

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002808

铁死亡的调控机制及在肝脏疾病中的研究进展

张 新, 陈文娜

(辽宁中医药大学研究生学院、辽宁中医药大学医学检验学院, 沈阳 110000)

【摘要】铁死亡是铁依赖性的活性氧过度累积导致氧化还原失衡的一种细胞死亡方式,与铁代谢和脂质过氧化代谢等途径相关的基因均参与其调控,且调控机制较复杂。近年研究显示,铁死亡在肝脏疾病中发挥重要调控作用。本文对铁死亡的调控机制及在肝脏疾病中的研究进展进行综述,以期为此类疾病的临床治疗提供一个新的方向。

【关键词】铁死亡;调控机制;铁代谢;脂质过氧化;肝脏疾病

【中图分类号】R39

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-11-01

Regulatory mechanism of ferroptosis and its advances in liver diseases

Zhang Xin, Chen Wenna

(Graduate School, School of Medical Examination, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Ferroptosis is a cell death mode caused by the excessive accumulation of iron dependent reactive oxygen species, which leads to the imbalance of redox. Genes related to iron metabolism and lipid peroxidation metabolism are involved in its regulation, and the regulatory mechanism is relatively complicated. Recent studies have reported the important roles of ferroptosis in liver diseases. This paper reviews the regulatory mechanism of ferroptosis and its research progress in liver diseases, with a view to providing a new direction for clinical treatment of such diseases.

【Key words】ferroptosis; regulatory mechanism; iron metabolism; lipid peroxidation; liver disease

铁死亡作为一种新的非凋亡性细胞死亡方式,首次被 Dixon SJ 等^[1]发现,其实质是在铁离子的催化作用下细胞内氧化还原失衡导致活性氧堆积,引起细胞死亡。铁死亡形态学特征主要是细胞膜破裂和出泡,线粒体萎缩,线粒体嵴减少甚至消失,膜密度增加及缺乏染色质凝集^[2-3]。近年来,大量基础研究证实铁死亡与多种疾病的发生发展密切相关,且其调控机制多源于癌症、神经退行性疾病、卒中、呼吸系统疾病等研究。随着对铁死亡研究的深入,越来越多的研究逐渐揭示铁死亡与肝脏相关疾病的关系,本文就近年铁死亡的调控机制及在肝脏疾病中的研究进展作一综述。

1 铁死亡的调控机制

1.1 铁代谢

铁在机体内参与很多重要的生理生化过程,如游离铁和铁的衍生物可作为线粒体电子传递链中的重要辅助因子参与 ATP 合成及核苷酸生物合成等。铁也是脂质氧化物累积和铁死亡发生的必需元素之一。已有研究证实,与铁代谢相

关的基因是导致铁死亡的关键介质,如二价金属离子转运体蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1)、铁蛋白轻链 (ferritin light polypeptide, FTL)、铁卟啉 (ferroportin, FPN)、转铁蛋白 (transferrin, TF)、铁蛋白重链 (ferritin heavy polypeptide 1, FTH1) 等^[4]。Fe³⁺ 通过与 TFR1 结合进入核内体,并通过还原酶还原为 Fe²⁺,之后被 DMT1 释放入胞质不稳定铁池内,剩余的铁以 FTH1 和 FTL 形式存储。当 Fe²⁺ 含量超载,则通过 Fenton 化学反应导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 大量堆积引起细胞铁死亡^[5]。另外,增加外源性铁离子含量或基因敲除 TF 也可以加速由 erastin 诱导的铁死亡,而铁反应元件结合蛋白 2 (iron responsive element binding protein 2, IREB2) 基因沉默可使 FTH1 和 FTL 表达量增加^[6-7],降低细胞内铁含量,从而抑制细胞铁死亡。由此可见,铁代谢可能是调控铁死亡的潜在机制。

1.2 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体

胱氨酸-谷氨酸逆向转运系统 (System Xc-系统) 是一个广泛存在于磷脂双分子层间的氨基酸反向转运体,由溶质转运蛋白家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 与溶质载体家族 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,从而促进胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 合成和稳定^[8]。GSH 可将有毒的脂质氧化物还原为无毒的醇类,对清除自由基保护细胞免受氧化应激损伤起重要作用^[9]。当 System Xc-系统被阻断

作者介绍:张 新, Email: 2821426723@qq.com,

研究方向:中西医结合基础免疫。

通信作者:陈文娜, Email: chenwn1992@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (编号:81874372)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1643.022.html>

(2021-05-14)

