多集中于活性氧和脂质过氧化物以及GPX4/Nrf2/HO-1通路，研究范围较局限，还需进行更广泛的探索。因此，维生素D干预铁死亡防治糖尿病及其并发症的相关机制还需要进一步探索和验证。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 白娟霞：撰写论文；权金星：修订、审核论文；郭文艳、毛华博、李晓芬：文献调研与整理；刘菊香：修订、审核论文。

参考文献

[1] 蔺杰. Mst1在糖尿病心肌微血管损伤中的作用及机制研究[D]. 西安:第四军医大学,2017.

[2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J].

Diabetes research and clinical practice, 2022, 183: 109119.

[3] STANCIC A, SAKSIDA T, MARKELIC M, et al. Ferroptosis as a novel determinant of β-cell death in diabetic conditions[J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2022, 2022: 3873420.

[4] 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.

[5] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nature reviews molecular cell biology, 2021, 22(4): 266-282.

[6] VALLE M S, RUSSO C, MALAGUARNERA L. Protective role of vitamin D against oxidative stress in diabetic retinopathy[J]. Metabolism research and reviews, 2021, 37(8): e3447.

[7] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nature chemical biology, 2017, 13(1): 91-98.

[8] DOLL S, CONRAD M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison[J]. IUBMB life, 2017, 69(6): 423-434.

[9] DIXON S J, WINTER G E, MUSAVI L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death[J]. ACS chemical biology, 2015, 10(7): 1604-1609.

[10] LEI P X, BAI T, SUN Y L. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review[J]. Frontiers in physiology, 2019, 10: 139.

[11] ZHOU B R, LIU J, KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death[J]. Seminars in cancer biology, 2020, 66: 89-100.

[12] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4[J]. Free radical biology and medicine, 2020, 152: 175-185.

[13] HE J J, PENG H, WANG M F, et al. Isoliquiritigenin inhibits TGF-β1-induced fibrogenesis through activating autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway in MRC-5 cells[J]. Acta biochimica et biophysica sinica, 2020, 52(8): 810-820.

[14] 邓玉娇. 罗格列酮抑制ACSL4介导的脂质过氧化通路调控HUVEC铁死亡[D]. 天津：天津医科大学，2020.

[15] KAGAN V E, MAO G W, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nature chemical biology, 2017, 13(1): 81-90.

[16] TAO W H, SHAN X S, ZHANG J X, et al. Dexmedetomidine attenuates ferroptosis-mediated renal ischemia/reperfusion injury and inflammation by inhibiting ACSL4 via α2-AR[J]. Frontiers in pharmacology, 2022, 13: 782466.

[17] DE LA VEGA M R, DODSON M, GROSS C, et al. Role of Nrf2 and autophagy in acute lung injury[J]. Current pharmacology reports, 2016, 2(2): 91-101.

[18] 尹延航，陈绪才，王益，等. 芒果苷通过Nrf-2/HO-1/HMGB1/NF-κB通路减轻链脲佐菌素诱导的大鼠视网膜病变的机制探讨[J]. 中国社区医师，2023，39(1)：12-14.

[19] JENKINS T, GOUGE J. Nrf2 in cancer, detoxifying enzymes and cell death programs[J]. Antioxidants, 2021, 10(7): 1030.

[20] 尹大鹏，郭志新. Nrf2调节氧化应激在糖尿病肾病中的作用机制[J]. 中国临床研究，2023，36(5)：646-650.

[21] DUBEY P, THAKUR V, CHATTOPADHYAY M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1864.

[22] YE H W, WANG R X, WEI J J, et al. Bioinformatics analysis identifies potential ferroptosis key gene in type 2 diabetic islet dysfunction[J]. Frontiers in endocrinology, 2022, 13: 904312.

[23] 孙玥. 二甲双胍通过抑制铁死亡改善2型糖尿病胰岛β细胞损伤的作用研究[D]. 芜湖：皖南医学院，2023.

[24] ZHANG S S, LIU X, WANG J H, et al. Targeting ferroptosis with miR-144-3p to attenuate pancreatic β cells dysfunction via regulating USP22/SIRT1 in type 2 diabetes[J]. Diabetology & metabolic syndrome, 2022, 14(1): 89.

[25] LI D, JIANG C J, MEI G B, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β cells in type 2 diabetes[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2954.

[26] SONG J X, AN J R, CHEN Q, et al. Liraglutide attenuates hepatic iron levels and ferroptosis in db/db mice[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 8334-8348.

