

铁死亡对糖尿病及其并发症影响及中药干预进展

张钦媛, 金智生*, 姜晓雪, 陈彦旭, 张博玲, 伏瑶琴
(甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 糖尿病是由于胰岛素分泌绝对或相对不足引起的以长期高血糖症为特征的一种代谢性疾病。随着糖尿病病情的进展,罹患糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病合并非酒精性脂肪肝病等并发症的人数不断扩增,给患者及社会都带来沉重负担。铁死亡是近年来广受关注的一种细胞新型程序性死亡方式,主要是指在铁离子过载下,脂质过氧化物过度累积导致的细胞死亡。现已有多项研究发现糖尿病及其并发症中存在铁死亡现象,通过抑制铁死亡可极大减缓糖尿病及其并发症的发生和进展。中药是我国独具特色的瑰宝,具有多通路、多方向的优势且价廉、不良反应小的特色,已被广泛用于糖尿病及其并发症的治疗并取得较好疗效,为广大患者带来福音。从中药调节铁死亡的角度入手可能是未来治疗糖尿病及其并发症的新方向。该文简要阐述铁死亡机制,探讨铁死亡与糖尿病及其并发症之间联系,总结中药干预铁死亡治疗糖尿病及其并发症的研究现状,并提出建议,以期对中药治疗糖尿病及其并发症的深入研究提供参考依据。

[关键词] 铁死亡; 糖尿病; 糖尿病并发症; 中药; 机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)06-0280-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231109

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230616.1503.001>

[网络出版日期] 2023-06-16 17:14:18

Effect of Ferroptosis on Diabetes Mellitus and Its Complications and Intervention of Chinese Medicine: A Review

ZHANG Qinyuan, JIN Zhisheng*, JIANG Xiaoxue, CHEN Yanxu, ZHANG Boling, FU Yaoqin
(Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia caused by absolute or relative insufficiency of insulin secretion. As the disease progresses, patients begin to suffer from diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, non-alcoholic fatty liver disease or other complications, which increase the burden on the patients. Moreover, the number of patients is increasing, which brings a heavy burden to the society. Ferroptosis is a new type of programmed cell death which has attracted wide attention in recent years. It refers to the cell death caused by the excessive accumulation of lipid peroxide under the overload of iron ions. Studies have discovered that ferroptosis exists in diabetes mellitus and its complications. Inhibiting ferroptosis can greatly slow down the occurrence and progression of diabetes mellitus and its complications. Chinese medicine, the unique medical treasure in China, acts in a multi-pathway, multi-target manner and is praised for the cheap price, low toxicity, and mild side effects. It has been widely used in the treatment of diabetes mellitus and its complications and has demonstrated definite therapeutic effects, bringing the good news for the majority of patients. The regulation of ferroptosis by Chinese medicine may be a new direction for the treatment of diabetes mellitus and its complications in the future. This paper briefly describes the mechanism of ferroptosis, explores the relationship of ferroptosis with diabetes mellitus and its complications, summarizes the

[收稿日期] 2023-04-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060854)

[第一作者] 张钦媛,在读博士,从事内分泌及代谢病的中医药防治研究,E-mail:xlyxnew2022@sina.com

[通信作者] *金智生,硕士,博士生导师,从事内分泌及代谢病的中医药防治研究,E-mail:jzsgszy@126.com

research status of Chinese medicine interventions, and puts forward suggestions, aiming to provide a reference for further research on the treatment of diabetes mellitus and its complications with Chinese medicine.