时,胱氨酸不能交换,致胞内谷氨酸堆积,GSH 合成减少,GPX4 活性减弱,从而引起细胞铁死亡^[10]。有研究发现,沉默 SLC7A11 基因的表达可使 HT-1080 细胞对诱导剂 erastin 诱导的铁死亡更敏感,过表达 SLC7A11 后,HT-1080 细胞对铁死亡的耐受力明显增强^[11]。此外有研究表明,经铁死亡诱导剂 erastin 处理过的细胞黏蛋白 C 跨膜糖蛋白(mucin, MUC1)C 端氨基 MUC1-C 的水平明显降低,MUC1-C 与 CD44 突变体结合可以增强 System Xc⁻系统的稳定性,但 erastin 靶向增强 MUC1 的 DNA 甲基化及启动子上的组蛋白抑制了 MUC1 转录,使 System Xc⁻系统稳定性被破坏,进而导致细胞铁死亡^[12-13]。因此,在铁死亡的发生中 System Xc⁻系统至关重要。

1.3 谷胱甘肽过氧化物酶 4

谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是还原性过氧化物的关键酶,是铁死亡调节的关键因子,其活性中心是硒半胱氨酸,可催化还原型 GSH 转变为氧化型 GSH。GPX4 的激活可抑制脂质过氧化物的毒性及保持膜脂双层的稳态,在预防脂质过氧化中起重要作用。另外,GPX4 是目前发现的 GPX 家族中唯一一个降低过氧化物的酶,故当 GPX4 受抑时,脂质过氧化物堆积导致铁死亡发生。Yang WS 等^[14]研究发现,铁死亡诱导剂 RSL3 和 erastin 都可引起脂质 ROS 累积导致铁死亡,但其诱导机制不完全相同,RSL3 的作用靶点是 GPX4,RSL3 可以和 GPX4 直接共价结合抑制 GPX4 的活性,引起 ROS 堆积导致细胞铁死亡;erastin 抑制 System Xc⁻系统引发 GSH 合成受阻,间接抑制 GPX4 导致细胞铁死亡。总之,GPX4 是铁死亡的一个关键调控因子。

1.4 P53

P53 是一种抑癌基因,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,并通过调节活性氧水平直接参与铁死亡。Jiang L 等^[15]认为 P53 可以通过转录方式抑制 SLC7A11 间接导致 GPX4 合成受阻,进而引起细胞铁死亡。为了进一步验证这一观点,他们将人骨肉瘤 U2OS 细胞、人乳腺癌 MCF7 细胞及小鼠成纤维细胞 3 个不同位点的赖氨酸残基换成精氨酸残基,建立了一个乙酰化缺陷的 P53 突变体 P53KD,发现该突变体可抑制 SLC7A11 转录,但是丧失诱导细胞凋亡和周期阻滞等功能。但在某些特定环境下,P53 的表达可延缓细胞铁死亡。二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)为铁死亡及脂代谢的调控因子,广泛分布于细胞核内,在结直肠癌中 DPP4 可与野生型 P53 作用,抑制其与胞质中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1 结合,从而抑制 DPP4 依赖的 ROS 生成过程,延缓铁死亡发生^[16]。P53 对铁死亡的调控研究存在争议,故 P53 以环境依赖性或者细胞特异性的方式对铁死亡的双向调节还需要进一步研究。

1.5 Nrf2

核因子红系 2 相关因子(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)是细胞防御系统和抗氧化反应的重要调节因子。在生理条件下,Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch like ECH associated protein 1, Keap1)有助于维持低水平 Nrf2,刺激其泛素化和蛋白酶体降解。相反,在氧化应激条件下,Nrf2 可以移位到细胞核,启动其靶基因转录,即含有抗氧化反应元件(anti-

oxidative response element, ARE)的基因^[17]。这个过程受自噬受体 p62 调控,p62 是一种多功能蛋白,可抑制 Keap1,促进 Nrf2 激活。Sun X 等^[18]证明了 p62-Keap1-Nrf2 通路可抑制肝癌细胞铁死亡。另外,在叙利亚仓鼠肾小管上皮细胞中,Eleftheriadis T 等^[19]发现 Nrf2 通过上调抗氧化酶和抗铁蛋白抑制复氧诱导细胞铁死亡发生。同时 Nrf2 对铁死亡调控是双向的。Liu N 等^[20]证明长期服用 erastin 可诱导卵巢癌细胞产生铁死亡耐药。进一步研究发现在转硫途径中将同型半胱氨酸转化为胱硫氨酸的胱硫醚-β-合酶(cystathionine β-synthase, CBS)持续上调,Nrf2 是结构性激活的,并且与 CBS 的诱导呈正相关,Nrf2/CBS 的激活是导致卵巢癌细胞铁死亡耐药的主要原因。

