

铁-脂紊乱在非酒精性脂肪性肝病中的作用及 中药干预研究进展

陈彦旭¹, 张磊^{1*}, 金智生¹, 张钦媛¹, 姜晓雪¹, 徐长青¹, 豆鹏程¹, 孙聪²

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;

2. 山东中医药大学第二附属医院, 济南 250000)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是2型糖尿病(T2DM)最常见的并发症之一。铁-脂紊乱引起的细胞死亡是一种调控细胞程序性死亡的新模式,特征包括脂质活性氧累积诱导的脂质过氧化与细胞铁离子代谢紊乱诱导的铁离子过度累积。其中,铁离子稳态紊乱和代谢途径失调是铁-脂紊乱的主要原因,在细胞死亡相关的多种病理过程中起重要作用。由于肝脏是铁存储和脂质代谢的重要器官,因此铁-脂紊乱是肝病的理想靶点,而抑制铁-脂紊乱可能成为治疗NAFLD的新策略。但是,NAFLD与铁-脂紊乱的致病联系和机制尚未完全阐明。该文以铁-脂紊乱复杂的分子调控机制为切入点,通过阐述铁-脂紊乱在NAFLD的作用及其相关机制,归纳总结近年来中药针对铁-脂紊乱靶标治疗NAFLD的研究现状,为今后NAFLD的治疗提供新视角,指明新方向。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD); 铁-脂紊乱; 信号途径; 中药; 机制

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R575;R333.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)18-0281-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240440 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20240401.1438.004>

[网络出版日期] 2024-04-01 17:29:29

Role of Iron-lipid Disorder in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

CHEN Yanxu¹, ZHANG Lei^{1*}, JIN Zhisheng¹, ZHANG Qinyuan¹, JIANG Xiaoxue¹, XU Changqing¹,
DOU Pengcheng¹, SUN Cong²

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China)

[Abstract] Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Cell death caused by iron-lipid disorder is a new mode of regulating programmed cell death, which is characterized by lipid peroxidation induced by the accumulation of lipid reactive oxygen species and excessive accumulation of iron ions induced by iron metabolism disorders. Among them, iron homeostasis disorder and metabolic pathway disorder are the main causes of iron-lipid disorder, which play an important role in a variety of pathological processes related to cell death. Because the liver is an important organ for iron storage and lipid metabolism, iron-lipid disorder is an ideal target for liver disease, and inhibition of iron-lipid disorder may become a new strategy for the treatment of NAFLD. However, the pathogenic relationship and mechanism between NAFLD and iron-lipid disorder have not been fully elucidated. Based on the complex molecular regulation mechanism of iron-lipid disorder, by expounding the role of iron-lipid disorder in NAFLD and its

[收稿日期] 2024-01-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82360914);甘肃省高等学校青年博士基金项目(2022QB-096)

[第一作者] 陈彦旭,博士,从事内分泌及代谢病的中医药防治研究,E-mail:sdzcyx@126.com

[通信作者] *张磊,博士后,副教授,硕士生导师,从事内分泌及代谢病的中医药防治研究,E-mail:149869505@qq.com

related mechanism, this paper summarizes the research status of traditional Chinese medicine on the target treatment of NAFLD in recent years, so as to provide a new perspective and point out a new direction for the treatment of NAFLD in the future.

[Keywords] nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); iron-lipid disorder; signal pathway; traditional Chinese medicine; mechanism

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种由单纯性脂肪肝变性和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)组成的一系列慢性代谢性肝病^[1]。该病发病率逐年升高,目前患病数占全球人口总数的25%,已成为全球范围内的公共卫生问题^[2]。其病理学特征包括肝细胞质中异位聚积甘油三酯,形成炎症和肝细胞损伤,未及时干预至进行性纤维化并发展为肝硬化、终末期肝病或肝细胞癌(HCC)^[3]。因为NAFLD发病机制涉及炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、内质网应激、线粒体功能障碍等多种生物学变化,故无法得到满意且有效的针对性治疗^[4]。

铁-脂紊乱引起的细胞死亡是一种依赖铁离子且由活性氧(ROS)诱导脂质过氧化和质膜损伤驱动裂解的调节性细胞死亡^[5]。其实质是由于胞内脂质氧化物代谢障碍和铁离子催化作用代谢异常,导致细胞抗氧化能力减弱,脂质活性氧聚积,胞内氧化还原失衡,进而诱导的细胞死亡。其在形态学、生物学及基因水平上均有别于凋亡、自噬、焦亡等其他形式的调节性细胞坏死。NAFLD中铁-脂紊乱造成的形态学特征包括细胞体增大、细胞器肿胀、线粒体皱缩、线粒体脊减少甚至消失,双层膜密度增加,虽然细胞核形态大小正常,但缺乏染色质凝集^[6-7];生物学特征包括ROS增加、铁离子堆积,抑制胱氨酸转运蛋白,减少胱氨酸摄取,耗竭胞内谷胱甘肽(GSH),增加还原型辅酶II(NADPH)并释放花生四烯酸,其脂质过氧化物不能被谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)催化的还原反应代谢,产生大量ROS,促进铁氧化^[8-10]。近年来,诸多研究表明,铁-脂紊乱可能是NAFLD发病机制中的内源性调节因素,在NAFLD发生发展中发挥重要作用。

1 铁-脂紊乱分子机制概述

1.1 铁代谢 铁代谢是一个动态过程,涉及铁吸收、储存、利用、外排等多个步骤。 Fe^{2+} 的运输分别由溶质载体家族39个成员14(SLC39A14)和铁转运蛋白(FPN)介导, Fe^{3+} 是循环中铁的主要形式,通常情况下,过量的铁储存在线粒体或细胞质中合成血红素和铁-硫簇^[11]。 Fe^{3+} 与血清转铁蛋白(TF)结合,然后被胞膜转铁蛋白受体1(TFR1)识别后产生内