[Keywords] ferroptosis; diabetes mellitus; diabetic complications; Chinese medicine; mechanism

糖尿病(DM)已成为全球最流行和最严重的慢性疾病之一,影响患者生存质量,严重者甚至威胁生命。据国际糖尿病联合会(IDF)数据显示,截至2021年,全球成年DM患者总数约为5.366亿,预计到2045年,将增加至7.832亿^[1]。DM经久不愈还会损伤多个器官引发并发症,常见的有糖尿病肾病(DN)、糖尿病心肌病(DCM)、糖尿病合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)等。随着全球罹患DM及其并发症人数的不断扩增,给患者及社会都带来沉重负担。治疗DM及其并发症的当务之急在于尽快理清疾病的发病机制并据此探索有效治疗方法。近年来,诸多研究发现细胞程序性死亡与DM及其并发症密切相关,其中铁死亡已成为现阶段研究热点。中药治疗疾病具有多通路、多方向的优势且中药独具价廉、不良反应小的特色。已有大量实验从微观分子角度发现中药复方及活性成分可从抑制或减缓铁死亡角度治疗DM及其并发症,这为深入研究治疗以上疾病提供了的参考方向。

1 铁死亡概述

铁死亡是在2012年由DIXON提出的一种新型细胞死亡方式^[2]。在形态特征上,铁死亡主要体现在线粒体嵴减少或消失、线粒体膜密度增加及线粒体明显萎缩等。在生化方面,铁死亡主要体现在抗氧化因子活性降低甚至耗竭,多不饱和脂肪酸(PUFAs)过氧化及铁离子含量过高等。铁死亡发生机制复杂,现对主要机制分列阐述。

2 铁死亡的机制

2.1 铁代谢紊乱 铁是生物体内必须的微量金属元素,铁代谢异常会影响正常生理过程,引发疾病。生物体内铁代谢过程包括利用、储存、排出及与相关蛋白结合形成铁池等,他们之间稳态关系失调会造成铁代谢失衡。亚铁离子(Fe^{2+})可被铜蓝蛋白氧化成三价铁离子(Fe^{3+}), Fe^{3+} 与细胞膜上的转铁蛋白(TF)结合形成TF- Fe^{3+} 。膜蛋白转铁蛋白受体1(TFR1)可以识别TF- Fe^{3+} 并将其内吞入细胞。然后金属还原酶3(STEAP3)将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,再经二价金属离子转运体1(DMT1)释放入细胞质,多余的 Fe^{2+} 以铁蛋白形式储存。当细胞内 Fe^{2+} 含量过载时,可通过芬顿(Fenton)反应产生细胞毒性羟基自由基和活性氧(ROS),促进铁死亡。核受体辅激活因子

4(NCOA4)也可通过选择性自噬降解铁蛋白并释放 Fe^{2+} 到细胞质中,诱发芬顿反应,促进铁死亡^[3-4]。还有铁代谢相关因子如铁反应元件结合蛋白2(IREB2)也参与调节体内铁稳态,沉默后可削弱细胞对铁死亡的敏感度。由此可见, Fe^{2+} 含量过高及参与调节细胞铁稳态蛋白质的失调是造成铁死亡的重要条件。

2.2 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(System Xc⁻)/谷胱甘肽(GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)通路异常 System Xc⁻/GSH/GPX4轴是调节铁死亡的关键途径,在抑制脂质过氧化上有重要作用。System Xc⁻位于细胞膜上,是由轻链亚基溶质载体家族7成员11(SLC7A11)与重链亚基溶质载体3家族成员2(SLC3A2)连接组成的逆向氨基酸转运蛋白。System Xc⁻主要功能是将胱氨酸泵入胞内,并将谷氨酸导出胞外,其中SLC7A11能特异性识别这2种氨基酸,而SLC3A2则促进SLC7A11向胞膜运输并增强稳定性^[5]。

激活System Xc⁻可以促进细胞内胱氨酸的摄取并将其还原为半胱氨酸,半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸经过谷氨酸半胱氨酸连接酶(GCL)和谷胱甘肽合成酶(GSS)的催化作用共同合成GSH^[6]。GSH是细胞内重要的抗氧化剂,也是合成GPX4的底物。GPX4能将有毒的膜脂氢过氧化物还原为无毒的脂质醇^[7-8],抑制脂质过氧化诱导下的铁死亡。GPX4是能减少膜脂氢过氧化物的关键酶,对抑制铁死亡极为重要^[9]。铁死亡诱导剂Erastin通过抑制System Xc⁻以减少细胞内外谷氨酸与胱氨酸交换,并抑制半胱氨酸的合成,从而影响GSH合成,使GPX4失活,抗氧化能力下降,诱发芬顿反应积累脂质ROS,最终导致铁死亡^[2,10]。另一种铁死亡特异性诱导剂Ras选择性致死小分子3(RSL3)则不影响System Xc⁻及GSH合成,而是直接靶向抑制GPX4活性并诱导脂质ROS积累促进铁死亡^[11]。