1.6 其他调控机制

CDGSH 铁硫域 1(CDGSH iron sulfur domain 1, Cisd1)是一种含铁的线粒体外膜蛋白,其主要功能是调节线粒体的铁摄取和呼吸。Cisd1 基因失活促进铁介导的线粒体内脂质过氧化,导致细胞铁死亡^[21]。最近有研究发现,铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)是一种耐药因子,在体外和体内均可作为铁死亡抑制因子。FSP1 含有一个短的 N 端疏水序列和一个依赖 FAD 的氧化还原酶域。N 端共有序列经过豆蔻酰化脂肪酸修饰,在质膜上发挥氧化还原酶作用,还原辅酶 Q10,产生亲脂性自由基募集抗氧化剂,阻止脂质过氧化物累积^[22]。此外,铁死亡发生时线粒体会发生明显的形态学变化,包括外膜碎裂和嵴增大等。目前,线粒体在铁死亡中的作用争议较大。Chen Y 等^[23]研究发现线粒体电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion-selective channel protein, VDAC)是 erastin 的靶点,抑制 VDAC 可诱导人肿瘤细胞铁死亡。Gao MH 等^[24]发现线粒体在半胱氨酸缺乏诱导的铁死亡中变化比较明显,但在 GPX4 抑制诱导的铁死亡中变化不明显。课题组进一步发现三氯乙酸循环和电子传输链都可促进铁死亡,是脂质活性氧的重要来源。目前铁死亡的调控机制较多并且十分复杂,还需深入挖掘和探索。

2 铁死亡在肝脏相关疾病中的研究

2.1 肝纤维化与铁死亡

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是指在酒精、病毒、胆汁淤积、药物诱导和代谢性疾病等炎症刺激条件下所致胶原蛋白成分的细胞外基质在肝脏内异常沉积的病理过程^[25]。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏细胞外基质的主要来源,其过度增殖和表型激活是 HF 形成的关键^[26]。因此,抑制 HSC 的活化及增殖,诱导 HSC 自噬、凋亡、衰老和铁死亡,是治疗 HF 的有效方法^[27-29]。HF 的发生机制十分复杂。有研究显示,睡莲总黄酮和桑叶生物碱可通过减少促炎细胞因子肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)和白介素-6(interleukin 6, IL-6)的表达及降低氧化应激水平来减轻 CCl₄ 诱导的 HF^[30-31]。此外,白桦酯酸可以通过抑制 NOX2/ROS/NLRP3 通路和氧化应激减少肝内胶原物质堆积进而抑制肝组织纤维化程度^[32]。目前已经有越来越多的研究不断从新角度解析 HF 的发病机制。最近有研究显示,铁死亡可能成为

抗纤维化治疗的重要切入点。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是调节铁代谢的主要酶,一般在病理状态下主要通过调控铁蛋白发挥作用^[33-34]。Sui M 等^[35]发现 HO-1 过表达通过抑制 HSC 增殖和活化介导异甘草酸镁诱导的抗纤维化作用。HSC 铁死亡对 HO-1 的依赖性不仅与 HO-1 在细胞核内的表达有关,还与 HO-1 下游因子如转铁蛋白、转铁蛋白受体、铁蛋白重链的改变有关。而 Fer-1 对铁死亡的抑制作用则完全消除了异甘草酸镁诱导的抗纤维化作用。同时, RNA 结合蛋白 ELAVL1/Hur 和 ZFP36 需要通过噬铁蛋白来调控 HSC 活性,下调 ZFP36 基因和上调 ELAVL1 基因可以增强索拉非尼诱导的 HSC 铁死亡,从而改善小鼠肝纤维化^[36-37]。Wang L 等^[38]研究发现蒿甲醚可通过促进 HSC 铁和过氧化脂质积聚及铁死亡上游因子 P53 表达和核输入,从而抑制 HSC 的活化来达到抗肝纤维化目的。但 Kong ZY 等^[39]认为吞噬铁质介导的 HSC 铁死亡是青蒿琥酯诱导的抗纤维化的主要原因。这些研究初步显示了铁死亡的治疗方案在肝纤维化中的应用价值,并为后续深入挖掘肝纤维化潜在的有效治疗策略提供新的视角。

