

铁死亡在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用及中医药干预研究进展

高佳炜*, 袁星星[#]

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月5日

摘要

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与遗传、代谢相关的慢性进展性肝病, 铁死亡(ferroptosis)参与了其发生发展过程, 但人们对铁死亡在NAFLD中的作用机制仍知之甚少。近年来越来越多的研究报道表明, 中药单体及复方能够通过干预铁死亡来发挥抗NAFLD的作用。本文全面系统地总结了铁死亡在NAFLD中的作用以及中医药靶向治疗NAFLD的研究进展, 为NAFLD的临床治疗提供依据。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 铁死亡, 中医药, 研究进展

The Role of Ferroptosis in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Advances in Traditional Chinese Medicine Interventions

Jiawei Gao*, Xingxing Yuan[#]

Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 5, 2025

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic progressive liver disease associated with

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 高佳炜, 袁星星. 铁死亡在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用及中医药干预研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 508-515. DOI: 10.12677/acm.2025.15113124

genetic and metabolic factors. Ferroptosis has been implicated in the development and progression of NAFLD, but the mechanisms underlying its role in NAFLD are still not well understood. Recent studies have increasingly reported that traditional Chinese medicine (TCM) monomers and compounds can exert anti-NAFLD effects by intervening in ferroptosis. This article systematically summarizes the role of ferroptosis in NAFLD and the advances in TCM-targeted treatment of NAFLD, providing a basis for clinical treatment strategies.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Ferroptosis, Traditional Chinese Medicine, Research Progress

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

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种慢性代谢性应激性肝病,是指在很少饮酒或不饮酒的个体中,由营养过剩、胰岛素抵抗、氧化应激等原因引起的继发性肝脂肪变性,可见脂肪在超过 5%的肝细胞中蓄积[1]。NAFLD 疾病谱包括非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌(HCC)[2]。NAFLD 患病率高达 25%~35%,而 25%的 NAFLD 患者可进展 NASH,且 20%的 NASH 患者最终会发展为肝硬化甚至 HCC [1] [2]。NAFLD 已成为全球范围内的公共卫生问题,也为患者家庭与社会带来巨大的经济负担。因此,积极治疗 NAFLD,使之逆转或延缓发展,具有重大意义。目前,NAFLD 仍然没有批准的特效药物治疗,临床上的主要治疗手段为生活方式的改变和支持性治疗。获得广泛认可或批准的特效治疗药物是目前的研究方向。

NAFLD 发病机制尚未完全阐明,有研究发现 NAFLD 的发生发展与铁死亡的调节有着密切的联系[3]。铁死亡是一种有别于细胞凋亡、坏死、焦亡和自噬的铁依赖性的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)形式,与细胞内氧化应激加剧密切相关[4]。近年研究报道表明,铁死亡与 NAFLD 的肝脏氧化损伤关系密切,并且铁死亡抑制剂能够有效减轻 NAFLD,因此铁死亡可作为 NAFLD 研究的重要靶点[5]。鉴于 NAFLD 与铁死亡之间的关系受到越来越多的关注,且铁死亡在 NAFLD 的发生发展中的具体生物学功能仍需深入验证,因此,本文全面系统地总结了铁死亡在 NAFLD 中的作用以及中医药靶向治疗 NAFLD 的研究进展,为 NAFLD 的临床治疗提供依据。

2. 铁死亡

2.1. 铁死亡的定义

铁死亡是指细胞内的 Fe^{2+} 通过芬顿(fenton)反应促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)尤其是氢氧自由基的生成,进而导致细胞膜多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的氧化,形成脂质过氧化物(L-OOH)的累积[6]。这一过程最终导致细胞死亡,属于 PCD 的特定形式。

2.2. 铁死亡的发现

2003 年铁死亡最早被发现,Stockwell 研究团队在筛选杀死突变 RAS 的新治疗药物时观察到的一种新型的独特的细胞死亡形式[7]。随后,研究人员还发现铁螯合剂和亲脂性抗氧化剂能够阻断由 erastin 引起的细胞死亡,并且表现出细胞 ROS 水平明显升高[8]。2012 年 Dixon 等首次将上述细胞死亡方式正式