吞效应^[11]。铁吸收后, Fe^{3+} 从TF释放,经前列腺六跨膜上皮抗原3(STEAP3)金属还原酶还原为亚铁离子 Fe^{2+} , Fe^{2+} 借助二价金属转运蛋白1(DMT1)或黏脂蛋白TRP通道1/2(TRPML1/2)从溶酶体转运储存到胞质溶胶不稳定铁池(LIP)中,多余部分 Fe^{2+} 则由膜FPN转出细胞^[12-15]。核受体共激活因子4(NCOA4)可以识别铁蛋白并介导铁蛋白自噬,结合并将其递送至自溶酶体,从而释放游离铁,过量游离 Fe^{2+} 构成LIP,通过芬顿(Fenton)反应增加ROS生成,促进多不饱和脂酰基-磷脂过氧化物(PUFA-PLOOH)形成诱发细胞铁-脂紊乱^[16]。

1.2 脂质过氧化 脂质既是含碳氢化合物的生物分子,也是构成细胞膜、线粒体、内质网、溶酶体等细胞器的结构基础,广泛存在于生物膜和脂蛋白中^[17-18]。脂质过氧化意为脂质的氧化变性,破坏脂蛋白的分子与结构,通过改变细胞膜流动性和通透性破坏其完整性^[19]。花生四烯酸(AAs)等多不饱和脂肪酸(PUFAs)是铁-脂紊乱过程中脂质氧化的主要底物,可对膜结构和功能造成损害^[20]。相比之下,单不饱和脂肪酸(MUFAs)由于其对脂质氧化的结构抗性,通常在抑制铁-脂紊乱方面发挥积极作用,PUFAs或MUFAs的产生和合成受各种酶的调控,与各种代谢途径偶联^[21]。首先,酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)转化为多不饱和脂酰基-磷脂(PUFA-PLs)^[22-23]。在酶促途径中,脂氧合酶(LOXs)将PUFA-PLs氧化为PUFA-PLOOH。在非酶促途径中,过量的 Fe^{2+} 首先通过Fenton反应与ROS反应生成 $OH\cdot$,然后从PUFA-PL中提取氢气,形成PUFA-PL \cdot ^[24]。随后, O_2 将PUFA-PL \cdot 氧化为PUFA-PLOO \cdot ,从相邻的PUFA-PL中提取氢气,加剧脂质过氧化进程,最终导致细胞膜功能损害和铁-脂紊乱^[22]。铁-脂紊乱分子调控机制见增强出版附加材料。

2 调控铁-脂紊乱的信号轴

2.1 谷氨酸逆向转运蛋白系统(System Xc⁻)/GSH/GPX4轴 GPX4作为一种硒蛋白,是防止脂质过氧化诱导细胞膜损伤的主要酶^[25]。由胞质亚型、线

粒体亚型和细胞核亚型组成,其中,细胞质亚型是抑制铁-脂紊的关键靶点^[26-27]。GSH是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的低分子多肽,不仅参与铁硫合成,还是GPX4重要的还原辅因子^[28]。GPX4可以去除生物膜中脂质氢过氧化物,利用GSH将细胞毒性脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇,干扰脂质过氧化链反应^[29]。因此,通过GSH阻断细胞内半胱氨酸水平会直接影响GPX4活性,进而增加细胞对铁-脂紊的敏感性。胱氨酸System Xc⁻由催化亚基溶质载体家族7成员11(SLC7A11)和调节亚基溶质载体家族3成员2(SLC3A2)2个关键亚基组成,通常介导细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸跨质膜的物质交换^[6,30]。SLC7A11对谷氨酸和胱氨酸具有高度特异性,并负责二者跨膜转运,而SLC3A2充当伴侣蛋白,与SLC7A11细胞膜转输过程密切相关^[30]。吸收到细胞中的胱氨酸被GSH或硫氧还蛋白还原酶1(TrxR1)还原为半胱氨酸,进而合成GSH^[31]。综上所述,GPX4可以通过System Xc⁻体系调节GSH和氧化型-谷胱甘肽(GSSG)含量,去除多不饱和脂肪酸磷脂形成的脂质过氧化物,减少脂质过氧化引起的细胞膜损伤^[32-33]。因此,System Xc⁻/GSH/GPX4轴被视为脂质过氧化的有效调节途径,抑制该轴可加速铁-脂紊的病理进程。

2.2 FSP1/NADPH/CoQ₁₀轴 铁-脂紊抑制蛋白(FSP1)/NADPH/辅酶Q₁₀(CoQ₁₀)轴作为一个独立的平行系统,与GPX4和GSH协同抑制磷脂过氧化和铁-脂紊^[34]。FSP1即黄素蛋白凋亡诱导因子线粒体相关2(AIFM2),通过NADPH将CoQ₁₀还原为泛素醇,泛素醇具有直接还原脂质自由基终止脂质过氧化的能力,进而吸附并抑制脂质过氧化物传递^[34-36]。FSP1通过N-肉豆蔻酰基化从线粒体转位到细胞膜导致其促凋亡特性转变为抗铁蛋白酶特性,而FSP1的N-肉豆蔻酰基化是抑制铁-脂紊的关键^[37]。FSP1从辅酶Q₁₀中还原的线粒体外泛醇可作为亲脂性自由基捕获抗氧化剂,间接回收并利用维生素E(生育酚)的脂溶形式,进而免受脂质自由基损伤和脂质毒性^[20]。FSP1可以通过CoQ₁₀非依赖性机制进行修复,增强内吞体分选转运复合体(ESCRT-III)膜修复系统所需的内体分选复合物^[38]。当FSP1缺乏时,脂质过氧化物会在细胞中积聚并达到致死水平,从而导致铁-脂紊^[39]。