2.2 非酒精性脂肪性肝炎与铁死亡

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一个全球公共卫生问题,在世界人口中的流行率约为 30%,主要以细胞内脂质堆积、肝细胞死亡、炎症细胞浸润和肝纤维化为特征^[40]。NAFLD 代表广泛的肝组织病理学异常,从非酒精性单纯性脂肪肝发展为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),最终演变成肝硬化甚至肝细胞癌。其中 NASH 是肝硬化和肿瘤发生的危险因素,4%~27%的非酒精性脂肪性肝炎患者可发展为原发性肝癌^[41]。一些研究表明,氧化应激和胰岛素抵抗、炎症反应、肠道菌群失调是 NASH 进展的主要调节因素。Loguercio C 等^[42]在 NASH 受试者中发现,氧化应激水平以脂质过氧化的次级产物丙二醛和 4-羟基烯酮升高为异常标志。此外,在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食(methionine choline deficient diet, MCD)诱导的 NASH 小鼠模型中, Ning KT 等^[43]发现表没食子儿茶素没食子酸酯可通过改变肠道微生物区系和新陈代谢的结构来减轻炎症、脂肪堆积、纤维化严重程度和降低铁离子负荷,从而对 NASH 起抑制作用。近年来,越来越多的研究证实铁死亡与 NASH 密切相关。Tsurusai S 等^[44]研究发现,在胆碱缺乏、乙硫氨酸补充的饮食模型中,脂肪性肝炎发生时铁死亡先于其他类型的细胞死亡,铁死亡抑制剂 Trolox 和 DFO 能抑制铁超载小鼠肝脏细胞铁死亡、免疫细胞浸润和炎症细胞因子的表达,提示肝脏细胞铁死亡在脂肪性肝炎中起重要触发作用。另外, NASH 患者在消除铁逆转肝损害的同时表现出肝铁质沉着症,提示代谢异常引起的铁蓄积可能会加快 NASH 进程^[45]。多不饱和脂肪酸 5-羟基二十碳四烯酸(5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE)和酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)被认为是铁死亡的关键调节因子^[46]。Wei S 等^[47]研究表明,丝裂霉素 2 和肌醇需要酶 1 α 通过促进 ACSL4 下调和 5-HETE 产生,导致染砷大鼠细胞铁死亡,进而加快 NASH 进程。Li XY 等^[48]发现,铁超载和花生四烯酸代谢升高促进了 MCD 饲料喂养小鼠肝脏

的铁死亡,铁死亡抑制剂可以减轻炎症、肝纤维化和肝损伤抑制 MCD 诱导的 NASH。以上研究初步证实铁死亡和非酒精性脂肪性肝炎存在关联性,后续研究可以进一步探讨两者之间的作用机制,为临床治疗提供借鉴。

2.3 肝衰竭与铁死亡

急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)是由肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等多种途径障碍引起的严重肝功能紊乱及大量肝细胞坏死,在我国由乙型肝炎病毒引起的 ALF 死亡率高达 50%以上^[49]。铁死亡的特征是细胞内铁离子积聚、脂质过氧化、线粒体膜密度增加、氧化应激水平增强,其中氧化应激是 ALF 发病的关键环节。本课题组研究显示,在内毒素脂多糖和 D-氨基半乳糖诱导的 ALF 小鼠中,高迁移率族蛋白 B1 抑制剂甘草酸苷可通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路抑制铁死亡,减少氧化应激,从而缓解急性肝损伤^[50]。此外, Sestrin2 蛋白(Sesn2)作为一种保守的抗氧化蛋白,对外界刺激抵抗力强,稳定性好^[51-52]。在用苯肼诱导的铁负荷肝损伤小鼠模型中,注射 Sesn2 完全抑制了 ALT/AST 血清水平升高和组织学改变,并且表达 Sesn2 的细胞对 erastin 诱导的细胞铁死亡具有抵抗力^[53]。同时,本课题组在筛选具有抗铁死亡生物活性的细胞色素 P450 底物化合物时发现,异丙嗪可以通过抑制脂质过氧化和减少细胞死亡来改善脂多糖和 D-氨基半乳糖诱发的急性肝功能衰竭,异丙嗪的抗铁死亡作用与清除脂质过氧化自由基密切相关。以上研究表明铁死亡参与了肝衰竭的病理生理过程,可作为肝衰竭治疗的潜在治疗靶点。