2.3 核因子E₂相关因子2(Nrf2)通路抑制导致氧化应激 Nrf2主要功能是抑制氧化应激的发生^[12]。在非应激条件下,Nrf2主要与Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)结合,并迅速被泛素化降解。当发生氧化应激时,Nrf2与Keap1解离后不再被降解,而是入胞核后活化并促进下游抗氧化反应元件(ARE)、

血红素加氧酶-1(HO-1)表达,还能提升 System Xc⁻ 转运功能,促进 SLC7A11、GSH、GPX4 合成,增强抗氧化能力^[13]。此外,Nrf2 也可调节铁蛋白重链 1(FTH1)、铁蛋白轻链(FTL)、铁死亡抑制因子 1(FSP1)等与铁储存及铁代谢关系密切的相关因子表达,通过减少细胞内游离铁的积累,抑制铁死亡进展^[14-15]。

2.4 脂质过氧化 细胞膜主要成分是磷脂,而磷脂中的 PUFA 在促进铁死亡上发挥关键性作用^[8]。PUFA 在酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)催化下,先与辅酶 A(CoA)结合生成多不饱和脂肪酸-辅酶 A(PUFA-CoA),再与溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(LPCAT3)促发酯化反应生成细胞膜磷脂^[16],然后在脂氧合酶(LOXs)催化下生成脂质过氧化物^[3]。LOXs 是一种含铁酶,其含有的多个亚型均对诱发铁死亡起重要作用,尤其是其中的花生四烯酸-15-脂加氧酶(ALOX15)可通过系列反应直接参与膜脂氢过氧化物形成进而诱发铁死亡^[17],对细胞膜造成迅速且严重的损伤。

2.5 肿瘤抑制因子 p53(p53)靶向诱导 p53 是一种肿瘤抑制因子,参与细胞多种调控机制^[18-21]。近年来随着对铁死亡研究的深入,大量动物和细胞实验证明,p53 是调节铁死亡的关键性代表因子之一。p53 调控铁死亡方式多样,最常见的是直接靶向抑制 System Xc⁻ 上的 SLC7A11,减少细胞对胱氨酸摄取,进而使得 GPX4 失活,降低还原脂质过氧化物能力,诱导铁死亡发生^[22]。此外,p53 还可通过其他靶标促进铁死亡,比如 p53 可通过上调亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1(SAT1)促进下游因子 ALOX15 表达提高脂质 ROS 水平^[20],诱导铁死亡。

2.6 其他 除了上述途径会对细胞铁死亡产生影响之外,还有腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径与还原型辅酶 II(NADPH)/铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)/辅酶 Q10(CoQ10)信号通路也被证实能调解铁死亡。AMPK 是调节能量代谢的关键因子,磷酸化 AMPK 可激活下游因子 Nrf2,通过抗氧化途径抑制铁死亡^[23]。NADPH/FSP1/CoQ10 是 GPX4 非依赖性通路。NADPH 是细胞主要氧化还原剂^[24],FSP1 可抑制 GPX4 缺失下的铁死亡,CoQ10 是亲脂性抗氧化剂。FSP1 通过 NADPH 催化 CoQ10 再生,减少脂质过氧化物积累下的铁死亡^[25]。