2.3 GTP环水解酶-1(GCH1)/四氢生物蝶呤(BH4)/二氢叶酸还原酶(DHFR)轴 GCH1可通过其代谢物BH4和BH2预防铁-脂紊^[40]。GCH1过

表达可有效防止GPX耗竭、铁-脂紊激动剂(IKE)和GPX抑制剂[(1S,3R)-RSL3,RSL3]诱导的铁-脂紊^[40]。GCH1以不依赖GSH的方式催化脂质过氧化物的还原,合成BH4并隔离脂质过氧化物,进而抵消铁离子^[36]。BH4是一种有效的RTA,需要借助DHFR进行再生,而DHFR与GPX4分子协同作用可抑制铁-脂紊^[41]。BH4不仅作为各种酶的重要辅因子参与诸多中枢代谢过程,而且作为直接抗氧化剂调节CoQ₁₀合成,抑制PUFA磷脂氧化,从而阻断脂质过氧化和铁-脂紊^[36,42]。

2.4 其他靶标和信号轴 p53不仅通过下调System Xc⁻组分SLC7A11转录和增强精胺/亚精胺-n1-乙酰转移酶1(SAT1)的表达,抑制细胞对胱氨酸的摄取和提高花生四烯酸15-脂氧合酶(ALOX15)的水平,促进细胞质过氧化物的积累,削减GPX活性和细胞抗氧化能力,进而触发铁-脂紊^[43-44],还通过与二肽基肽酶-4(DPP-4)结合来抑制铁-脂紊,DPP-4可与细胞膜上的NADPH氧化酶1(NOX1)相互作用,并在没有p53的情况下导致脂质过氧化^[45]。热休克因子-1(HSF-1)/热休克蛋白-β₁(HSP-β₁)信号轴的激活负调控铁-脂紊诱导剂Erastin诱导的铁-脂紊,证明蛋白激酶C(PKC)介导的HSP-β₁磷酸化通过减少铁介导的脂质ROS的产生来保护身体免受铁-脂紊^[46]。p62/Kelch ECH相关蛋白1(Keap1)/核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号轴通过抑制细胞铁-脂紊醌氧化还原酶1(NQO1)、血红素氧合酶-1(HO-1)和铁蛋白重链1(FTH1)表达,抑制铁-脂紊^[47]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/乙酰辅酶A羧化酶(ACC)和神经纤维瘤蛋白2(Nf2)/Yes相关蛋白(YAP)信号轴也可以通过调节PUFA代谢和细胞磷脂组成来抑制铁-脂紊^[48]。YAP可以调节ACSL4的转录表达,从而诱导铁-脂紊发生^[49]。

3 铁-脂紊与NAFLD的相关性

NAFLD包括了脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化等一系列病理改变。早期NAFLD的脂滴会因氧化还原失衡造成脂毒性聚集,而脂质在肝细胞积累、免疫细胞浸润及星状细胞活化可导致铁-脂紊,进而促进NAFLD发展^[50]。线粒体中的β氧化、过氧化物酶体和微粒体中的ω氧化等脂肪酸代谢方式与NAFLD密切相关。当肝细胞中脂肪酸存储过量,微粒体会发生ω-氧化,诱导脂质产生大量ROS,介导NAFLD细胞损伤形成。过量的脂肪酸也会导致β氧化超负荷及线粒体功能障碍,而未通

过 β 氧化消耗的脂肪酸会产生脂滴或脂毒性脂质,导致内质网应激并产生大量ROS,引起炎症和肝损伤^[51]。Nrf2可以促进下游HO-1、GSH和GPX4表达,消除肝脏中ROS累积,降低丙二醛(MDA)水平,而激活Nrf2途径能减少肝脂积聚,改善NAFLD^[52-53]。NAFLD中 Fe^{2+} 含量显著升高,铁-脂紊乱相关蛋白FTH1下调,TFR1和HO-1上调^[53]。在NAFLD中存在诱导型GPX4转录变体(iGPX4),siRNA-iGPX4通过抑制铁-脂紊乱iGPX4显著缓解氧化应激和细胞损伤。通过脂质应激,激活iGPX4将cGPX4从酶活性单体转化为酶活性低聚物与cGPX4相互作用,加剧肝脏铁-脂紊乱^[54]。

炎症、肝细胞损伤和肝细胞铁-脂紊乱是NAFLD的标志。在NAFLD中铁-脂紊乱相关基因溶质载体家族11成员2(SLC11A2)、铜蓝蛋白(CP)、溶质载体家族40成员1(SLC40A1)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员5(ACSL5)表达水平下调,铁蛋白轻链(FTL)、FTH1、ACSL4、酰基辅酶A合成酶长链家族成员6(ACSL6)表达水平上调^[55]。肝星状细胞(HSC)活化被认为是肝纤维化的关键,这些细胞可以转分化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞合成并分泌细胞外基质,最终导致肝纤维化^[56]。胸腺素 β_4 是一种功能多肽,可改善肝纤维化,减少炎症,通过抑制GPX4介导的铁-脂紊乱途径保护肝细胞^[57-58]。烯醇化酶3(ENO3)以烯醇化酶 β 亚基的形式存在于肝脏,ENO3通过调控GPX4表达和脂质累积负反馈调节铁-脂紊乱,从而促进NASH发展^[59-60]。在NAFLD中AAs的代谢增加,导致铁离子聚积,脂质ROS增强,嗜铁相关基因ACSL4、花生四烯酸5-脂氧合酶激活蛋白(ALOX5AP)、GPX4、前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1)水平升高^[61]。 Fe^{2+} 累聚是铁-脂紊乱的关键因素,AAs也是铁-脂紊乱最常见的PUFA。因此, Fe^{2+} 水平和AAs代谢协同增加产生脂质过氧化,进而促进NAFLD的发生发展。