2.4 肝癌与铁死亡

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝脏最常见的原发性肿瘤,也是世界上第五大常见的恶性肿瘤,每年约有 60 万新增确诊病例,因其高死亡率而成为世界关注的主要健康问题^[54]。目前肝癌的治疗方法包括手术切除、局部消融、化疗栓塞、肝移植和分子靶向治疗^[55-56]。虽然这些治疗方法在一定程度上提高了肝癌患者的生存率,但仍存在较高的病死率。索拉非尼是一种多激酶抑制剂,对晚期肝癌患者来说,它是目前唯一被证实有效的全身疗法^[57]。实验研究表明,索拉非尼在肝癌中通过阻断肝癌细胞增殖、抗血管生成和触发肝癌细胞死亡而发挥抗肿瘤作用^[58-61]。大量研究发现,索拉非尼可以诱发一种新的调节性细胞死亡方式——铁死亡。最近一项研究报道,索拉非尼作用于 erastin 抑制 SLC7A11,阻断氧化半胱氨酸进入细胞的过程易被铁死亡抑制剂或拮抗 shRNA 抑制。同时,肝癌患者的视网膜母细胞瘤蛋白是一个重要预后指标,可抑制索拉非尼诱导的肝癌细胞铁死亡^[62]。也有研究发现, P62-Keap1-Nrf2 通路还通过上调铁水平和活性氧代谢相关基因 HO-1 和 FTH1 来对抗索拉非尼诱导的铁死亡,从而预防肝癌发生^[18]。除此之外, Lachaier E 等^[63]报道称,与其他激酶抑制剂相比,索拉非尼是唯一能诱导细胞出现铁死亡效应的药物,提示诱导细胞铁死亡是索拉非尼的特有属性,与索拉非尼的 RAF 激酶抑制作用无关。另外,使用铁螯合剂去铁胺耗尽胞内的铁可以保护 HCC 细胞免受索拉非尼的细胞毒性效应,同时也可以防止索拉非尼诱导的氧化应激^[64]。另一种与索拉非尼耐药有关的蛋白是金属硫蛋白-1G(metallothionein-1G, MT-1G)。MT-1G 是铁死亡的关键负

性调节因子,由索拉非尼和其他激酶抑制剂诱导产生,MT-1G 上调与索拉非尼耐药有关^[65]。Ou WJ 等^[66]研究发现,低密度脂蛋白-二十二碳六烯酸纳米颗粒选择性地体外杀死人和大鼠肝癌细胞系,并减少大鼠肝癌细胞生长。DHA 负责直接降解 GPX4,而整个纳米颗粒通过抑制 GSH/GSSG 和 NADPH/NADP⁺的氧化还原和减少 GSH 醛加合物来降低细胞内 GSH 的浓度导致 GSH 耗竭和 GPX4 失活,加剧脂质过氧化引起细胞铁死亡。这些结果为肝癌治疗提供了一种新的研究策略,然而还需要更多的研究来阐明其确切机制。

2.5 酒精性肝病

酒精是许多肝病患者的常见辅助因素,大约 50% 的肝病患者与过度饮酒有关。大约 50% 的肝硬化由酒精引起,但存在地区差异性。在捷克共和国,肝硬化的发生率约为 30%,在法国为 90%^[67-68]。酒精主要在肝脏中代谢,易扩散到细胞膜上,通过酒精脱氢酶和乙醛脱氢酶代谢成乙醛^[69]。酒精代谢会使自由基和活性氧累积,导致氧化还原和抗氧化防御机制失衡,进而引起脂质过氧化导致细胞铁死亡^[70-72]。大量研究发现,酒精代谢的细胞毒性效应与铁死亡密切相关,特别是铁超载和脂质过氧化方面。临床研究表明,酒精性肝病患者经常出现与铁超载和铁稳态相关的临床表现^[73-75],甚至轻度饮酒也会增加铁的储存^[76]。同时,在酒精处理的小鼠肝细胞中,可通过下调 SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达及上调前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2) 水平引起细胞铁死亡,而铁抑素-1 在体内外均能明显改善过量饮酒所致的肝损伤^[77]。Zhou Z 等^[78]发现,乙醇喂养的脂肪特异性脂蛋白-1 过表达转基因小鼠会出现脂肪性肝炎加重,同时铁分布异常、谷胱甘肽降低、铁死亡相关基因表达降低,但 GPX4 在基因和蛋白表达水平上都没有明显变化,本课题组推测胱氨酸耗竭及抑制 System Xc⁻系统可能使肝脏对乙醇诱导的铁死亡敏感性增加。此外,去沉默调控蛋白-1 (silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1) 是一类组蛋白去乙酰化酶, SIRT1 缺乏对酒精性脂肪性肝炎具有保护作用^[79]。与肠道特异性 SIRT1 缺失小鼠相比,对照组小鼠表现出严重的肝损伤和肝脏炎症,长期酒精喂养的小鼠表现出更严重的肝损伤和肝脏炎症。另外,在酒精喂养的 SIRT1 缺乏小鼠肝脏中,一组与铁死亡有关的基因被正常化^[80]。故课题组猜测肠道 SIRT1 缺乏的保护作用可能与减轻铁代谢障碍、提高 GSH 含量和减轻脂质过氧化有关。这些发现强调铁死亡可作为酒精性肝病治疗的一种新思路。

