

铁死亡调控代谢相关脂肪性肝病的研究进展

谢婉婷, 谭婉燕*

华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2025年3月22日; 录用日期: 2025年4月15日; 发布日期: 2025年4月23日

摘要

铁死亡是近年发现的一种铁依赖的非凋亡性的程序性细胞死亡方式, 其主要特征包括铁稳态失衡与脂质过氧化。代谢相关脂肪性肝病(Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)是与肥胖、胰岛素抵抗等相关的一种代谢性疾病, 其正迅速成为全球慢性肝病最常见的病因之一。研究指出, 铁死亡在MAFLD的病理进展中起着关键作用, 抑制铁死亡可能成为MAFLD的一种新的治疗策略。本文对近年来铁死亡在MAFLD中作用分子细胞机制、铁死亡的检测及铁死亡抑制剂治疗MAFLD的临床研究进展进行总结, 以期治疗MAFLD提供新的思路及研究方向。

关键词

铁死亡, 代谢相关脂肪性肝病, 铁稳态失衡, 脂质过氧化, 检测方法, 药物治疗

Research Advances on the Regulation of Ferroptosis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease

Wanting Xie, Wanyan Tan*

Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Mar. 22nd, 2025; accepted: Apr. 15th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

Ferroptosis is an iron-dependent, non-apoptotic, programmed cell death, characterized by iron homeostasis and lipid peroxidation. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a metabolic disorder associated with obesity and insulin resistance, and it is rapidly becoming one of

*通讯作者。

文章引用: 谢婉婷, 谭婉燕. 铁死亡调控代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2557-2565.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541213

the most common causes of chronic liver disease worldwide. Studies have indicated that ferroptosis plays an important regulatory role in the occurrence and development of MAFLD, and ferroptosis may be a new therapeutic target for MAFLD. In this paper, the molecular and cellular mechanisms of ferroptosis in MAFLD, the detection of ferroptosis and the latest progress in clinical research on the treatment of MAFLD with ferroptosis inhibitors were summarized in order to provide new ideas and research directions for the treatment of MAFLD.

Keywords

Ferroptosis, Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, Iron Homeostasis Imbalance, Lipid Peroxidation, Detection Method, Medicine Therapy

Copyright © 2025 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/>



Open Access

1. 引言

铁死亡(ferroptosis)是一种新型的铁依赖的程序性细胞死亡,不同于自噬、坏死和坏死凋亡等,其特征是铁稳态失衡造成的铁超载和活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)依赖性脂质过氧化物的积累,主要表现为细胞连接断裂、线粒体变小、嵴收缩、线粒体外膜破裂等,且不出现染色质凝结、细胞膜破裂[1]。铁死亡最早由 Dixon 等人[2]在研究癌细胞死亡过程中发现。代谢相关脂肪性肝病(Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, MAFLD),是一种以全身代谢失调为特征的慢性肝脂肪变性疾病的新定义[3],病理特征为肝脏内异常脂质沉积,疾病谱包括肝脏脂肪变性、代谢相关脂肪性肝炎(Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, MASH),进一步可发展为肝硬化甚至肝癌。MAFLD 是全球范围内常见的慢性肝病,在未来几十年可能成为终末期肝病的主要病因[4]。近年大量研究表明,铁死亡在 MAFLD 的发生发展中起着重要的调控作用[5]。如 MAFLD 患者肝脏中普遍存在着铁离子含量过高的问题,而细胞铁离子超载引发的脂质过氧化等正是造成 MAFLD 主要原因[6]。如何通过调节细胞铁死亡来干预 MAFLD 的发生发展已成为病因学研究和治疗的热点和焦点[7]。本文对铁死亡在 MAFLD 中作用分子细胞机制、铁死亡的检测和铁死亡抑制剂治疗 MAFLD 的临床研究进行总结,以期治疗 MAFLD 提供新的思路及研究方向。

2. 铁死亡调控 MAFLD 的细胞分子机制

2.1. 铁稳态失衡

2.1.1. 铁代谢过程

铁几乎是所有生命体必需微量元素,它参与各种生物过程,如氧运输、线粒体呼吸、DNA/RNA 合成、酶反应及脂质代谢等。铁代谢的调节涉及多个尺度的过程,从亚细胞到有机体[8]。生物体内的铁平衡称为铁稳态,即一个不断吸收、利用、储存和循环的铁动态平衡。正常情况下,人体生理需要的铁主要来源于巨噬细胞对衰老红细胞吞噬后所释放的铁及食物中摄取。膳食中的铁主要为 Fe^{3+} ,需经十二指肠上皮细胞色素 b 还原为 Fe^{2+} ,在近端十二指肠通过二价金属转运蛋白 1 (DMT1)被吸收。吸收的铁进一步通过铁转运蛋白(FPN)经十二指肠基底外侧膜转移后,被氧化为 Fe^{3+} ,与转铁蛋白结合后分布到全身,最后通过转铁蛋白受体(Trf)被细胞吸收[9]。