4 中药通过铁-脂紊乱途径干预NAFLD

目前,尚无明确有效药物及公认标准治疗NAFLD。因此,寻找有效的新药成为当务之急。中药作为一种天然宝贵资源,具有多组分、多靶点、多途径、结构稳定等特性,而中药通过铁-脂紊乱途径干预NAFLD具有一定的疗效和价值。

4.1 中药及其活性成分

4.1.1 青蒿琥酯/蒿甲醚/双氢青蒿素 青蒿素是菊科黄花蒿的活性成分,属于倍半萜类化合物。其半

琥珀酸衍生物包括青蒿琥酯、蒿甲醚、双氢青蒿素,具有抗炎、抗肿瘤和免疫调节等多重药理作用。研究发现,青蒿琥酯通过降低铁-脂紊乱相关蛋白SLC7A11、GPX4和HSC活化标志物I型胶原蛋白(Collagen I)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和纤连蛋白(FN)表达水平,提高细胞内p53、MDA、ROS水平并降低GSH含量,进而改善NAFLD肝损伤^[62]。蒿甲醚可以通过调节p53抑制SLC7A11、GPX4表达水平,上调ROS、MDA和 Fe^{2+} 表达水平,进而介导HSC铁-脂紊乱发挥抗NAFLD作用^[63]。双氢青蒿素通过抑制磷脂酰乙醇胺结合蛋白1(PEBP1)的泛素-蛋白酶体途径,增加其蛋白水平并与脂氧合酶15(15-LO)结合,进一步促进细胞膜脂质过氧化诱导铁-脂紊乱,提高双氢青蒿素活性,进而发挥抗NAFLD作用^[64]。

4.1.2 脱氢枞酸 脱氢枞酸是一种从针叶植物中分离出来的天然三环二萜树脂酸,具有抗炎、抗衰老、抗菌和抗肿瘤等特性。研究发现,脱氢枞酸通过激活Kelch样ECH相关蛋白1/核因子 E_2 相关因子2(Keap1/Nrf2)途径提高下游抗氧化基因GSH、HO-1、GPX4、FSP1、CoQ₁₀的水平,减弱ROS和脂质过氧化物MDA的积累,从而抑制肝铁-脂紊乱,改善NAFLD肝损伤^[52]。

4.1.3 银杏内酯B 银杏内酯B是银杏叶提取物的主要活性成分,属于萜烯三内酯。具有抗炎、神经保护、抗凋亡等多重药理作用。研究发现,银杏内酯B通过激活Nrf2调节铁-脂紊乱相关蛋白FTH1、TFR1、HO-1、GPX4的表达,促进铁代谢并抑制脂质过氧化,进而抑制肝脂质沉积和脂肪变性,改善NAFLD肝损伤^[53]。

4.1.4 3,4-二羟基苯乙醇糖苷 3,4-二羟基苯乙醇糖苷是木通科大血藤提取物活性组分,具有抗炎、抗氧化、扩张血管和抗菌等多重药理作用。研究发现,3,4-二羟基苯乙醇糖苷通过上调GPX4和HO-1表达和下调细胞外调节蛋白激酶(ERK)表达水平,抑制肝细胞铁-脂紊乱,改善NAFLD肝损伤^[65]。

4.1.5 异甘草酸镁/异甘草素 异甘草酸镁源于光果甘草的活性成分,具有抗炎、保肝、改善肝功能等多重药理作用。研究发现,异甘草酸镁能降低Collagen I、FBN1的表达水平,升高HO-1、TF、TFR和FTH1表达水平,诱导HSC铁-脂紊乱,进而发挥抗肝纤维化作用。异甘草素是从甘草根水解产物中分离出的黄酮类成分,存在于红芪,黄芪等中药材中^[66]。异甘草素通过抑制GPX4和升高TFR、

DMT1、ROS、微囊蛋白-1(Cav-1)表达,诱导HSC铁-脂紊乱来缓解NAFLD肝纤维化^[67]。

4.1.6 黄芩苷 黄芩苷均是从黄芩中提取的黄酮类化学成分,具有抗炎、清除氧自由基,抗氧化纤维化、抗肿瘤等多重药理作用。黄芩素能通过细胞因子信号转导抑制因子1(SOCS1)/p53/SLC7A11信号轴诱导HSC铁-脂紊乱,降低铁-脂紊乱标志物GPX4、SLC7A11及GSH表达水平,减轻NAFLD肝损伤^[68]。

4.1.7 槲皮素 槲皮素是一种多羟基类黄酮,广泛存在于沙棘、荞麦、山楂等多种中药,具有抗炎、抗氧化等作用。研究表明,槲皮素能升高GPX4表达水平,降低环氧合酶-2(COX-2)和ACSL4表达水平,进而抑制脂肪变性肝细胞的铁-脂紊乱,改善NAFLD肝损伤^[69]。

4.1.8 大黄酚 大黄酚是一种天然蒽醌类化合物,以游离苷元形式存在于大黄、何首乌、虎杖、决明子、半夏等中药,具有神经保护、抗癌、抗炎、抗氧化等多重药理作用。研究发现,大黄酚能促进脂质ROS积累和内质网应激,增加ROS、C/EBP同源蛋白(CHOP)、磷酸化肌醇需求激酶-1 α (p-IRE-1 α)表达,下调GPX4、SLC7A11、 α -SMA、结缔组织生长因子(CTGF)表达来诱导HSC铁-脂紊乱,改善NAFLD肝纤维化^[70]。

4.1.9 紫花前胡素 紫花前胡素是从当归根分离出来的香豆素化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。紫花前胡素通过提高Fe²⁺、脂质ROS、PTGS2水平,降低抗氧化系统的关键蛋白GPX4和GSH来促进HSC的铁-脂紊乱,发挥其抗NAFLD肝纤维化作用^[71]。