3 铁死亡对 DM 及其并发症的影响

近年来,诸多研究证明铁死亡是诱发 DM 及其并发症的关键机制之一,现对铁死亡在 DM 及其

多个器官上的并发症影响机制研究进展分列阐述。

3.1 DM 胰岛 β 细胞破坏或功能受损会引起胰岛素分泌的绝对或相对不足。胰岛素分泌的绝对或相对不足,都会导致血糖升高,长此以往发展为 DM。由于胰岛 β 细胞中抗氧化酶类具有低水平表达的特性,因此与其他细胞相比抗氧化水平更低^[26],加上高血糖条件下会诱发脂质 ROS 大量生成,导致胰岛 β 细胞更易受到脂质过氧化损伤^[27]。此外,高血糖也会导致铁过载^[28],二者共同促进胰岛 β 细胞发生铁死亡。BRUNI 等^[29]研究发现,Erastin 可明显抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,而铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1(Fer-1)可以显著改善胰岛 β 细胞的活力与功能。此外,激活 Nrf2、GPX4 也可减轻铁死亡对 DM 模型的损伤,保护胰腺功能^[30-31]。总而言之,铁死亡与 DM 关系密切,DM 会促发铁死亡,而抑制铁死亡可促进胰岛素分泌,延缓 DM 发生进展。

3.2 DCM DCM 是指 DM 患者在未出现高血压和冠状动脉疾病等常规心血管危险因素情况下,发生的心肌结构异常和心室功能障碍状况^[32],随病情发展,可能会导致心力衰竭^[33]。DM 患者长期处于高血糖条件下,会促进心脏细胞外基质晚期糖基化终末产物(AGEs)积累,这会加剧脂质 ROS 生成,促进心肌细胞铁死亡,导致心肌细胞肥大、纤维化重塑等,最终出现心功能障碍,即 DCM^[23]。DCM 发病机制复杂,氧化应激条件下诱发的铁死亡可能是其核心因素之一^[34]。DCM 模型中,SLC7A11 和 GSH 表达水平下降^[23],其他氧化应激标志物如丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)也多为异常表达。通过增强 DCM 心肌细胞抗氧化能力,可抑制铁死亡,进而延缓 DCM 进展。近年有诸多研究表明,Nrf2 可能是治疗因铁死亡导致 DCM 的关键靶点^[35-36]。彭可欣^[37]研究发现,可通过激活 Nrf2/HO-1/GPX4 通路减轻氧化应激并抑制铁死亡,修复 DCM 模型鼠的心脏损伤。此外,热休克因子 1(HSF1)对心肌细胞有保护作用,是通过靶向促进 GPX4、SLC7A11 表达,从而抑制铁死亡对心肌细胞损伤实现的^[38]。

3.3 DN DN 是 DM 微血管病变的严重并发症,也是造成终末期肾病(ESRD)的主要原因之一^[39]。DN 临床特点是蛋白尿和肾小球滤过率降低^[40],甚至伴有肾小球硬化和肾间质纤维化。WANG 等^[41]通过动物和细胞实验发现,DN 模型的 GPX4 表达下降,ACSL4 表达升高,铁含量和脂质 ROS 也高于正常组,以肾小管中最为明显。罗格列酮可靶向抑制

ACSL4表达,改善肾功能并降低铁含量和脂质过氧化物生成。LI等^[42]研究结果与之相似,还发现DN模型的Nrf2表达水平低于正常组,而在给予Fer-1治疗后,能上调Nrf2水平,并调节铁代谢相关因子FTH1和TFR1表达,改善DN症状。KIM等^[43]通过人体肾组织活检发现,DN组System Xc⁻和GPX4在肾小管中的mRNA表达明显低于正常样本。GPX4对肾小管有保护作用,GPX4基因缺陷更易出现肾小管细胞死亡和蛋白尿显著增加。肾小管损伤是造成DN关键要素。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)可通过促进肾小管细胞脂质过氧化发生,降低System Xc⁻、GPX4表达,进而诱导肾小管细胞死亡促进DN肾纤维化。Fer-1可显著改善上述情况。此外,铁螯合剂能抑制DN进展,而Erastin或RSL3则会促进DN肾小管模型细胞的死亡。以上研究说明铁死亡与DN关系密切,抑制铁死亡可通过靶向ACSL4、Nrf2、System Xc⁻、GPX4、TGF- β_1 以减少肾脏脂质过氧化产物的生成,从而达到治疗DN目的。