[27] GUO T L, YU Y, YAN W H, et al. Erythropoietin ameliorates cognitive dysfunction in mice with type 2 diabetes mellitus via inhibiting iron overload and ferroptosis[J]. Experimental neurology, 2023, 365: 114414.

[28] 卢清，和凤，王文秋，等. 铁死亡在1型糖尿病心肌病小鼠心功能障碍中的作用[J]. 国际心血管病杂志，2023，50(3)：165-169.

[29] 田浩,熊永红,张艺,等. NRF2在糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用:与铁死亡的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(3):348-352.

[30] 余嘉彬,胡童童,姚琪,等. 组织蛋白酶B通过铁死亡途径加重糖尿病心肌病小鼠心肌损伤[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(12):1344-1348.

[31] ZHANG W Q,LU J H,WANG Y Y,et al. Canagliflozin attenuates lipotoxicity in cardiomyocytes by inhibiting inflammation and ferroptosis through activating AMPK pathway[J]. International journal of molecular sciences,2023,24(1):858.

[32] 任晓静,张海龙,程远,等. 竹节参总皂苷调控AMPK/mTOR/ULK1通路介导的铁自噬对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞铁死亡的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2024,40(1):53-63.

[33] WANG X,CHEN X X,ZHOU W Q,et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways[J]. Acta pharmaceutica sinica B,2022,12(2):708-722.

[34] LI S W,ZHENG L S,ZHANG J,et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy[J]. Free radical biology and medicine,2021,162:435-449.

[35] 关锡梅,解勇圣,倪伟建,等. Nrf2/HO-1/GPX4对高糖诱导足细胞铁死亡的影响及小檗碱的干预机制研究[J]. 中国药理学通报,2021,37(3):396-403.

[36] LU Q Y,YANG L J,XIAO J J,et al. Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway[J]. Free radical biology and medicine,2023,195:89-102.

[37] WANG Y,BI R,QUAN F,et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy[J]. European journal of pharmacology,2020,888:173574.

[38] 丁阳,王利. 基于Nrf2/HMOX-1铁死亡信号通路探讨番泻叶苷A治疗糖尿病肾病的机制[J]. 中医药信息,2021,38(7):36-39.

[39] FAN X E,XU M H,REN Q F,et al. Downregulation of fatty acid binding protein 4 alleviates lipid peroxidation and oxidative stress in diabetic retinopathy by regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ-mediated ferroptosis[J]. Bioengineered,2022,13(4):10540-10551.

[40] 张进,贾爱华,高岩,等. 铁死亡在高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤中的作用及机制[J]. 国际眼科杂志,2023,23(6):894-899.

[41] SHAO J Z,BAI Z X,ZHANG L R,et al. Ferrostatin-1 alleviates tissue and cell damage in diabetic retinopathy by improving the antioxidant capacity of the Xc:GPX4 system[J]. Cell death discovery,2022,8:426.

[42] PITTAS A G,LAU J,HU F B,et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. a systematic review and meta-analysis[J]. The journal of clinical endocrinology & metabolism,2007,92(6):2017-2029.

[43] 王海静,杨连伟,鞠华秀. 维生素D对新发2型糖尿病患者胰岛β细胞早相分泌功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 吉林医学,2023,44(5):1225-1227.

[44] DING Y,WU Q N. 1,25D/VDR inhibits pancreatic β cell ferroptosis by downregulating FOXO1 expression in diabetes mellitus[J]. Cellular signalling,2023,105:110564.

[45] 王慧. 维生素D受体调控Nrf2/HO-1通路抑制糖尿病肾病肾小管上皮细胞铁死亡的机制研究[D]. 郑州:郑州大学,2023.

[46] CHEN H,ZHANG Y J,MIAO Y F,et al. Vitamin D inhibits ferroptosis and mitigates the kidney injury of prediabetic mice by activating the Klotho/p53 signaling pathway[J]. Apoptosis,2024,29(9):1780-1792.

[47] ZHAN D M,ZHAO J,SHI Q,et al. 25-hydroxyvitamin D3 inhibits oxidative stress and ferroptosis in retinal microvascular endothelial cells induced by high glucose through down-regulation of miR-93[J]. BMC ophthalmology,2023,23(1):22.

[48] GUO X P,LIN H K,LIU J J,et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D attenuates diabetic cardiac autophagy and damage by vitamin D receptor-mediated suppression of FoxO1 translocation[J]. The journal of nutritional biochemistry,2020,80:108380.

(责任编辑:李晓炜)