4.1.10 其他成分 环双醇^[72]、乙酸乙酯^[73]、丹参素^[74]、姜黄素^[75]、雷公藤红素^[76]、人参皂苷Rh₂^[77]、黄皮内酰胺^[78]、陈皮素^[79]等中药及其活性成分也可以通过调控铁-脂紊乱途径及相关靶点作用于肝组织或肝细胞,缓解NAFLD,改善肝功能。

4.2 中药复方

4.2.1 参苓白术散 参苓白术散具有益气健脾,淡渗利湿的功效。研究发现,参苓白术散能改善肝脏脂肪变性,减少脂肪沉积,降低氧化应激水平以及炎症因子,上调Nrf2、HO-1、GPX4、FTH1表达,下调核转录因子- κ B(NF- κ B)p65、磷酸化(p)-NF- κ B p65、NF- κ B表达,减少大鼠肝损伤,调节脂肪变性与脂肪沉积,并在肝脏内发挥抗氧化与抗炎作用,其作用机制与上调Nrf2信号通路改善氧化应激的途

径抑制肝细胞内铁-脂紊乱发生有关^[80]。

4.2.2 泽泻汤 泽泻汤具有利水除饮,健脾制水的功效。研究发现,泽泻汤可升高FSP1、CoQ10、Nrf2及其下游抗氧化基因HO-1、GPX4、GSH等表达水平,上调Nrf2核蛋白表达量及Nrf2-ARE转录活性,降低ACSL4、ROS、MDA表达水平及线粒体超氧化物水平,抑制肝细胞铁-脂紊乱改善NAFLD,其作用机制与激活Nrf2有关^[81]。

4.2.3 抗纤抑癌方 抗纤抑癌方具有益气扶正,化痰制毒的功效。研究发现,抗纤抑癌方能降低醛酮还原酶1-B10(AKR1B10)、SLC7A11、NADPH、GSH、SLC40A1、血红素加氧合酶1(Hmox1)、TFRC、FTH1、SLC7A11、谷氨酸半胱氨酸连接酶重组蛋白(GCLM)、谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚基(GCLC),表达水平,上调酰基辅酶A合成酶长链家族成员1(ACSL1)、丝氨酸转乙酰基酶2(SAT2)表达水平,缓解糖原合成失衡导致的肝细胞铁-脂紊乱,通过调节肝内葡萄糖代谢和铁-脂紊乱途径来抑制NAFLD肝细胞癌的进展^[82]。

4.2.4 丹菱片 丹菱片具有化痰散结,活血化瘀的功效。研究发现,丹菱片能降低肝组织中Fe²⁺、铁反应元件结合蛋白2(IREB2)水平,升高GPX4、FTH1表达水平,通过干预肝细胞铁-脂紊乱相关因子,抑制NAFLD肝脏氧化损伤和脂质代谢异常^[83]。

4.2.5 蒙药德都红花-7味散 蒙药德都红花-7味散具有清血热,除肝瘀的功效。研究发现,蒙药德都红花-7味散能上调线粒体铁蛋白(FTMT)、GPX4,下调CDGSH铁硫结构域蛋白1(CISD1)、DMT1的表达来减轻铁蓄积,抑制铁-脂紊乱的发生,以减轻NAFLD慢性肝损伤^[84]。

4.2.6 化脂复肝颗粒 化脂复肝颗粒具有化湿利浊,活血消积的功效。研究发现,化脂复肝颗粒能减弱抗氧化相关蛋白SLC7A11和PTGS2表达,下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达,通过Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)途径诱导脂肪铁-脂紊乱,改善NAFLD肝纤维化^[85]。

4.2.7 片仔癀 片仔癀具有清热解毒、凉血化瘀,消肿止痛的功效。研究发现,片仔癀可通过调控SLC7A11-GSH-GPX4轴,抑制肝脏中SLC7A11、GPX4表达水平,下调了GSH/氧化谷胱甘肽(GSSG)比值,改善NAFLD肝纤维化微环境^[86]。

4.2.8 肝胆舒康方 肝胆舒康方具有疏肝利胆,消痰止痛的功效。研究发现,肝胆舒康方增加了慢性

肝损伤模型中血清和肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化物酶(POD)、SLC7A11表达水平,削弱了对Nrf2的抑制作用,促进了其核易位,增加了HO-1和NQO-1的表达,缓解肝纤维化和异常功能改变,改善NAFLD慢性肝损伤^[87]。

4.2.9 扶正养肝合剂 扶正养肝合剂具有补气养

血,扶正固本,滋阴补肾的功效。研究发现,扶正养肝合剂可降低MDA产生,升高NADPH及GSH水平,下调PTGS2表达水平,上调SLC7A11和GPX4表达水平,通过抑制铁-脂紊乱发挥对NAFLD保护作用^[88]。中药及其组分通过铁-脂紊乱途径干预NAFLD总结见增强出版附加材料,中药复方通过铁-脂紊乱途径干预NAFLD总结见表1。

表1 中药复方通过铁-脂紊乱途径干预NAFLD

Table 1 Intervention of traditional Chinese medicine compound prescription targeting iron death pathway in NAFLD