2.1.2. 铁稳态失衡调控 MAFLD 的机制

铁的吸收、利用、储存和循环失衡引起的生物体内铁缺乏或超载,称为铁稳态失衡。肝脏作为主要的铁储存器官之一,也是最早显示铁超载的器官,铁超载可直接诱发包括肝脏在内的多种器官的铁死亡[7]。当细胞内铁超载时,生物体细胞内的 ROS 包括超氧阴离子、羟基自由基和过氧化氢等会通过芬顿反应催化含氧自由基的形成,从而引起氧化应激,进一步加剧溶酶体、线粒体等的过氧化损伤,导致细胞器和质膜完整性的损失,从而引发铁死亡[10]。肝细胞可分泌铁调素(hepcidin)影响铁代谢[9]。铁调素通过与 FPN 结合导致 FPN 内化降解,从而抑制小肠铁吸收及巨噬细胞的铁再循环[11]。当循环中血清铁水平升高时,铁调素分泌相应增多,作用于细胞膜上的运铁素,阻碍内源、外源铁向循环铁池中流动。作为整个铁稳态的核心,hepcidin-FPN 轴受到多因素的调控,比如缺氧、贫血、缺铁以及炎症等。hepcidin-FPN 失衡触发铁摄取增加可导致铁超载,直接诱发肝细胞铁死亡,导致 MAFLD 的发生。此外,铁稳态失衡还与肥胖和胰岛素抵抗有关,而肥胖和胰岛素抵抗正是 MAFLD 患者的典型特征[12]。

研究发现,转铁蛋白在维持肝脏铁稳态、促进红细胞生成和肝功能方面起保护作用,是肝细胞铁死亡的关键调控因子,用铁死亡抑制剂铁抑素-1 (fer-1)和肝细胞特异性敲除金属转运体(SLC39A14)治疗肝细胞特异性转铁蛋白敲除小鼠(Trf-LKO),可显著减少 Trf-LKO 发生铁超载诱导的肝脏铁死亡和肝纤维化[13]。

综上所述,不难推测,MAFLD 的发病机制可能与铁稳态失衡有关,而大量研究也证实了这一点。

2.2. 脂质过氧化

2.2.1. 脂质过氧化过程

生理状态下,氧化与抗氧化过程呈动态平衡状态,维持体内功能正常运作。脂质过氧化是指在细胞膜和细胞器膜上发生的、由自由基介导的脂质过氧化物产生导致脂质氧化降解,破坏细胞膜脂质双分子层结构的过程[14],最终导致活性氧积累,造成胞内脂质、蛋白质及核酸等成分被氧化破坏,严重影响细胞结构及功能。脂质过氧化是铁死亡发生过程中的关键事件,也是导致质膜破坏的根本原因。

脂质氧化的整个过程包括起始、增殖和终止三个步骤[15]。在脂质过氧化起始阶段,羟基自由基等促氧化剂会提取烯丙基氢,形成碳中心脂质自由基(L·)。在增殖阶段,脂质自由基(L·)迅速与氧反应形成脂质过氧自由基(LOO·),它从另一个产生新的 L·(继续链式反应)和脂质过氧化氢(LOOH)的脂质分子中提取一个氢。在终止反应中,如维生素 E 等抗氧化剂向 LOO·物种贡献一个氢原子,形成相应的维生素 E 自由基,与另一个 LOO·自由基反应,形成非自由基产物。一旦引发脂质过氧化,就会发生连锁反应,直到产生终止产物。脂质氧化的主要初级产物是脂质过氧化氢(LOOH),次生产物是许多不同醛类,包括丙二醛(MDA)、丙醛、己醛和 4-羟基壬烯醛(4HNE)等。这些产物最终都可造成脂质体膜氧化破损,严重损伤细胞膜,引发铁死亡。