3.4 NAFLD 肝脏是DM发生糖脂代谢紊乱的主要器官,糖脂代谢紊乱持续发展会造成肝细胞脂肪过量沉积与变性,发为NAFLD。NAFLD涵盖范围较广,从单纯性脂肪肝到非酒精性脂肪肝炎甚至是肝纤维化等。T2DM患者同时伴有NAFLD的高达57%~80%^[44]。NAFLD患者血清铁蛋白含量较高,这与肝脏是贮存铁的重要器官有关。肝脏中游离脂肪酸蓄积诱发的脂质过氧化产物如4-羟基壬烯醛(4-HNE)和MDA水平升高是导致NAFLD肝损伤的关键原因。而铁死亡关键诱因就是铁过载与脂质过氧化水平过高。进而证明,铁死亡可能是参与NAFLD发生的重要机制。ZHU等^[45]研究发现,胸腺素 β_4 (T β_4)通过上调GPX4表达以改善NAFLD症状。LI等^[46]也在透射电镜下观察到NAFLD细胞模型的线粒体铁死亡。研究发现,Erastin或RSL3会升高NAFLD小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST),促进肝脂肪变性,与肝细胞炎症水平^[45,47]。与之相反,铁死亡抑制剂liproxstatin-1(Lip-1)和Fer-1则能降低NAFLD严重程度^[46]。

3.5 其他 除上述常见病外,铁死亡对DM并发症的影响还体现在眼部和周围神经上。DM视网膜病变(DR)属于DM微血管并发症,在过去20年中,约有80%的DM患者发展为DR^[48]。视网膜是由高浓度PUFAs构成的致密脂质组织,极易受ROS诱导发生脂质过氧化损伤^[49]。研究发现,与正常组相比,

DR模型细胞的沉默信息调节因子1(Sirt1)和Nrf2表达水平下降,抗氧化能力降低且细胞更易死亡,而抑制铁死亡可减轻氧化应激损伤,明显改善细胞活力^[50]。DM周围神经病变(DPN)特征是运动功能障碍和感觉神经功能受损。体内外实验发现,与正常组比较,DPN模型坐骨神经传导速度变慢,坐骨神经纤维有明显脱髓鞘和轴突纤维退化现象,Fe²⁺含量增多,抗氧化能力下降,更易发生铁死亡^[51]。

4 中药调节铁死亡干预DM及其并发症

4.1 中药活性成分

4.1.1 DM 芍药苷是从芍药中提取的糖苷类活性物质,具有抗氧化、抗炎、降糖等药理作用。连李斌等^[31]研究发现,芍药苷通过激活蛋白激酶B(Akt)/Nrf2/GPX4通路,抑制妊娠糖尿病(GDM)大鼠铁死亡,减少胰腺组织中ROS和MDA含量,改善线粒体形态,缓解胰腺损伤。葡萄籽原花青素是来源于葡萄籽的天然化合物,可激活Nrf2通路^[52]和Xc⁻/GPX4通路^[53],上调Nrf2、HO-1、GPX4、SLC7A11、SLC3A2水平,下调Fe²⁺、前列腺素内过氧化物合成酶2(PTGS2)、ACSL4、TFR1、DMT1水平,提高高糖高脂诱导下MIN6细胞存活率,增加胰岛素分泌量,发挥抗氧化及抑制铁死亡作用。而在Nrf2siRNA或Erastin影响下,会削弱对铁死亡改善作用。白藜芦醇是存在于多种植物中的天然抗毒素,具有抗衰老及抗炎抗氧化生物活性。在胰岛 β 细胞模型实验中发现,白藜芦醇修复胰岛功能是通过调节蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)通路降低内质网应激及细胞膜脂质过氧化,进而抑制铁死亡以提高胰岛素分泌能力来实现的^[54]。桑叶提取物能有效改善胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱,隐绿叶酸是桑叶提取物的主要活性成分,对铁死亡抑制作用呈浓度依赖性方式,并体现在多种方式上,既能激活System Xc⁻/GSH/GPX4系统和Nrf2通路,发挥抗氧化应激能力,又能抑制NCOA4活化,减轻自噬导致的铁蛋白降解,降低细胞内Fe²⁺含量,防止细胞内铁过载,维持铁稳态^[30]。