铁死亡作为一类新型细胞死亡形式,与肝脏疾病的发生发展紧密相关。目前对铁死亡的研究还处于初步阶段,仍有许多问题亟待解决。首先,铁死亡分子调控机制较复杂,现已初步揭示铁死亡分子机制,但关于铁死亡与线粒体的关系,目前还存在一些争议,仍需进一步探索。另外,对于铁死亡与在肝脏疾病的研究大部分只是揭示现象,对于铁死亡在肝脏疾病中的具体机制、发生阶段及特定靶点有待进一步探究。能否通过铁死亡实现对肝脏疾病的临床靶向治疗尚未阐明。总之,铁死亡在肝脏疾病中发挥重要作用,但其具体机制还需深入挖掘,从而有助于精准治疗。

参 考 文 献

- [1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [3] Ouyang L, Shi Z, Zhao S, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis[J]. *Cell Prolif*, 2012, 45(6): 487-498.
- [4] 程 淇, 易晓芳. 铁死亡在肿瘤耐药中作用的研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(2): 148-153.
- Cheng Q, Yi XF. Research progress on ferroptosis in drug resistance of tumor[J]. *China Oncol*, 2020, 30(2): 148-153.
- [5] 阿依加马力·麦提提, 梁 靓, 管晓翔. 铁死亡调控机制及其在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(9): 870-874, 912.
- Maimaiti AYJML, Liang L, Guan XX. Regulation mechanism of iron death and its research progress in tumor therapy[J]. *Oncol Prog*, 2020, 18(9): 870-874, 912.
- [6] 李春燕, 孙传政, 宋 鑫. 肿瘤细胞死亡的一种新形式: 铁死亡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, 35(11): 1208-1214.
- Li CY, Sun CZ, Song X. A new form of tumor cell death: ferroptosis[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2019, 35(11): 1208-1214.
- [7] 马德亮, 姜英健, 李洪波, 等. 铁死亡调控机制及其与其他细胞死亡关系的研究进展[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2020, 56(6): 750-753.
- Ma DL, Jiang YJ, Li HB, et al. Research advances in the regulatory mechanism of ferroptosis and its relationship with other cell deaths[J]. *J Qingdao Univ Med Sci*, 2020, 56(6): 750-753.
- [8] 胡善林, 莫钦国, 罗建芳, 等. 铁死亡在肿瘤中的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2020, 30(2): 116-120.
- Hu SL, Mo QC, Luo JF, et al. Research progress of iron death in tumor[J]. *J Jiangsu Univ Med Ed*, 2020, 30(2): 116-120.
- [9] 彭 霞, 方聪聪, 徐宇明, 等. 铁死亡与自噬在疾病中的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(12): 1284-1287, 1292.
- Peng X, Fang CC, Xu YM, et al. Research progress of iron death and autophagy in diseases[J]. *Chin J Difficult Complicat Cases*, 2019, 18(12): 1284-1287, 1292.
- [10] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system xc⁻ and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 968.
- [11] Wang Y, Zhao Y, Wang H, et al. Histone demethylase KDM3B protects against ferroptosis by upregulating SLC7A11[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(4): 637-643.
- [12] Hasegawa M, Takahashi H, Rajabi H, et al. Functional interactions of the cystine/glutamate antiporter, CD44v and MUC1-C oncoprotein in triple-negative breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11756-11769.
- [13] Sehm T, Rauh M, Wiendieck K, et al. Temozolomide toxicity operates in a xCT/SLC7A11 dependent manner and is fostered by ferroptosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74630-74647.
- [14] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of fer-

- roptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):317–331.
- [15] Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545):57–62.
- [16] Xie YC, Zhu S, Song XX, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7):1692–1704.
- [17] Suzuki T, Motohashi H, Yamamoto M. Toward clinical application of the Keap1–Nrf2 pathway[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(6):340–346.
- [18] Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of the p62–Keap1–NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):173–184.
- [19] Eleftheriadis T, Pissas G, Nikolaou E, et al. The H2S–Nrf2–antioxidant proteins axis protects renal tubular epithelial cells of the native hibernator Syrian hamster from reoxygenation-induced cell death[J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8(4):E74.
- [20] Liu N, Lin XL, Huang CY. Activation of the reverse transsulfuration pathway through NRF2/CBS confers erastin-induced ferroptosis resistance[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(2):279–292.
- [21] Yuan H, Li XM, Zhang XY, et al. C1SD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2):838–844.
- [22] Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):688–692.
- [23] Chen Y, Liu Y, Lan T, et al. Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(13):4712–4720.
- [24] Gao MH, Yi JM, Zhu JJ, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2):354–363.e3.
- [25] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23):7312–7324.
- [26] Tacke F, Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(4):1038–1039.
- [27] Wree A, Eguchi A, McGeough MD, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):898–910.
- [28] Jin H, Lian N, Zhang F, et al. Activation of PPAR γ /P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(4):e2189.
- [29] Zhang ZL, Guo M, Zhao SF, et al. ROS–JNK1/2-dependent activation of autophagy is required for the induction of anti-inflammatory effect of dihydroartemisinin in liver fibrosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 101:272–283.
- [30] 郭羽轩, 董惠娟, 刘涛, 等. 睡莲花总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的防治作用[J]. *中草药*, 2020, 51(19):4983–4990.
- Guo YX, Dong HJ, Liu T, et al. Effects of total flavonoids from *Nymphaea candida* on hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(19):4983–4990.
- [31] 王祖文, 沈以红, 黄先智, 等. 桑叶生物碱对肝纤维化小鼠抗氧化能力及炎症因子水平的影响[J]. *食品科学*, 2020, 41(17):202–207.
- Wang ZW, Shen YH, Huang XZ, et al. Effects of mulberry leaf alkaloids on antioxidant capacity and inflammatory cytokine levels in mice with hepatic fibrosis[J]. *Food Sci*, 2020, 41(17):202–207.
- [32] 陈凯, 苏洪德, 巴音达拉. 白桦酯酸对肝纤维化大鼠的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(18):2817–2820.
- Chen K, Su HD, Bayin DL. Protective effect of betulinic acid on liver fibrosis rats[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(18):2817–2820.
- [33] Chang LC, Chiang SK, Chen SE, et al. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11–7085 induced ferroptosis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 416:124–137.
- [34] Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, et al. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 345(1):91–104.
- [35] Sui M, Jiang XF, Chen J, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by regulating ferroptosis signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:125–133.
- [36] Zhang ZL, Yao Z, Wang L, et al. Activation of ferritinophagy is required for the RNA-binding protein ELAVL1/HuR to regulate ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2018, 14(12):2083–2103.
- [37] Zhang ZL, Guo M, Li YJ, et al. RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(8):1482–1505.
- [38] Wang L, Zhang ZL, Li MM, et al. P53-dependent induction of ferroptosis is required for artemether to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(1):45–56.
- [39] Kong ZY, Liu R, Cheng YR. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:2043–2053.
- [40] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):S47–S64.
- [41] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):908–922.
- [42] Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects[J]. *J Hepatol*, 2001, 35(5):568–574.
- [43] Ning KT, Lu KK, Chen Q, et al. Epigallocatechin gallate protects mice against methionine–choline–deficient–diet–induced nonalcoholic steatohepatitis by improving gut microbiota to attenuate hepatic injury and regulate metabolism[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(33):20800–20809.
- [44] Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):449.
- [45] Valenti L, Moscattello S, Vanni E, et al. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling: a propensity score-adjusted observational study[J]. *QJM*, 2011, 104(2):141–149.
- [46] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):91–98.
- [47] Wei S, Qiu TM, Wang NN, et al. Ferroptosis mediated by the interaction between Mfn2 and IRE α promotes arsenic-induced nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Environ Res*, 2020, 188:109824.
- [48] Li XY, Wang TX, Huang XM, et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine–choline deficient (MCD)–diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity[J]. *Liver Int*, 2020, 40(6):1378–1394.