2.2.2. 脂质过氧化调控 MAFLD 的机制

研究指出,90%以上的 MAFLD 患者表现出脂质过氧化标志物,如丙二醛(MDA)和 4-羟基壬烯醛(4-HNE)水平升高,其中, MASH 患者的 MDA 和 4-HNE 远高于脂肪肝变性患者[16]。尽管有上述发现,但铁死亡通过脂质过氧化调控 MAFLD 的病理机制仍是一个极具争议的话题。在当前的研究中,本文总结了以下两种典型的调控铁死亡的抗氧化系统:

1) System Xc⁻/GSH/GPX4: 胱氨酸-谷氨酸反向转运体(System Xc⁻)/还原型谷胱甘肽(GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)是调控铁死亡的抗氧化系统之一。GSH 是机体重要的抗氧化剂,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸合成。胱氨酸-谷氨酸反向转运体,又称为 System Xc⁻,由 SLC3A2 和 SLC7A11 组成,负

责将胱氨酸转运进细胞内,其在胞内迅速转化为半胱氨酸,经过一系列生化过程生成 GSH [17]。GPX4 是一种谷胱甘肽(GSH)和硒依赖性谷胱甘肽过氧化物酶,是主要的磷脂氢过氧化物酶,是一种主要的脂质过氧化清除剂,抑制细胞脂质过氧化产物生成[18]。在 GPX4 的催化作用下,LOOH 接受 GSH 提供的氢,被还原成无毒的 LOH,实现脂质过氧化的解毒,避免细胞发生铁死亡。三者共同组成 GSH/GPX4 信号轴,通过控制脂质过氧化产物生成干预铁死亡。当脂质过氧化产物的积累超过了由 GSH 和 GPX4 所维持的氧化还原含量,或即使在细胞中半胱氨酸和谷胱甘肽含量正常的情况下发生的 GPX4 失活都可引发铁死亡,引起 MAFLD 的发生。

2) PUFA: 生物膜上的脂质包括甘油磷脂、鞘磷脂和胆固醇等,磷脂分子中含有不同比例的单不饱和脂肪酸(MUFA)和多不饱和脂肪酸(PUFA)。铁死亡发生过程中的脂质氧化的关键是磷脂,尤其是含有多不饱和脂肪酸(PUFA)的磷脂。含有 PUFA 的磷脂的发生广泛氧化时可能会改变膜的结构,增加膜的通透性,最终导致质膜破裂引发铁死亡[19]。研究发现促进 PUFA 掺入磷脂可以促进铁死亡,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4)是介导 PUFA 掺入到磷脂上的关键蛋白质之一,对细胞铁死亡敏感性有着决定性作用[20]。此外,研究发现脂质过氧化酶(LOX)可催化 PUFA 生成脂质过氧化物如丙二醛(MDA)和 4-羟基壬醛,促进铁死亡的发生[21],进而导致 MAFLD 的发生。

3. 铁死亡的检测

针对铁死亡的相关检测方法多种多样,各有优劣。目前诊断 MAFLD 肝细胞铁死亡的金标准仍然是肝活检,但其为有创检查,无论是患者的接受度还是操作简便性来说实施难度都较大,且铁死亡涉及复杂的诱导和调控机制,有多种信号通路与代谢途径参与,开发特异、准确、便捷、灵敏的检测方法成为研究热点。本文介绍如下四种铁死亡检测方法。

3.1. 透射电镜

透射电镜(TEM)可以直观、清晰地观察到铁死亡的形态学变化,如线粒体膜密度增加、线粒体体积小、线粒体嵴消失、线粒体外膜破裂等。如 Sun [22]等应用 TEM 观察到 A549 细胞经 TGF- β 1 或 Erastin 处理后线粒体变圆变小,线粒体嵴减少,外膜部分破损,说明了 Erastin 可诱导 A549 细胞的铁死亡,促进肺上皮细胞的去上皮化,且抑制肌成纤维细胞的分化过程。Cai [23]等应用 TEM 观察缺氧缺血性脑损伤(HIBD)模型大鼠的线粒体损伤情况,提出 VD 可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制铁死亡,在新生儿 HIE 中发挥保护作用。近年来,相关的研究仍在使用 TEM 检测铁死亡[24]。然而,TEM 需要把样品切薄使电子束穿过,这可能会破坏样品,且 TEM 需在真空环境里制备标本,操作复杂,这给 TEM 制样带来很大的难度。所以,TEM 常作为其他技术的基础,与其他检测方法结合使用。