中药复方	药物组成	铁-脂紊乱相关指标	通过铁-脂紊乱干预NAFLD作用机制	文献
参苓白术散	白扁豆,白术,茯苓,甘草,桔梗,莲子,人参,砂仁,山药,薏苡仁	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、FTH1 ↑、GSH ↑、SOD ↑、MDA ↓、Fe ²⁺ ↓、p65 ↓、p-p65 ↓	通过调节Nrf2途径抑制肝细胞内铁-脂紊乱,减少脂肪变性与脂肪沉积,改善NAFLD肝损伤	[80]
泽泻汤	泽泻、白术	FSP1 ↑、CoQ10 ↑、Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、GSS ↑、GCL ↑、UGT ↑、GST ↑、GSH ↑、ACSL4 ↓、ROS ↓、MDA ↓	通抑调控Nrf2途径,促进肝脏抗氧化性能,抑制肝细胞铁-脂紊乱,改善NAFLD	[81]
抗纤抑癌方	柴胡、山药、白芥子、黄芪等	UGDH ↓、AKR1B10 ↓、SLC7A11 ↓、SLC40A1 ↓、HMOX1 ↓、TFRC ↓、FTH1 ↓、GCLM ↓、GCLC ↓、GSS ↓、ACSL1 ↑、SAT2 ↑	通过调控肝内葡萄糖代谢,降低谷胱甘肽和诱导HCC细胞铁-脂紊乱,缓解肝损伤,改善肝功能	[82]
丹萎片	瓜蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金	Fe ²⁺ ↓、GPX4 ↑、FTH1 ↑、IREB2 ↓、GSH ↑、SOD ↑、MDA ↓	通过干预肝细胞铁-脂紊乱相关因子,抑制NAFLD肝脏氧化损伤和脂质代谢异常	[83]
蒙药德都红花-7味散	红花、天竺黄、蓝盆花、川木通、紫花地丁、诃子、麻黄	CISD1 ↓、DMT1 ↓、GPX4 ↑、FTMT ↑	通过减少肝组织内铁蓄积,减轻NAFLD慢性肝损伤,改善肝功能	[84]
化脂复肝颗粒	丹参、茵陈、泽泻、黄芩、山楂	SOD ↑、TLR4 ↑、NF-κB ↑、p65 ↑、MDA ↓、SLC7A11 ↓、PTGS2 ↓	通过调控TLR4/NF-κB途径,减少肝细胞脂肪过度沉积和肝脏弥漫性脂肪浸润,改善NAFLD肝铁-脂紊乱损伤	[85]
片仔癀	牛黄、麝香、三七、蛇胆等	Fe ²⁺ ↑、Fe ³⁺ ↑、MDA ↑、SOD ↑、GSH/GSSG比值 ↓、SLC7A11 ↓、GPX4 ↓、GSH ↓	通过抑制SLC7A11/GSH/GPX4轴,促进HCC细胞铁-脂紊乱,改善NAFLD肝纤维化微环境	[86]
肝胆舒康方	艾蒿、黄芩、五味子、栀子、甘草、石芥	GSH-Px ↑、POD ↑、SOD ↑、Nfe2l2 ↑、Slc7a11 ↑、GPX4 ↑、Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑、MDA ↓、Keap-1 ↓、Hmox-1 ↓、Nqo-1 ↓、Acsl4 ↓	通过激活Keap1/Nrf2途径,抑制铁-脂紊乱,缓解肝纤维化和异常功能改变,改善NAFLD慢性肝损伤	[87]
扶正养肝合剂	当归、五味子、枸杞、虫草菌丝	NADPH ↑、GSH ↑、SLC7A11 ↑、GPX4 ↑、PTGS2 ↓、MDA ↓、4-HNE ↓	通过清除脂质过氧化物堆积,提高体内抗氧化系统能力,抑制肝细胞铁-脂紊乱,减少NAFLD肝损伤	[88]

5 结语与展望

铁-脂紊乱导致的细胞死亡作为一种新型调节细胞死亡的方式之一,不仅是NAFLD发生和发展的重要因素,也是NAFLD发病机制中的重要组成部分,主要依赖于铁代谢和脂质过氧化异常。随着铁-脂紊乱分子调控机制不断完善,铁-脂紊乱在NAFLD过程中发挥的作用也被不断证实。中药及其组分、中药复方防治NAFLD具有多靶点、多途径、个体化优势明显等特点,铁-脂紊乱是预防和治疗NAFLD的潜在靶标,因此通过中药及其组分、中药复方干预铁-脂紊乱治疗NAFLD是未来研究的重

点方向。然而,中药及其组分调控铁-脂紊乱防治NAFLD的研究仍处于探索阶段,如何发现和验证更多临床尚未使用过的中药及其组分或中药复方通过铁-脂紊乱治疗NAFLD值得深思。关于NAFLD中铁-脂紊乱仍然存在许多未解决的问题。首先,大多数探索铁-脂紊乱在NAFLD中的作用研究都是在动物模型中进行,尚缺乏临床治疗铁-脂紊乱的机理研究支持。其次,针对铁-脂紊乱机制治疗NAFLD中药及其组分或中药复方研究较少。当前诸多的铁-脂紊乱研究多以阐明“有效活性成分-关键病理靶点标志物”或“有效活性成分-单条通路-关

键病理靶点标志物”相关机制的形式展开,很少将不同通路-不同靶点-关键病理标志物联合交叉研究。此外,针刺、艾灸、推拿等非药物治疗法通过铁-脂紊乱途径干预NAFLD研究较零散,后续应着手开展非药物治疗法对铁-脂紊乱相关机制研究,为非药物治疗法调节铁-脂紊乱治疗NAFLD提供理论依据。基础研究应充分突显中医药特色,以证型或体质等元素为切入点,发挥传统中医药辨证施治优势,做到传统理论与科学实践的有机结合。在实验设计方面,可以加入通路抑制剂、基因敲除或过表达技术,从多元化、多角度来阐释药物对疾病的防治作用。开发有效靶向肝脏特定细胞的药物有助于更好理解铁-脂紊乱在NAFLD中的具体作用,为形成更有效、更精准NAFLD的治疗指南提供坚实的理论基础。基于生物信息学进行大规模的中药靶点筛选,围绕铁-脂紊乱,开展更多的中药临床和实验研究,可为中药防治NAFLD新药的开发提供更有力的策略和保障,对临床具有一定的指导意义。

[参考文献]