定义为铁死亡, 并阐释为是一种在形态学、生化和遗传水平上与传统细胞凋亡、坏死性凋亡和自噬细胞死亡具有显著差异的依赖铁和 ROS 的新型 PCD 形式[9]。2018 年, 细胞死亡命名委员会正式将铁死亡定义为调节性细胞死亡模式中的一种[10]。铁死亡的发现, 为诸多疾病的治疗提供了新的研究思路与方向。

2.3. 铁死亡的特征

在形态学上, 线粒体外膜破裂和皱缩, 膜密度增加, 体积缩小, 嵴减少或消失, 但细胞核仍保持正常形态; 在生化特征上, 主要表现为: 铁代谢失衡、脂质过氧化以及抗氧化途径失衡[11]。

2.4. 铁死亡的调控机制

2.4.1. 铁代谢

铁是维持细胞及机体运转的重要微量元素, 铁在人体内有 Fe^{2+} 及 Fe^{3+} 两种形态。人体循环中以更为稳定的 Fe^{3+} 的形式存在转运, Fe^{3+} 与细胞膜上的转铁蛋白(transferrin, Tf)结合后以 Tf-Fe^{3+} 的形式通过转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1)进入细胞内, 并通过还原酶还原为极不稳定的 Fe^{2+} 后, 经由二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter1, DMT1)释放入胞浆内的不稳定铁池中, 以铁蛋白轻链多肽和铁蛋白重链多肽的形式存在。存在过量的游离 Fe^{2+} 时, 大量 ROS 就会通过 fenton 反应生成, ROS 的过量堆积破坏了细胞膜脂质双分子层的稳定性, 最终导致细胞铁死亡[12]。

2.4.2. 脂质过氧化

脂质过氧化在铁死亡中发挥着关键作用。其作为铁死亡的核心特征之一, 通过生成过量的 L-OOH, 破坏细胞膜以诱发细胞铁死亡。脂质的氧化反应以铁为催化剂, 以 ROS 和 PUFAs 为反应底物。PUFAs 作为铁死亡发生过程中十分重要的原料, 损坏细胞膜要先经过酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase longchain family member 4, ACSL4)的活化, 再由溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)进行磷脂化, 而后才会与 ROS 产生更多的 L-OOH, 攻击细胞膜, 破坏细胞膜的稳定并影响细胞膜的功能, 最终导致细胞铁死亡[13]。

2.4.3. 抗氧化途径

胱氨酸-谷氨酸逆向转运体(system Xc⁻)是广泛存在于细胞膜中的氨基酸反向转运体, 由溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)和溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)组成, 主要介导谷氨酸与胱氨酸交换, 维护细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成和稳定。GSH 是细胞内主要的抗氧化剂之一, 它的缺乏会导致细胞抗氧化能力下降, ROS 积累, 从而促进铁死亡的发生。在铁死亡过程中, 细胞的抗氧化酶(如谷胱甘肽过氧化物酶 4, GPX4)发挥重要作用。GPX4 能够还原 L-OOH, 保护细胞免受铁死亡的影响。如果 GPX4 功能受损, L-OOH 无法有效清除, 从而导致铁死亡[14]。

2.4.4. 其他调控铁死亡因子

p53 是一种负责控制细胞增殖和凋亡的肿瘤抑制转录因子, 可负向调控细胞的糖酵解和脂质合成, 正向调控脂质分解和氧化磷酸化过程, 并通过调节 ROS 水平直接参与铁死亡[15]。核因子红细胞系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)既是细胞氧化应激调节中的重要转录因子, 也是铁死亡调控中的关键负因子, 其可在与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (kelch-like ech-associated protein 1, Keap1)分离易位转入细胞核的同时, 与启动子区域中的抗氧化反应原件相结合, 从而激活下游如 HO-1、GPX4 的抗氧化基因表达, 来调控 FTH1、FTL 等储铁蛋白, 以促进 GSH 合成以及抑制脂质的过氧化反应, 进而减少 ROS 损伤细胞, 来维持机体中氧化还原平衡[16]。Nrf2 还可以通过改变铁死亡抑制蛋白 1