3.2. 细胞活性检测

乳酸脱氢酶(LDH)法检测细胞的铁死亡最具代表性。Cui [25]等使用 LDH 评估不同小胶质细胞和巨噬细胞对 RSL3 诱导的铁死亡的敏感性,揭示了铁死亡在小胶质细胞和巨噬细胞中的促炎作用,提出 RSL3 靶向治疗疾病中的铁死亡,既要考虑铁死亡效应,又要考虑抗炎作用。Wang [26]等通过检测 LDH 的释放量及其他铁死亡检测方法共同证明了(+)-黄皮酰胺通过抑制肝细胞铁死亡和激活 Keap1-Nrf2 通路改善了乙酰氨基酚所致药物性肝损伤,这为药物性肝损伤临床治疗提供了创新策略。此外,CKK8 [27]、细胞内铁离子含量的变化[28]等也可反映细胞铁死亡情况。但是,细胞活性检测特异性不足,无法区分铁死亡与其他细胞死亡类型(如坏死、凋亡或焦亡),易导致假阳性结果,且易受样本状态和操作误差影响。此外,细胞内铁离子含量的变化也易受代谢影响。

3.3. 荧光探针检测

荧光探针技术能以较低的成本和便捷操作检测铁死亡情况[29], 最常用的荧光染料有碘化丙啶(PI)、SYTOX Green、BODIPYTM581/591 C11、亚油酰胺炔(Click-iT LAA)、Spy-LHP 等。PI 可应用于铁死亡的检测, 如 Gao 等[30]使用 PI 荧光探针检测细胞的铁死亡, 发现染色溶酶体抑制剂 BafA1 和氯喹(CQ)可以显著阻断 mef 和 HT1080 细胞中 erstin 诱导的铁蛋白磷酸化, BafA1 也能抑制 mef 和 HT1080 细胞中胱氨酸饥饿诱导的铁死亡, 有力证实了铁死亡是细胞自噬死亡的一种形式。SYTOX Green 是一种高亲和力核酸染料, 有研究基于 SYTOX Green 染料检测植物细胞的铁死亡[31]。也有研究指出使用 BODIPYTM581/591 C11 染料测定活细胞中的脂质过氧化物水平可分析细胞铁死亡情况[32]如 Lei [33]等使用 BODIPYTM581/591 C11 染料测定癌细胞脂质过氧化帮助证明了电离辐射能够诱导细胞发生铁死亡, 但操作需严格避光。值得注意的是, 这些荧光探针存在检测特异性不高的缺点, 因此, 在实际操作和应用的时候, 应综合铁死亡的特点来帮助鉴定铁死亡的发生。

3.4. 铁死亡相关基因与蛋白检测

采用 Western blot、免疫荧光、免疫组织化学、实时荧光定量 PCR 技术、RNA-seq 等方法可测定铁死亡相关基因与蛋白的表达水平, 并为细胞铁死亡检测提供依据。PTGS2、CHAC1、TfR1、ACSL4 等基因或蛋白的表达常常作为铁死亡的生物标记来使用, 但这些标志物仍然具有一定的局限性, 它们不是只在特定的模型中表达, 需结合其他的技术手段来共同表征铁死亡。有研究发现动脉粥样硬化的严重程度与 PTGS2、ACSL4 等的表达呈正相关, 与 GPX4 的表达负相关, PTGS2 可能是动脉粥样硬化的中枢基因, 并通过调节铁死亡影响动脉粥样硬化的发生和发展[34]。也有研究表明双氢青蒿素可通过促进 CHAC1 表达上调来触发原发性肝癌细胞的铁死亡[35]。另外, Li 等应用 RNA-seq 分析 MCD 饮食诱导 MASH 小鼠的肝脏中的基因表达, 表明花生四烯酸代谢升高促进了 MCD 饮食小鼠肝细胞的铁死亡, 提示铁死亡可能成为 MASH 治疗的靶点[36]。虽然基因与蛋白的检测特异性高, 但依赖抗体质量, 且需多指标联合验证。

综上, 因铁死亡与其他细胞死亡方式(如凋亡、坏死等)可能存在重叠指标, 所以特思维的检测需结合形态学和分子标志物等综合判断。铁死亡的初筛检测可选用成本低、操作便捷的细胞活性检测, 机制验证可选择 TEM、基因及蛋白检测, 动态监测铁死亡变化可选择铁离子含量变化及 BODIPYTM581/591 C11 等荧光探针。通过上述方法组合, 可全面评估铁死亡的发生及调控机制, 同时规避单一检测手段的局限性。