- [1] RAMACHANDRAN P, MATCHETT K P, DOBIE R, et al. Single-cell technologies in hepatology: New insights into liver biology and disease pathogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8):457-472.
- [2] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):908-922.
- [3] DIEHL A M, DAY C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21):2063-2072.
- [4] CHEN Z, TIAN R, SHE Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:116-141.
- [5] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22):7038-7050.
- [6] 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.
- [7] GAUTHERON J, GORES G J, RODRIGUES C. Lytic cell death in metabolic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2):394-408.
- [8] GRIGNANO E, BIRSEN R, CHAPUIS N, et al. From iron chelation to overload as a therapeutic strategy to induce ferroptosis in leukemic cells [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:586530.
- [9] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12):1180-1191.
- [10] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14):2401-2421.
- [11] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2):298-308.
- [12] JENKITSASEMWONG S, WANG C Y, COFFEY R, et al. SLC39A14 is required for the development of hepatocellular iron overload in murine models of hereditary hemochromatosis[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1):138-150.
- [13] MANCIAS J D, WANG X, GYGI S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. *Nature*, 2014, 509(7498):105-109.
- [14] LU Y, HU J, CHEN L, et al. Ferroptosis as an emerging therapeutic target in liver diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1196287.
- [15] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8):1425-1428.
- [16] ZHANG K, FAN C, CAI D, et al. Contribution of TGF-Beta-mediated NLRP3-HMGB1 activation to tubulointerstitial fibrosis in rat with angiotensin II - induced chronic kidney disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, doi:10.3389/fcell.2020.00001.
- [17] HAN X. Lipidomics for studying metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(11):668-679.
- [18] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3):165-176.
- [19] ERLANSON D A, DAVIS B J, JAHNKE W. Fragment-based drug discovery: Advancing fragments in the absence of crystal structures [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(1):9-15.
- [20] ZHENG J, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6):920-937.
- [21] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDENBERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6):830-849.
- [22] JIA M, ZHANG H, QIN Q, et al. Ferroptosis as a new therapeutic opportunity for nonviral liver disease

- [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174319
- [23] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):81-90.
- [24] ZHANG H, ZHANG E, HU H. Role of ferroptosis in non-alcoholic fatty liver disease and its implications for therapeutic strategies [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11):1660.
- [25] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):317-331.
- [26] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:175-185.
- [27] LIANG H, YOO S E, NA R, et al. Short form glutathione peroxidase 4 is the essential isoform required for survival and somatic mitochondrial functions [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45):30836-30844.
- [28] KUGANESAN N, DLAMINI S, MCDANIEL J, et al. Identification and initial characterization of a potent inhibitor of ferroptosis[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(3/4):413-424.
- [29] SEILER A, SCHNEIDER M, FÖRSTER H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3):237-248.
- [30] LO M, WANG Y Z, GOUT P W. The xc⁻ cystine/glutamate antiporter: A potential target for therapy of cancer and other diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3):593-602.
- [31] MANDAL P K, SEILER A, PERISIC T, et al. System xc⁻ and thioredoxin reductase 1 cooperatively rescue glutathione deficiency [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(29):22244-22253.
- [32] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.
- [33] SEIBT T M, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:144-152.
- [34] ELGUINDY M M, NAKAMARU-OGISO E. Apoptosis-inducing factor (AIF) and its family member protein, AMID, are rotenone-sensitive NADH: Ubiquinone oxidoreductases (NDH-2) [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34):20815-20826.
- [35] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784):688-692.
- [36] YAN B, AI Y, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2):355-369. e10.
- [37] HAN C, LIU Y, DAI R, et al. Ferroptosis and its potential role in human diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi:10.3389/fphar.2020.00239
- [38] DAI E, ZHANG W, CONG D, et al. AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(4):966-971.
- [39] STOCKWELL B R, JIANG X. The chemistry and biology of ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4):365-375.
- [40] KRAFT V, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1):41-53.
- [41] SOULA M, WEBER R A, ZILKA O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12):1351-1360.
- [42] CHEN J, LI X, GE C, et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3):467-480.
- [43] OU Y, WANG S J, LI D, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44):E6806-E6812.
- [44] ZHANG X, DU L, QIAO Y, et al. Ferroptosis is governed by differential regulation of transcription in liver cancer[J]. *Redox Biol*, 2019, 24:101211.
- [45] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
- [46] SUN X, OU Z, XIE M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(45):5617-5625.
- [47] 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.