- [49] Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute liver failure: an update[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(4): 773–805.
- [50] Wang Y, Chen Q, Shi CX, et al. Mechanism of glycyrrhizin on ferroptosis during acute liver failure by inhibiting oxidative stress[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4081–4090.
- [51] Kim KM, Yang JH, Shin SM, et al. Sestrin2: a promising therapeutic target for liver diseases[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(7): 966–970.
- [52] 戴济民, 牛坤伟, 王 博, 等. Sestrin 2 (SES2) 通过激活蛋白激酶 B 促进肝癌细胞索拉非尼原发抵抗[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(5): 427–433.
- Dai JM, Niu KW, Wang B, et al. Sestrin 2 (SES2) promotes primary resistance to sorafenib by activating AKT in hepatocellular carcinoma cells[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2018, 34(5): 427–433.
- [53] Park SJ, Cho SS, Kim KM, et al. Protective effect of sestrin2 against iron overload and ferroptosis-induced liver injury[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 379: 114665.
- [54] Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(1): 59–69.
- [55] Gao F, Zhu HK, Zhu YB, et al. Predictive value of tumor markers in patients with recurrent hepatocellular carcinoma in different vascular invasion pattern[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15(4): 371–377.
- [56] Mizejewski GJ. Does alpha-fetoprotein contribute to the mortality and morbidity of human hepatocellular carcinoma? A commentary[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2016, 3: 37–40.
- [57] 刘国锐, 郭艳霞. 索拉非尼治疗晚期肝癌患者的临床疗效和安全性分析[J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 77–78.
- Liu GK, Guo YX. Clinical efficacy and safety analysis of sorafenib in the treatment of patients with advanced liver cancer[J]. J China Prescr Drug, 2020, 18(7): 77–78.
- [58] Wu L, Zhou J, Zhou WB, et al. Sorafenib blocks the activation of the HIF-2 α /VEGFA/EphA2 pathway, and inhibits the rapid growth of residual liver cancer following high-intensity focused ultrasound therapy *in vivo*[J]. Pathol Res Pract, 2021, 220: 153270.
- [59] Díaz-González Á, Sanduzzi-Zamparelli M, da Fonseca LG, et al. International and multicenter real-world study of sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma under dialysis[J]. Liver Int, 2020, 40(6): 1467–1476.
- [60] Lee SW, Tung CF, Peng YC, et al. Therapeutic benefits of combined sorafenib for intermediate hepatocellular carcinoma unresponsive to transarterial chemoembolization in a Chinese population[J]. J Dig Dis, 2020, 21(8): 462–467.
- [61] 袁 锐, 谢建立, 冯丽娟, 等. 索拉非尼联合肝动脉灌注对肝癌患者血清 VEGF、TR 及血糖水平、胰岛素抵抗的影响[J]. 中国医学创新, 2020, 17(16): 9–12.
- Zhong R, Xie JL, Feng LJ, et al. Effect of sorafenib combined with hepatic artery perfusion on serum VEGF, TR, blood glucose and insulin resistance in patients with liver cancer[J]. Med Innov China, 2020, 17(16): 9–12.
- [62] Louandre C, Marcq I, Bouhlal H, et al. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2): 971–977.
- [63] Lachiaier E, Louandre C, Godin C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors[J]. Anticancer Res, 2014, 34(11): 6417–6422.
- [64] Louandre C, Ezzoukhry Z, Godin C, et al. Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib[J]. Int J Cancer, 2013, 133(7): 1732–1742.
- [65] Sun XF, Niu XH, Chen RC, et al. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis[J]. Hepatology, 2016, 64(2): 488–500.
- [66] Ou WJ, Mulik RS, Anwar A, et al. Low-density lipoprotein docosahexaenoic acid nanoparticles induce ferroptotic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 112(5): 597–607.
- [67] Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 16.
- [68] Ehrmann J, Urban O, Dvoran P. Alcohol-related liver diseases[J]. Cent Eur J Public Health, 2019, 27 Suppl: S10–S14.
- [69] Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(4): 231–242.
- [70] Singal AK, Bailey SM. Cellular abnormalities and emerging biomarkers in alcohol-associated liver disease[J]. Gene Expr, 2019, 19(1): 49–60.
- [71] Thangavel S, Mulet CT, Atluri VSR, et al. Oxidative stress in HIV infection and alcohol use: role of redox signals in modulation of lipid rafts and ATP-binding cassette transporters[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 28(4): 324–337.
- [72] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Oxidative Med Cell Longev, 2019, 2019: 1–13.
- [73] Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, et al. Iron accumulation in alcoholic liver diseases[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2005, 29(Suppl 11): S189–S193.
- [74] Silva I, Rausch V, Seitz HK, et al. Does hypoxia cause carcinogenic iron accumulation in alcoholic liver disease (ALD)?[J]. Cancers, 2017, 9(12): 145.
- [75] Irving MG, Halliday JW, Powell LW. Association between alcoholism and increased hepatic iron stores[J]. Alcohol Clin Exp Res, 1988, 12(1): 7–13.
- [76] 刘莹莹, 王晓凡, 丛 敏. 酒精性肝病患者肝脏铁沉积研究进展[J]. 肝脏, 2020, 25(12): 1348–1351.
- Liu YY, Wang XF, Cong M. Research progress of liver iron deposition in patients with alcoholic liver disease[J]. Chin Hepatol, 2020, 25(12): 1348–1351.
- [77] Liu CY, Wang M, Yu HM, et al. Ferroptosis is involved in alcohol-induced cell death *in vivo* and *in vitro*[J]. Biosci. Biotechnol. Biochem., 2020, 84(8): 1621–1628.
- [78] Zhou Z, Ye TJ, Bonavita G, et al. Adipose-specific lipin-1 overexpression renders hepatic ferroptosis and exacerbates alcoholic steatohepatitis in mice[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(5): 656–669.
- [79] Yin HQ, Hu M, Liang XM, et al. Deletion of SIRT1 from hepatocytes in mice disrupts lipin-1 signaling and aggravates alcoholic fatty liver[J]. Gastroenterology, 2014, 146(3): 801–811.
- [80] You M, Jogasuria A, Taylor C, et al. Sirtuin 1 signaling and alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2015, 4(2): 88–100.