4. 铁死亡抑制剂治疗 MAFLD 的进展

大量证据表明, 铁死亡可能是 MAFLD 的触发因素, 铁死亡抑制剂可通过抑制铁死亡从而减轻 MAFLD。本文总结了以下铁死亡抑制剂在 MAFLD 中的应用。

4.1. 铁螯合剂

铁螯合剂可以与游离铁离子有效结合, 降低组织铁水平, 常用的铁螯合剂有去铁胺、去铁酮等[37]。Louandre [38]等发现使用去铁胺消耗细胞内铁, 可以显著保护肝癌细胞免受索拉非尼的细胞毒性作用。Wu [39]等应用 Fer-1 和去铁胺研究铁死亡在肝 I/R 损伤中的作用, 突出了铁死亡抑制在减轻肝 I/R 损伤中的治疗潜力。目前仅有文献报道了利用微波辅助热解法制得的荧光蛋白基碳点(EWCDs)螯合 Fe³⁺治疗斑马鱼铁死亡诱导的 MAFLD [40]。此外, 二甲双胍虽不是铁螯合剂, 但研究发现二甲双胍可通过 AMPK 途径上调 FPN 蛋白缓解肝细胞铁超载, 抑制铁死亡, 从而对高脂饮食诱导的 MAFLD 发挥保护作用[41]。与临床批准的铁螯合剂相比, 研究表明 FOT1 在多个 MASH 模型中有效逆转肝损伤, 且无明显毒性副作用。

用, 支持铁终结者 1 (FOT1)作为 MAFLD 所有阶段和未来临床试验的一种有前途的新治疗选择[42]。目前铁螯合剂在 MAFLD 治疗中的应用仍需大量研究来支持。

4.2. 抗氧化剂

Lip-1 是第一个被鉴定的 liproxstatin 类分子, 它通过清除自由基来抑制铁死亡, 防止 PUFA 氧化[43]。此外, 维生素 E 和吡格列酮被写入 2018 年 MAFLD 管理指南[44]。维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂, 可以降低 PUFA 氧化水平, 抑制细胞铁死亡, 适用于非糖尿病的 MASH 患者, 但需谨慎用药, 可能增加出血性脑中风等风险[44]。吡格列酮是一种胰岛素增敏剂, 亦可通过抑制 ACSL4 改善脂质过氧化抑制铁死亡, 但临床研究数据有限, 也需谨慎用药[45]。同时, 许多研究提出了抗氧化的饮食疗法, 如类胡萝卜素、维生素 C 等。

4.3. 中药制剂

研究发现一些中药制剂也可通过抑制铁死亡来改善 MAFLD。例如, 芍药苷通过抑制脂质生成和激活 FAs β -氧化, 显示出改善 MAFLD 的潜力[46]。Xue [47]等人发现四物汤(舒地黄、当归、白芍、川芎)可以有效阻止长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4)介导的花生四烯酸(AA)酯化诱导的肝细胞铁死亡, 对 MCD 饮食诱导的 MAFLD 具有明显的治疗作用。研究发现茵陈颗粒可激活 PPAR α /Nrf2/GPX4 信号通路, 减少全身氧化应激反应和抑制肝组织铁死亡, 从而改善肝功能损伤, 调节糖脂代谢紊乱, 降低肝脏脂肪变性程度, 减少全身氧化应激和炎症反应[48]。也有研究指出葛根素通过 SIRT1/Nrf2 信号通路抑制铁凋亡和炎症而改善 MAFLD [49]。此外, 有研究通过斑马鱼幼鱼模型证实了膈下逐瘀汤(当归、川芎、桃仁、红花、五灵脂等)可能通过激活 SIRT1/Nrf2/GPX4 轴来抑制铁死亡, 从而改善 MAFLD 模型斑马鱼幼鱼肝组织的一系列病理变化[50]。

4.4. 纳米抑制剂

与铁螯合剂等抑制剂相比, 纳米抑制剂介导的铁死亡治疗鲜有报道。由于溶酶体是铁和纳米颗粒运输的主要亚细胞器, 目前研究热点集中于阐明纳米颗粒与溶酶体中的铁代谢之间的相互作用[51]。未来可做更多相关试验及结合 MAFLD 患者代谢特征来探索纳米抑制剂个体化干预策略。