4.1.2 DCM 萝卜硫素是主要存在于萝卜中的常见抗氧化剂。萝卜硫素的抗铁死亡作用是以AMPK依赖性方式激活Nrf2来实现的,通过增加AMPK磷酸化,促进Nrf2入核并上调下游靶标SLC7A11与铁蛋白水平,通过抑制脂质过氧化减轻铁死亡对DCM小鼠心脏组织的损伤^[23]。五味子乙素取自五味子果实,是对DCM具有抗炎抗氧化

治疗作用的天然化合物。6-姜辣素则是从生姜中提取的多酚类物质,具有抗炎、抗凋亡和抗氧化特性。在链脲佐菌素(STZ)诱导的DM小鼠模型中,五味子乙素^[55]和6-姜辣素^[56]通过上调Nrf2及其下游因子HO-1、GPX4表达,抑制铁死亡导致的心肌细胞凋亡,减轻心脏损伤和纤维化,提升心脏功能,阻止DCM进展。姜黄素是提取自姜黄根茎中的一种生物活性分子,具有多重药理学作用,包括抗氧化抗炎、保护心脏、降血糖、调节免疫等作用。在高糖诱导的心肌H9c2细胞中,姜黄素也通过激活Nrf2/HO-1/GPX4通路,逆转由Erastin加重的心肌损伤^[57]。白藜芦醇可以通过上调高糖诱导的H9c2细胞HSF1表达,提升GPX4和SLC7A11表达水平,降低ACSL4表达和Fe²⁺含量,抑制铁死亡,并降低氧化应激与细胞凋亡水平,恢复心肌细胞活力^[38]。

4.1.3 DN 甘草被《神农本草经》列为上品药,具有清热解毒、补脾益气、益气养阴等功效,可用于缓解DN患者后期体液不足及疲乏少力。体内外实验证明,光甘草定作为甘草提取物,可显著上调GPX4、SLC7A11、GSH表达,下调TFR1、MDA、ROS含量,通过抑制铁死亡与氧化应激减轻DN的肾功能损伤^[58]。甘草的另一活性成分甘草酸可减轻高糖诱导下足细胞损伤并改善功能,是通过上调GPX4及足细胞裂孔膜蛋白Nephrin表达水平,降低铁依赖性脂质ROS水平实现的^[59]。银杏常用于治疗肾脏疾病,银杏内酯B是银杏提取物的天然活性成分之一,具有抗炎抗氧化,清除自由基等药理活性,还能抑制铁死亡。银杏内酯B可减轻铁死亡对高糖高脂诱导的小鼠肾足细胞的损伤程度,通过抑制GPX泛素化降解,上调FTH1蛋白表达及下调TFR1蛋白表达,恢复细胞活力^[60]。五味子的另一提取物五味子苷A通过靶向激活脂联素受体1(AdipoR1)/AMPK/Nrf2/HO-1/GPX4轴,减少铁死亡对DN带来的肾小球损伤和肾细胞凋亡^[61]。毛蕊异黄酮又称花萼素,是黄芪的主要活性成分,具有提高免疫功能、抗氧化和保护肾脏的作用。花萼素主要通过上调HK-2细胞GPX4、GSH水平,下调NCOA4、乳酸脱氢酶(LDH)、MDA、ROS和游离铁水平,抑制铁死亡和铁蛋白自噬进展,保护肾小管功能的正常发挥^[62]。