(ferroptosis suppressor protein1, FSP1)的转录来调节机体抗氧化功能。FSP1 作为一种新发现的内源性的强铁死亡抑制剂, 它通过减少辅酶 Q10 来增加铁死亡抗性以执行其氧化还原酶的作用[17]。关于血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)来介导的铁死亡途径目前存在两种观点: 一方面 HO-1 可通过代谢反应产生胆红素或胆绿素以及 CO 等相关代谢产物, 这些产物可以清除脂质过氧化物来使细胞避免发生氧化应激反应, 以发挥抗氧化方面的细胞保护作用。另一方面, HO-1 的过度激活可通过释放大量 Fe^{2+} , 来导致不稳定的铁池蓄积以及相应的一些有害循环效应以加剧氧化应激。这种双面效应使得 HO-1 作为一把双刃剑存在[18]。

3. 铁死亡在 NAFLD 中的发生机制

随着研究日益深入, 有报道指出铁死亡与 NAFLD 的病理生理机制密切相关[19]。NAFLD 患者肝脏中通常存在铁的过度积累, 这种过量的铁导致细胞内 ROS 的生成, 促进脂质过氧化[20]。铁死亡的关键特征是铁依赖性脂质过氧化, NAFLD 导致肝脏中脂质的异常积累, 铁能够催化这些脂质的过氧化反应, 进一步导致细胞损伤和死亡[21]。NAFLD 常伴随氧化应激, 铁死亡也依赖于氧化应激来进行。NAFLD 中的氧化应激增强了脂质过氧化物的发生, 促进了铁死亡[22]。NAFLD 常伴有炎症, 炎症可以加剧细胞的氧化应激状态, 进而促进铁死亡的发生[23]。这些结果表明, 抑制铁死亡可能成为治疗 NAFLD 的新策略[24]。

3.1. 铁蓄积

铁蓄积是 NAFLD 的表现之一, NAFLD 患者体内铁储存增加, 这会导致肝脏组织中游离铁过载。当铁过载时会产生 ROS, 这会导致氧化应激, 诱发严重的脂质过氧化, 加重 NAFLD, 从而引发铁死亡并导致细胞死亡[25]。

3.2. 脂质过氧化

随着 NAFLD 进展, 游离铁通过 fenton 反应催化脂质过氧化反应, 脂质过氧化产物会损害肝脏中的大部分肝细胞细胞膜的结构。此过程还会消耗细胞内抗氧化剂, 从而导致 GSH 和维生素 E 缺乏, 并助长氧化失衡的恶性循环。因此, 脂质过氧化诱导的铁死亡在 NAFLD 的发生发展中起着至关重要的作用[26]。

3.3. GSH 减少

NAFLD 患者体内 GSH 水平可能降低。GSH 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸在谷氨酰半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合成酶的催化下合成的, 与 GPX4 反应发挥氧化还原作用, 可将有毒的 L-OOH 转化为无毒的醇类物质(L-OH), 是平衡细胞氧化还原的关键环节。GSH 减少会加剧细胞氧化应激损害, 破坏细胞内氧化还原活性的动态平衡, 从而导致 ROS 积累并加重铁死亡[27]。

3.4. 铁死亡相关酶

在 NAFLD 铁死亡过程中, 几个关键的酶通过不同机制影响脂质过氧化物的生成和铁代谢, 从而对 NAFLD 的发展产生重要影响: 脂氧化酶(lipoxygenases, LOXs)是一类负责氧化脂肪酸的酶, 这一过程产生了脂质过氧化物, 这些过氧化物可以导致细胞膜损伤并促进铁死亡; 腺苷酸酰化酶(adenosine deaminase, ADA)通过调节细胞内的腺苷水平影响细胞的铁代谢和氧化应激在铁死亡中发挥作用; 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases, GPXs)能通过减少脂质过氧化物来保护细胞免受铁死亡的伤害, 但其抑制或功能障碍也可能会促进铁死亡的发生; 铁硫簇蛋白(iron-sulfur cluster proteins)在铁代谢和氧化还原反应中起重要作用, 失调可能导致铁积累并促进铁死亡[28]。