鉴于目前对 MAFLD 相关的铁死亡相关作用途径和调控机制的了解有限, 许多问题仍然存在。无论如何, 至少在临床前研究中, 铁死亡抑制剂已被证明对 MAFLD 是有效的。因此, 未来的研究可侧重于开发针对 MAFLD 患者的更有效的具有改进药物特性的铁死亡抑制剂。

5. 总结与展望

MAFLD 在世界范围内有着较高的发病率, 铁死亡作为一种新型细胞死亡形式, 参与了 MAFLD 生理病理过程。本文总结了当前铁死亡在 MAFLD 中作用分子细胞机制、铁死亡的检测和铁死亡抑制剂治疗 MAFLD 的临床研究进展, 希望对靶向铁死亡治疗 MAFLD 相关创新策略提供思路。

参考文献

- [1] Jiang, X., Stockwell, B.R. and Conrad, M. (2021) Ferroptosis: Mechanisms, Biology and Role in Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 266-282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
- [2] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [3] Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., Anstee, Q.M., Targher, G., Romero-Gomez, M., *et al.* (2020) A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of*

- Hepatology*, **73**, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
- [4] Guo, Z., Wu, D., Mao, R., Yao, Z., Wu, Q. and Lv, W. (2025) Global Burden of MAFLD, MAFLD Related Cirrhosis and MASH Related Liver Cancer from 1990 to 2021. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 7083. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91312-5>
 - [5] Shao, T. and Chung, R.T. (2024) Ironing out MAFLD: Therapeutic Targeting of Liver Ferroptosis. *Cell Metabolism*, **36**, 2167-2169. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.09.005>
 - [6] Kowdley, K.V., Belt, P., Wilson, L.A., Yeh, M.M., Neuschwander-Tetri, B.A., Chalasani, N., *et al.* (2012) Serum Ferritin Is an Independent Predictor of Histologic Severity and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **55**, 77-85. <https://doi.org/10.1002/hep.24706>
 - [7] Chen, J., Li, X., Ge, C., Min, J. and Wang, F. (2022) The Multifaceted Role of Ferroptosis in Liver Disease. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 467-480. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00941-0>
 - [8] Chifman, J., Laubenbacher, R. and Torti, S.V. (2014) A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. In: Corey, S.J., Kimmel, M. and Leonard, J.N., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 201-225. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2_10
 - [9] Tussing-Humphreys, L., Pustacioglu, C., Nemeth, E. and Braunschweig, C. (2012) Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **112**, 391-400. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.038>
 - [10] Aroun, A., Zhong, J.L., Tyrrell, R.M. and Pourzand, C. (2012) Iron, Oxidative Stress and the Example of Solar Ultraviolet a Radiation. *Photochemical & Photobiological Sciences*, **11**, 118-134. <https://doi.org/10.1039/c1pp05204g>
 - [11] Drakesmith, H., Nemeth, E. and Ganz, T. (2015) Ironing out Ferroportin. *Cell Metabolism*, **22**, 777-787. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.006>
 - [12] Folgueras, A.R., Freitas-Rodríguez, S., Ramsay, A.J., Garabaya, C., Rodríguez, F., Velasco, G., *et al.* (2018) Matriptase-2 Deficiency Protects from Obesity by Modulating Iron Homeostasis. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1350. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03853-1>
 - [13] Yu, Y.Y., Li, J., *et al.* (2021) Hepatic Transferrin Plays a Role in Systemic Iron Homeostasis and Liver Ferroptosis. *Cell Death Discovery*, **7**, 193.
 - [14] Ayala, A., Muñoz, M.F. and Argüelles, S. (2014) Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2014**, Article ID: 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
 - [15] Hui, Y., *et al.* (2011) Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chemical Reviews*, **10**, 5944-5972.
 - [16] Wu, J., Wang, Y., Jiang, R., Xue, R., Yin, X., Wu, M., *et al.* (2021) Ferroptosis in Liver Disease: New Insights into Disease Mechanisms. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 276. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00660-4>
 - [17] Chen, X., Kang, R., Kroemer, G. and Tang, D. (2021) Broadening Horizons: The Role of Ferroptosis in Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 280-296. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00462-0>
 - [18] Ursini, F. and Maiorino, M. (2020) Lipid Peroxidation and Ferroptosis: The Role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine*, **152**, 175-185. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027>
 - [19] Hassannia, B., Vandenabeele, P. and Vanden Berghe, T. (2019) Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell*, **35**, 830-849. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.04.002>
 - [20] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., *et al.* (2016) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
 - [21] Shah, R., Shchepinov, M.S. and Pratt, D.A. (2018) Resolving the Role of Lipoygenases in the Initiation and Execution of Ferroptosis. *ACS Central Science*, **4**, 387-396. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00589>
 - [22] Sun, L., Dong, H., Zhang, W., Wang, N., Ni, N., Bai, X., *et al.* (2021) Lipid Peroxidation, GSH Depletion, and slc7a11 Inhibition Are Common Causes of EMT and Ferroptosis in A549 Cells, but Different in Specific Mechanisms. *DNA and Cell Biology*, **40**, 172-183. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5730>
 - [23] Cai, Y., Li, X., Tan, X., Wang, P., Zhao, X., Zhang, H., *et al.* (2022) Vitamin D Suppresses Ferroptosis and Protects against Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy by Activating the Nrf2/Ho-1 Pathway. *Translational Pediatrics*, **11**, 1633-1644. <https://doi.org/10.21037/tp-22-397>
 - [24] Mi, Y., Wei, C., Sun, L., Liu, H., Zhang, J., Luo, J., *et al.* (2023) Melatonin Inhibits Ferroptosis and Delays Age-Related Cataract by Regulating Sirt6/p-Nrf2/gpx4 and SIRT6/NCOA4/FTTH Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **157**, Article ID: 114048. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114048>
 - [25] Cui, Y., Zhang, Z., Zhou, X., Zhao, Z., Zhao, R., Xu, X., *et al.* (2021) Microglia and Macrophage Exhibit Attenuated