4.1.4 NAFLD 黄芪甲苷具有抗氧化应激、抗细胞凋亡和维持免疫平衡作用。黄芪甲苷直接靶向下调p53,并促进其下游因子SLC7A11的mRNA及蛋白表达抑制铁死亡,减轻棕榈酸诱导下小鼠RAW264.7巨噬细胞脂质沉积程度,恢复细胞

活力^[63]。芍药苷除治疗DM外,还能抑制肝脏脂质过氧化并减轻铁过载,以剂量依赖方式减少肝脏组织ROS、MDA及铁含量,下调4-HNE、ACSL4、ALOX15、LPCAT3、TFR1蛋白表达,减轻db/db小鼠并发肝脏脂质沉积,保护肝脏功能^[64]。槲皮素是一种常见的天然类黄酮,广泛存在于补骨脂、姜黄、覆盆子、银杏等各类中药。槲皮素功效广泛,有降血压、抗肿瘤及改善脂质代谢异常等,可通过提高胰岛素敏感性在治疗DM及其并发症中发挥重要作用。槲皮素通过直接靶向肝细胞线粒体,降低线粒体ROS含量,减轻铁过载下的肝脂毒性和脂滴蓄积,抑制肝脏脂质过氧化介导的铁死亡^[65]。脱氢枞酸是从松香中分离出的树脂酸,具有祛风燥湿功用。现代药理学发现,脱氢枞酸主要有抗肿瘤、抗炎、和保护肝功用。脱氢枞酸可与Keap1结合,促进Nrf2与之分离并入核激活Nrf2/ARE通路改善氧化损伤并抑制铁死亡,促进下游因子HO-1、GPX4表达,上调FSP1表达,从而改善高脂饮食诱导的NAFLD^[66]。金合欢素来源较广,可从金合欢、刺槐等中药中提取获得,具有抗肥胖、抗DM、抗氧化及抗肿瘤等多种生物活性。金合欢素能通过靶向改善内质网应激,抑制下游发生铁死亡,改善NAFLD模型小鼠和细胞的肝脏脂质蓄积^[67]。

4.1.5 其他 黄芪甲苷不仅能治疗NAFLD,还可用于治疗DR。黄芪甲苷通过抑制miR-138-5p表达,激活下游Sirt1/Nrf2通路,进而提升细胞抗氧化物酶含量,通过提升抗氧化能力以抑制铁死亡,减轻DR中视网膜色素上皮细胞损伤^[50]。和厚朴酚是从厚朴中提取的天然活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗感染等多重生物学功效。和厚朴酚也能激活Sirt1/Nrf2通路并调节下游氧化应激因子表达,抑制铁死亡,调节线粒体功能,改善DPN大鼠神经损伤^[51]。中药活性成分调控铁死亡治疗DM及其并发症总结见表1。

4.2 中药复方

4.2.1 DCM 葛根芩连汤是源于《伤寒论》的经典方剂,由葛根、黄芩、黄连、甘草四味药构成,具有清热燥湿功效。现代研究表明,葛根芩连汤有调节免疫、抗炎抑菌作用。葛根芩连汤可以通过抑制心肌铁死亡,上调GPX4、SLC7A11表达,下调ACSL4、PTGS2表达,改善左心室舒张功能,减缓心肌细胞肥大及纤维化进展^[68]。

4.2.2 DN 益糖康是治疗DN的常用复方,由黄芪、白术、黄连、茯苓、黄精、五味子、丹参等多味中

表 1 中药活性成分调控铁死亡治疗 DM 及其并发症总结
Table 1 Summary of active components of traditional Chinese medicine regulate ferroptosis to improve diabetes and its complications