3.5. 线粒体功能障碍

线粒体在生物能量、生物合成和 ROS 调节中的多种作用有助于其促铁死亡功能: 线粒体是细胞内主要的 ROS 产生源, NAFLD 患者中常出现铁过量积累和脂质过氧化会增加 ROS 的生成, 这不仅直接损伤线粒体, 还影响线粒体的能量生产和损伤线粒体内的抗氧化防御机制, 使得线粒体更加容易受到氧化应激的损害; 线粒体是能量代谢的中心, NAFLD 导致的代谢失衡会影响线粒体的功能, 从而加剧铁死亡; 在 NAFLD 中, 线粒体自噬可能受到抑制或功能不全, 导致受损的线粒体和产生的 ROS 积累, 进一步促进铁死亡的发生[29]。

3.6. 炎症反应

NAFLD 常伴有慢性低度炎症, 异常的炎症反应诱发铁代谢紊乱和氧化还原系统失衡: 促炎细胞因子, 可以增加铁蛋白的合成, 从而加重细胞内铁的积累; 同时, 炎症的激活伴随着氧化应激, 这会加剧脂质过氧化, 进而促进铁死亡的发生[30]。

3.7. 信号通路异常

铁死亡过程中涉及的信号通路(如 Nrf2 通路)可能在 NAFLD 中异常调控。这些异常调控包括 Nrf2 的表达水平或活性变化、炎症信号传导的调节以及抗氧化剂代谢的影响等, 可能导致机体无法有效对抗氧化应激和炎症损伤, 从而加速 NAFLD 的进展。Nrf2 作为细胞内源性抗氧化防御系统的关键调节因子, 也是一种关键的铁死亡基因。具体而言, 铁死亡对 Nrf2 基因失活、抑制或敲低表现高度敏感性, 相反, Nrf2 信号通路的激活可以降低铁死亡易感性并缓解 NAFLD [31]。

4. 中医药治疗研究进展

在中医学中, NAFLD 属于“肝癖”范畴, 中医认为本病主要与先天不足、后天失养有关, 其病位在肝, 可涉及脾, 主要病理因素为痰、湿、浊、瘀、热[32]。全小林院士认为 NAFLD 的核心病机为“土壅木郁, 肝脾失和”, 其中, “土壅”为病理基础, 而“木郁”为直接诱因, 两者相互为用, 共同致病; 肝主疏泄, 协调脾胃升降, 可助脾之运化, 脾主运化, 气血生化濡养于肝, 可助肝调达疏泄, 肝脾二脏协调配合, 共同维护人体气机升降出入和水谷精微运化疏布[33]。脾失健运、肝失疏泄是基本病机。脾虚运化失司, 肝郁疏泄失职, 则肝脾不和, 导致机体气血津液输布失常, 如糖、脂肪、蛋白质等精微物质不循常道, 如脂浊、湿浊、瘀浊等有形的病理产物内生, 而停于肝、脉道、肌肤, 来生成西医学所说的 NAFLD [34]。

中医学以辨证论治为原则, 以疏肝健脾为主要治法, 来调节铁代谢、改善脂代谢、减轻氧化应激反应、调整肠道菌群失衡以及抑制炎症因子释放[35]。近年来, 越来越多的实验研究表明, 中医药可以通过调节铁死亡改善 NAFLD。

4.1. 中药复方对 NAFLD 中铁死亡的影响

丹菱片以丹参、瓜蒌等为主要组成, 具有宽胸通阳、化痰散结、活血化瘀之效。在高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠 NAFLD 模型中, 该方能显著提升肝脏 GSH 含量与 GPX4、FTH1 表达, 降低 MDA 及促炎因子 TNF- α 、IL-6 水平, 减轻肝细胞肿胀与氧化损伤, 提示其通过多靶点调节铁代谢与抗氧化通路发挥保肝作用[36]。

加味二至丸中, 除淫羊藿苷可经由 Nrf2/HO-1 通路减轻氧化损伤并抑制骨髓间充质干细胞铁死亡外, 研究亦证实女贞苷与旱莲草总黄酮分别在缓解血管内皮细胞氧化损伤及发挥广泛抗氧化效应方面作用

显著。此方除滋补肝肾之效外, 还显示出调控铁死亡相关蛋白的潜力, 可上调 SLC7A11、GPX4、FTH1 表达, 改善脂质代谢与氧化应激状态, 体现了中药复方通过“多成分-多靶点”方式干预 NAFLD 铁死亡进程的特点[37]。