- Inflammatory Response and Ferroptosis Resistance after RSL3 Stimulation via Increasing Nrf2 Expression. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02231-x>
- [26] Wang, M., Liu, C., Wang, T., Yu, H., Ouyang, S., Wu, Y., *et al.* (2020) (+)-Clausenamide Protects against Drug-Induced Liver Injury by Inhibiting Hepatocyte Ferroptosis. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 781. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02961-5>
- [27] Gong, L., Yu, Q., Wang, H., Xu, C., Dou, Y., Mao, B., *et al.* (2022) Neurofilament Light Chain (NF-L) Stimulates Lipid Peroxidation to Neuronal Membrane through Microglia-Derived Ferritin Heavy Chain (FTH) Secretion. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 3938940. <https://doi.org/10.1155/2022/3938940>
- [28] Chen, X., Yu, C., Kang, R. and Tang, D. (2020) Iron Metabolism in Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 590226. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590226>
- [29] Zeng, F., Nijati, S., Tang, L., Ye, J., Zhou, Z. and Chen, X. (2023) Ferroptosis Detection: From Approaches to Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202300379. <https://doi.org/10.1002/anie.202300379>
- [30] 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>
- [31] Distéfano, A.M., Marchetti, F., Zabaleta, E. and Pagnussat, G.C. (2022) Measuring and Perturbing Ferroptosis in Plants. In: Klemenčič, M., Stael, S. and Huesgen, P.F., Eds., *Plant Proteases and Plant Cell Death*, Springer, 185-192. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2079-3_15
- [32] Martinez, A.M., Kim, A. and Yang, W.S. (2020) Detection of Ferroptosis by BODIPYTM 581/591 C11. In: Vancurova, I. and Zhu, Y., Eds., *Immune Mediators in Cancer*, Springer, 125-130. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0247-8_11
- [33] Lei, G., Zhang, Y., Koppula, P., Liu, X., Zhang, J., Lin, S.H., *et al.* (2020) The Role of Ferroptosis in Ionizing Radiation-Induced Cell Death and Tumor Suppression. *Cell Research*, **30**, 146-162. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0263-3>
- [34] Zhou, Y., Zhou, H., Hua, L., Hou, C., Jia, Q., Chen, J., *et al.* (2021) Verification of Ferroptosis and Pyroptosis and Identification of PTGS2 as the Hub Gene in Human Coronary Artery Atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **171**, 55-68. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.009>
- [35] Wang, Z., Li, M., Liu, Y., Qiao, Z., Bai, T., Yang, L., *et al.* (2021) Dihydroartemisinin Triggers Ferroptosis in Primary Liver Cancer Cells by Promoting and Unfolded Protein Response-induced Upregulation of CHAC1 Expression. *Oncology Reports*, **46**, Article No. 240. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8191>
- [36] Li, X., Wang, T., Huang, X., Li, Y., Sun, T., Zang, S., *et al.* (2020) Targeting Ferroptosis Alleviates Methionine-Choline Deficient (MCD)-Diet Induced NASH by Suppressing Liver Lipotoxicity. *Liver International*, **40**, 1378-1394. <https://doi.org/10.1111/liv.14428>
- [37] Antonella, B., Enrica Antonia, M., Francesco, M., *et al.* (2023) Iron Chelation Therapy. *European Journal of Haematology*, **110**, 490-497.
- [38] Louandre, C., Ezzoukhry, Z., Godin, C., Barbare, J., Mazière, J., Chauffert, B., *et al.* (2013) Iron-Dependent Cell Death of Hepatocellular Carcinoma Cells Exposed to Sorafenib. *International Journal of Cancer*, **133**, 1732-1742. <https://doi.org/10.1002/ijc.28159>
- [39] Wu, S., Yang, J., Sun, G., Hu, J., Zhang, Q., Cai, J., *et al.* (2021) Macrophage Extracellular Traps Aggravate Iron Overload-Related Liver Ischaemia/Reperfusion Injury. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 3783-3796. <https://doi.org/10.1111/bph.15518>
- [40] Yu, L., He, M., Liu, S., Dou, X., Li, L., Gu, N., *et al.* (2021) Fluorescent Egg White-Based Carbon Dots as a High-Sensitivity Iron Chelator for the Therapy of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Iron Overload in Zebrafish. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 54677-54689. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c14674>
- [41] 岳芳芝. 基于铁死亡探讨二甲双胍改善 NAFLD 的机制[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [42] Tao, L., Yang, X., Ge, C., Zhang, P., He, W., Xu, X., *et al.* (2024) Integrative Clinical and Preclinical Studies Identify Ferroterminator1 as a Potent Therapeutic Drug for Mash. *Cell Metabolism*, **36**, 2190-2206.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.013>
- [43] Zilka, O., Shah, R., Li, B., Friedmann Angeli, J.P., Griesser, M., Conrad, M., *et al.* (2017) On the Mechanism of Cytoprotection by Ferrostatin-1 and Liproxstatin-1 and the Role of Lipid Peroxidation in Ferroptotic Cell Death. *ACS Central Science*, **3**, 232-243. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00028>
- [44] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., *et al.* (2017) The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **67**, 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [45] Kung, Y., Chiang, H., Li, M., Gong, Y., Chiu, H., Hung, C., *et al.* (2022) Acyl-Coenzyme a Synthetase Long-Chain Family Member 4 Is Involved in Viral Replication Organelle Formation and Facilitates Virus Replication via Ferroptosis. *mBio*, **13**, e0271721. <https://doi.org/10.1128/mbio.02717-21>