- [48] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225-234.
- [49] HE S, LI R, PENG Y, et al. ACSL4 contributes to ferroptosis-mediated rhabdomyolysis in exertional heat stroke [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(3): 1717-1730.
- [50] ARONIS A, MADAR Z, TIROSH O. Mechanism underlying oxidative stress-mediated lipotoxicity: Exposure of J774.2 macrophages to triacylglycerols facilitates mitochondrial reactive oxygen species production and cellular necrosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38(9): 1221-1230.
- [51] BAILEY AP, KOSTER G, GUILLERMIER C, et al. Antioxidant role for lipid droplets in a stem cell niche of drosophila [J]. *Cell*, 2015, 163(2): 340-353.
- [52] GAO G, XIE Z, LI E W, et al. Dehydroabietic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through activating the Keap1/Nrf2-ARE signaling pathway to reduce ferroptosis [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(3): 540-552.
- [53] YANG Y, CHEN J, GAO Q, et al. Study on the attenuated effect of ginkgolide B on ferroptosis in high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Toxicology*, 2020, 445: 152599. doi: 10.1016/j.tox.2020.152599
- [54] TONG J, LI D, MENG H, et al. Targeting a novel inducible GPX4 alternative isoform to alleviate ferroptosis and treat metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(9): 3650-3666.
- [55] DAY K, SEALE L A, GRAHAM R M, et al. Selenotranscriptome network in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 744825.
- [56] GANDHI C R. Hepatic stellate cell activation and pro-fibrogenic signals [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1104-1105.
- [57] KIM J, JUNG Y. Thymosin beta 4 is a potential regulator of hepatic stellate cells [J]. *Vitam Horm*, 2016, doi: 10.1016/bs.vh.2016.04.011.
- [58] ZHU Z, ZHANG Y, HUANG X, et al. Thymosin beta 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174351.
- [59] WU J, ZHOU D, DENG C, et al. Characterization of porcine ENO3: Genomic and cDNA structure, polymorphism and expression [J]. *Genet Sel Evol*, 2008, 40(5): 563-579.
- [60] LU D, XIA Q, YANG Z, et al. ENO3 promoted the progression of NASH by negatively regulating ferroptosis via elevation of GPX4 expression and lipid accumulation [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 661.
- [61] LI X, WANG T X, HUANG X, et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient (MCD)-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity [J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1378-1394.
- [62] 王振屹, 王娴, 章之悦, 等. 青蒿琥酯通过铁-脂紊乱途径抑制肝星状细胞活化的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1): 455-460.
- [63] WANG L, ZHANG Z, LI M, 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.
- [64] SU Y, ZHAO D, JIN C, et al. Dihydroartemisinin induces ferroptosis in HCC by promoting the formation of PEBP1/15-LO [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/3456725.
- [65] LIU T, YANG L, GAO H, et al. 3, 4-dihydroxyphenylethyl alcohol glycoside reduces acetaminophen-induced acute liver failure in mice by inhibiting hepatocyte ferroptosis and pyroptosis [J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13082.
- [66] SUI M, JIANG X, 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.
- [67] HUANG S, WANG Y, XIE S, et al. Isoliquiritigenin alleviates liver fibrosis through caveolin-1-mediated hepatic stellate cells ferroptosis in zebrafish and mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, doi: 10.1016/j.phymed.2022.154117.
- [68] LIU G, WEI C, YUAN S, et al. Wogonoside attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis through SOCS1/P53/SLC7A11 pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(11): 4230-4243.
- [69] JIANG J J, ZHANG G F, ZHENG J Y, et al. Targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis by quercetin alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.876550.
- [70] KUO C Y, CHIU V, HSIEH P C, et al. Chrysophanol attenuates hepatitis B virus X protein-induced hepatic stellate cell fibrosis by regulating endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. *J Pharmacol Sci*,

- 2020, 144(3): 172-182.
- [71] QUE R, CAO M, DAI Y, et al. Decursin ameliorates carbon-tetrachloride-induced liver fibrosis by facilitating ferroptosis of hepatic stellate cells [J]. *Biochem Cell Biol*, 2022, 100(5): 378-386.
- [72] ZHAO T M, WANG Y, DENG Y, et al. Bicyclol attenuates acute liver injury by activating autophagy, anti-oxidative and anti-inflammatory capabilities in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 463.
- [73] HO C H, HUANG J H, SUN M S, et al. Wild bitter melon extract regulates LPS-induced hepatic stellate cell activation, inflammation, endoplasmic reticulum stress, and ferroptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, doi: 10. 1155/2021/6671129.
- [74] WANG C, SU Z, XU J H, et al. Danshensu attenuated lipopolysaccharide-induced LX-2 and T6 cells activation through regulation of ferroptosis [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(1): 344-349.
- [75] ZHENG Y, ZHAO T, WANG J, et al. Curcumin alleviates liver fibrosis through inducing autophagy and ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *FASEB J*, 2022, 36(12): e22665.
- [76] LUO P, LIU D, ZHANG Q, et al. Celastrol induces ferroptosis in activated HSCs to ameliorate hepatic fibrosis via targeting peroxiredoxins and HO-1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2300-2314.
- [77] LANG Z, YU S, HU Y, et al. Ginsenoside Rh2 promotes hepatic stellate cell ferroptosis and inactivation via regulation of IRF1-inhibited SLC7A11 [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154950.
- [78] WANG M, LIU C Y, WANG T, et al. (+)-Clausenamide protects against drug-induced liver injury by inhibiting hepatocyte ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 781.
- [79] HUANG W, CHEN H, HE Q, et al. Nobiletin protects against ferroptosis to alleviate sepsis-associated acute liver injury by modulating the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2023, 14(16): 7692-7704.
- [80] 周相宇, 周素芳, 李玉茹, 等. 基于Nrf2信号通路探究参苓白术散调节铁死亡对酒精性肝损伤大鼠的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 104-113.
- [81] 李二稳, 高改, 王梦瑶, 等. 泽泻汤抑制肝细胞铁-脂紊乱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.
- [82] XIAO B Z, XU C, YI J L, et al. The Chinese herbal KangXianYiAi formula inhibits hepatocellular carcinoma by reducing glutathione and inducing ferroptosis [J]. *Pharmacol Res Chin Med*, 2023, doi: 10. 1016/J. PRMCM. 2023. 100276.
- [83] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 丹莪片通过铁-脂紊乱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.
- [84] 韩志强, 巴图德力根, 薛兰, 等. 蒙药德都红花-7味散对大鼠慢性肝损伤保护机制 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(21): 2596-2599.
- [85] 叶苗青, 薛敬东, 李粉萍, 等. 化脂复肝颗粒对非酒精性脂肪肝TLR4/NF- κ B通路及脂肪铁-脂紊乱的调控及机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(30): 3307-3312.
- [86] YAN X, LIU Y, LI C, et al. Pien-Tze-Huang prevents hepatocellular carcinoma by inducing ferroptosis via inhibiting SLC7A11-GSH-GPX4 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 109.
- [87] WEI Y, WANG H, ZHANG Y, et al. Comprehensive effect of carbon tetrachloride and reversal of gandankang formula in mice liver: Involved in oxidative stress, excessive inflammation, and intestinal microflora [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2234.
- [88] 何银, 刘春雨, 何迟迟, 等. 扶正养肝合剂对药物性肝损伤的保护作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(23): 4685-4691.

[责任编辑 孙丛丛]