化癥祛瘀方(由党参、黄芪等组成)可下调高脂喂养 ApoE^{-/-}小鼠模型中肝脏 p53 的表达, 上调 GPX4 的表达水平, 从而减少肝脂肪过氧化损伤以及脂质沉积, 进而干预铁死亡[38]。这些作用体现了中药“扶正祛邪”理论在干预铁死亡中的具体应用, 其多靶点、整体调节的优势为临床防治提供了新思路, 但也面临活性成分不清、作用网络复杂等临床转化挑战。

泽泻汤源于《金匮要略》, 由泽泻、白术两味组成, 功在健脾利湿、泻浊降脂。研究发现其可激活 Nrf2 信号通路, 上调 FSP1、CoQ10、GPX4、GSH 等关键因子, 显著降低 MDA 与 ROS, 从而抑制肝脏铁死亡, 延缓 NAFLD 进展[39]。该方结构简洁, 作用机制相对明确, 具备较好的临床转化潜力。

4.2. 中药单体对 NAFLD 中铁死亡的影响

黄芪甲苷是中药黄芪的主要活性成分之一, 属三萜类皂苷, 口服生物利用度较低, 但其代谢产物仍可能发挥药理作用。传统医学中, 中药黄芪具有补气健脾的功效。有研究表明, 黄芪甲苷可下调 p53, 上调 GPX4、SLC7A11 及 FTH1 的 mRNA 及蛋白表达, 减少 ROS 积累与脂质沉积, 进而抑制巨噬细胞铁死亡, 缓解 NAFLD [40]。其多靶点作用涵盖了铁死亡的核心调控环节, 显示出良好开发前景, 但提高生物利用度和明确体内具体活性形式是推进临床应用的关键。

苍术素是苍术中的聚乙炔类成分, 具有疏肝健脾之效, 其化学结构为一种不饱和酮, 初步药代动力学研究显示其能较快吸收并分布于肝脏。在 NAFLD 模型中, 苍术素通过激活 Nrf2 信号, 上调 HO-1, 恢复 GPX4、FTH1 与 SLC7A11 表达, 减轻氧化应激与铁死亡[41]。该类单体结构明确、机制清晰, 在药物开发中具有优势, 但其多靶点协同效应与长期安全性仍需系统评估。

5. 小结与展望

铁死亡作为一种新型细胞死亡方式, 自发现以来就备受关注, 现今亦是各领域研究热点之一, 细胞铁死亡与各种疾病之间的联系也正慢慢被挖掘并验证。铁死亡与铁代谢、脂代谢及 GPX4 等密切相关, 在 NAFLD 的发病过程中起着重要调控作用, 这能为我们提供一个全新的视角审视 NAFLD, 且使得通过选择性抑制或促进细胞铁死亡治疗 NAFLD 成为可能[42]。

近年来关于铁死亡与 NAFLD 的研究日渐增多, 我们也对二者的关系有了新的认识, 但仍存在许多问题尚待解决, 如精确标记铁死亡的特异标记物尚不清楚; 除了已知的代谢调控, 是否有其他代谢途径参与调控铁死亡; 铁死亡不同通路之间是否有联系等。此外, 我们应着重探索参与铁死亡重要靶点更加有效的抑制剂、诱导剂及联合制剂; 针对铁死亡与 NAFLD 之间的联系也应深入挖掘, 以求发现更多治疗 NAFLD 的药物; 还可开展多领域合作, 透彻研究铁死亡发生机制及通路, 为更多疾病的治疗提供理论基础与崭新思路; 最后, 鉴于铁死亡是一种新的细胞死亡方式, 又与诸多疾病联系密切, 其与其他细胞死亡方式的区别与联系也值得积极探讨。

总之, 深入研究铁死亡的分子机制与调控途径对于治疗 NAFLD 具有积极正向作用, 上文亦阐述了铁死亡在治疗 NAFLD 方面的重要性及可能性, 尽管目前尚未有临床研究证实靶向铁死亡治疗 NAFLD 的报道, 但靶向铁死亡仍不失为一种治疗 NAFLD 的新趋势与新方向。