-
- [46] Li, Y., Qiao, J., Wang, B., Bai, M., Shen, J. and Cheng, Y. (2018) Paeoniflorin Ameliorates Fructose-Induced Insulin Resistance and Hepatic Steatosis by Activating LKB1/AMPK and AKT Pathways. *Nutrients*, **10**, Article No. 1024. <https://doi.org/10.3390/nu10081024>
- [47] Xue, X., Wang, L., Wu, R., Li, Y., Liu, R., Ma, Z., *et al.* (2024) Si-Wu-Tang Alleviates Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease by Inhibiting ACSL4-Mediated Arachidonic Acid Metabolism and Ferroptosis in MCD Diet-Fed Mice. *Chinese Medicine*, **19**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00953-7>
- [48] 刘云霄. 芪茵颗粒调控 PPAR α /Nrf2/GPX4 信号通路抑制铁死亡治疗非酒精性脂肪性肝病肝郁脾虚证的研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2024.
- [49] Yang, M., Xia, L., Song, J., Hu, H., Zang, N., Yang, J., *et al.* (2023) Puerarin Ameliorates Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease by Inhibiting Ferroptosis and Inflammation. *Lipids in Health and Disease*, **22**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01969-y>
- [50] 赵玉强, 王自有, 李安琪, 等. 膈下逐瘀汤抑制铁死亡干预代谢相关脂肪性肝病的作用机制[J]. 中国药房, 2024, 35(24): 2977-2983.
- [51] Zheng, H., Jiang, J., Xu, S., Liu, W., Xie, Q., Cai, X., *et al.* (2021) Nanoparticle-Induced Ferroptosis: Detection Methods, Mechanisms and Applications. *Nanoscale*, **13**, 2266-2285. <https://doi.org/10.1039/d0nr08478f>