参考文献

- [1] Rinella, M.E., Neuschwander-Tetri, B.A., Siddiqui, M.S., Abdelmalek, M.F., Caldwell, S., Barb, D., *et al.* (2023) AASLD

- Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **77**, 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>
- [2] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.
 - [3] Wang, S., Liu, Z., Geng, J., Li, L. and Feng, X. (2022) An Overview of Ferroptosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **153**, Article 113374. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113374>
 - [4] 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>
 - [5] 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>
 - [6] Zhang, X., Liu, Z., Wang, M., Guo, Y., Wang, X., Luo, K., *et al.* (2023) Mechanisms and Regulations of Ferroptosis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1269451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1269451>
 - [7] Dolma, S., Lessnick, S.L., Hahn, W.C. and Stockwell, B.R. (2003) Identification of Genotype-Selective Antitumor Agents Using Synthetic Lethal Chemical Screening in Engineered Human Tumor Cells. *Cancer Cell*, **3**, 285-296. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00050-3)
 - [8] Yagoda, N., von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A.J., Yang, W.S., Fridman, D.J., *et al.* (2007) RAS-RAF-MEK-Dependent Oxidative Cell Death Involving Voltage-Dependent Anion Channels. *Nature*, **447**, 865-869. <https://doi.org/10.1038/nature05859>
 - [9] 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>
 - [10] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
 - [11] Xie, Y., Zhou, Y., Wang, J., Du, L., Ren, Y. and Liu, F. (2023) Ferroptosis, Autophagy, Tumor and Immunity. *Heliyon*, **9**, e19799. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19799>
 - [12] Liu, J., Kang, R. and Tang, D. (2021) Signaling Pathways and Defense Mechanisms of Ferroptosis. *The FEBS Journal*, **289**, 7038-7050. <https://doi.org/10.1111/febs.16059>
 - [13] Liang, D., Minikes, A.M. and Jiang, X. (2022) Ferroptosis at the Intersection of Lipid Metabolism and Cellular Signaling. *Molecular Cell*, **82**, 2215-2227. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.03.022>
 - [14] Rochette, L., Dogon, G., Rigal, E., Zeller, M., Cottin, Y. and Vergely, C. (2022) Lipid Peroxidation and Iron Metabolism: Two Corner Stones in the Homeostasis Control of Ferroptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 449. <https://doi.org/10.3390/ijms24010449>
 - [15] Liu, Y. and Gu, W. (2022) P53 in Ferroptosis Regulation: The New Weapon for the Old Guardian. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 895-910. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00943-y>
 - [16] Yan, R., Lin, B., Jin, W., Tang, L., Hu, S. and Cai, R. (2023) NRF2, a Superstar of Ferroptosis. *Antioxidants*, **12**, Article 1739. <https://doi.org/10.3390/antiox12091739>
 - [17] Nishizawa, H., Yamanaka, M. and Igarashi, K. (2023) Ferroptosis: Regulation by Competition between NRF2 and BACH1 and Propagation of the Death Signal. *The FEBS Journal*, **290**, 1688-1704. <https://doi.org/10.1111/febs.16382>
 - [18] Ryter, S.W. (2021) Heme Oxygenase-1, a Cardinal Modulator of Regulated Cell Death and Inflammation. *Cells*, **10**, Article 515. <https://doi.org/10.3390/cells10030515>
 - [19] Zhang, H., Zhang, E. and Hu, H. (2021) Role of Ferroptosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Implications for Therapeutic Strategies. *Biomedicines*, **9**, Article 1660. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111660>
 - [20] Salomao, M.A. (2021) Pathology of Hepatic Iron Overload. *Clinical Liver Disease*, **17**, 232-237. <https://doi.org/10.1002/cld.1051>
 - [21] Low, G., Ferguson, C., Locas, S., Tu, W., Manolea, F., Sam, M., *et al.* (2023) Multiparametric MR Assessment of Liver Fat, Iron, and Fibrosis: A Concise Overview of the Liver “Triple Screen”. *Abdominal Radiology*, **48**, 2060-2073. <https://doi.org/10.1007/s00261-023-03887-0>
 - [22] Blas-García, A. and Apostolova, N. (2023) Novel Therapeutic Approaches to Liver Fibrosis Based on Targeting Oxidative Stress. *Antioxidants*, **12**, Article 1567. <https://doi.org/10.3390/antiox12081567>
 - [23] Tsurusaki, S., Tsuchiya, Y., Koumura, T., Nakasone, M., Sakamoto, T., Matsuoka, M., *et al.* (2019) Hepatic Ferroptosis Plays an Important Role as the Trigger for Initiating Inflammation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 449. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1678-y>
 - [24] Cheng, Z., Chu, H., Zhu, Q. and Yang, L. (2023) Ferroptosis in Non-Alcoholic Liver Disease: Molecular Mechanisms

- and Therapeutic Implications. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article ID: 1090338. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1090338>
- [25] Sui, Y., Geng, X., Wang, Z., Zhang, J., Yang, Y. and Meng, Z. (2024) Targeting the Regulation of Iron Homeostasis as a Potential Therapeutic Strategy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism*, **157**, Article 155953. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155953>
- [26] Wang, N., Que, H., Luo, Q., Zheng, W., Li, H., Wang, Q., *et al.* (2024) Mechanisms of Ferroptosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Therapeutic Effects of Traditional Chinese Medicine: A Review. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1356225. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1356225>
- [27] Zhao, S., Guo, Y. and Yin, X. (2023) Lipid Peroxidation in Ferroptosis and Association with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **28**, Article ID: 332. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2812332>
- [28] Tang, D., Chen, X., Kang, R. and Kroemer, G. (2021) Ferroptosis: Molecular Mechanisms and Health Implications. *Cell Research*, **31**, 107-125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>
- [29] Gan, B. (2021) Mitochondrial Regulation of Ferroptosis. *Journal of Cell Biology*, **220**, e202105043. <https://doi.org/10.1083/jcb.202105043>
- [30] Chen, Y., Fang, Z., Yi, X., Wei, X. and Jiang, D. (2023) The Interaction between Ferroptosis and Inflammatory Signaling Pathways. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 205. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05716-0>
- [31] Li, L., Fu, J., Liu, D., Sun, J., Hou, Y., Chen, C., *et al.* (2020) Hepatocyte-Specific NRF2 Deficiency Mitigates High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis: Involvement of Reduced PPAR γ Expression. *Redox Biology*, **30**, Article 101412. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101412>
- [32] 张莉, 季光. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识(2023) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(1): 1-7.
- [33] 陈佳, 赵林华, 黄一珊, 等. 仝小林院士辨治代谢相关脂肪性肝病经验撷菁[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(12): 1066-1068, 1072.
- [34] 张欢, 赵玉清, 马丽娜·阿新拜, 等. 基于铁死亡探讨“健脾疏肝”法治疗代谢相关脂肪性肝病的新思路[J]. 中医药学报, 2024, 52(1): 58-63.
- [35] 吕明龙, 张春玲. 中医药治疗非酒精性脂肪肝的研究与探讨[J]. 中医临床研究, 2022, 14(21): 80-83.
- [36] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 丹萎片通过铁死亡途径减轻非酒精性脂肪性肝病模型小鼠肝脏氧化损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2180-2188.
- [37] 马贵萍, 于忠杨, 卿立金, 等. 加味二至丸通过抑制铁死亡减轻高脂血症小鼠肝脏脂质沉积[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(2): 259-266.
- [38] 吴瑶, 宋囡, 贾连群, 等. 化瘀祛痰方对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏脂质过氧化及 p53、GPX4、xCT 表达的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(18): 1633-1638.
- [39] 李二稳, 高改, 王梦瑶, 等. 泽泻汤抑制肝细胞铁死亡改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1243-1253.
- [40] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 黄芪甲苷对棕榈酸诱导的小鼠 RAW264.7 细胞铁死亡的调控作用[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(6): 1105-1112.
- [41] Ye, Q., Jiang, Y., Wu, D., Cai, J., Jiang, Z., Zhou, Z., *et al.* (2023) Atractylodin Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Regulating Nrf2-Mediated Ferroptosis. *Heliyon*, **9**, e18321. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18321>
- [42] Zhang, L., Dai, X., Wang, L., Cai, J., Shen, J., Shen, Y., *et al.* (2022) Iron Overload Accelerated Lipid Metabolism Disorder and Liver Injury in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 961892. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.961892>