疾病类别	活性成分	作用机制与靶点	参考文献
DM	芍药苷	激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt/Nrf2 通路,抑制氧化应激	[31]
	葡萄籽原花青素	激活 Nrf2/GPX4/SLC7A11 轴,下调 DMT1、PTGS2、TFR1	[52-53]
	白藜芦醇	调节 PERK/CHOP/PPAR γ 通路,降低内质网应激和脂质 ROS 水平	[54]
	隐绿叶酸	激活 AMPK/Nrf2 和 System Xc ⁻ /GSH/GPX4 通路	[30]
DCM	萝卜硫素	激活 AMPK/Nrf2 通路,减低脂质过氧化水平	[23]
	五味子乙素	上调 GPX4、HO-1、GSH,下调 Fe ²⁺ 、MDA	[55]
	6-姜辣素	激活 Nrf2/HO-1 通路并减少炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)分泌	[56]
	姜黄素	激活 Nrf2/HO-1 通路,上调 GPX4,下调 ROS	[57]
	白藜芦醇	上调 HSF1、GPX4、SLC7A11,下调 MDA、Fe ²⁺ ,并抑制细胞凋亡	[38]
DN	光甘草定	上调 GPX4、SLC7A11,下调 TFR1、ROS,并调节血管内皮生长因子(VEGF)/Akt/细胞外信号调节激酶(ERK)途径抑制内质网应激	[58]
	甘草酸	上调 GPX4 及 Nephlin 蛋白表达水平	[59]
	银杏内酯 B	上调 GPX4、FTH1,下调 TFR1、Fe ²⁺	[60]
	五味子苷 A	调节 AdipoR1/AMPK/Nrf2/HO-1/GPX4 轴,抑制氧化应激	[61]
	毛蕊异黄酮	上调 GPX4,下调 NCOA4、ROS、MDA	[62]
DM 合并 NAFLD	黄芪甲苷	调节 p53/SLC7A11 通路,增强抗氧化能力	[63]
	芍药苷	上调 GPX4,下调 4-HNE、ACSL4、ALOX15	[64]
	槲皮素	直接靶向肝细胞线粒体,减少线粒体脂质 ROS 生成	[65]
	脱氢枞酸	激活 Nrf2/ARE 通路,下调 FSP1、MDA	[66]
	金合欢素	靶向抑制内质网应激从而减少下游发生铁死亡	[67]
DR	黄芪甲苷	调节 miR-138-5p/Sirt1/Nrf2 通路,增强抗氧化能力	[50]
DPN	和厚朴酚	激活 Sirt1/Nrf2 通路,增强抗氧化能力	[51]

药配伍而成,有健脾益气、清热养阴的效用。益糖康主要通过下调 DN 模型鼠的 p53 表达水平,上调 SLC7A11、GPX4 和 FTH1 的表达水平,抑制铁死亡,改善肾小管结构排列并调整肾小球形态大小,减少蛋白尿,发挥对肾脏保护功能^[69]。

4.2.3 NAFLD 泽泻汤出自《金匱要略》,组成精简,仅有泽泻和白术 2 味中药。具有利水除饮,健脾制水效用,常用于治疗肝病。泽泻汤能显著激活肝脏细胞 Nrf2 活性,进而上调下游靶因子 HO-1 和 GPX4 的 mRNA 表达,改善氧化应激诱导的铁死亡,减轻 NAFLD^[70]。

丹菱片由瓜菱、丹参、川芎、葛根、赤芍、泽泻等 10 味中药构成,同时具有通滞、化瘀、理气等多种功用。现代研究表明,丹菱片可抗氧化应激、降低肝脏血液黏度并改善血液流速。丹菱片通过上调 NAFLD 模型鼠肝脏 GPX4 和 FTH1 的 mRNA 及蛋白表达水平,下调 IREB2 的 mRNA 及蛋白表达水平,减轻氧化损伤和铁死亡对肝脏的影响^[71]。中药

复方调控铁死亡治疗 DM 并发症总结见表 2。

5 结语

铁死亡作为一种新型细胞程序性死亡方式,涉及机制较为复杂,现已从铁代谢紊乱、System Xc⁻/GSH/GPX4 通路异常、Nrf2 通路抑制导致的氧化应激、细胞膜脂质过氧化、肿瘤抑制因子 p53 靶向诱导和 NADPH/FSP1/CoQ10 通路异常等方面证明了铁死亡与 DM 和 DCM、DN、NAFLD、DPN、DR 等并发症关系密切,可从干预铁死亡角度入手治疗以上疾病。相较于西药,中药具有多途径、多靶点的优势,能极大提高治病效果,减少不良反应对机体的伤害,为广大患者带来福音。但是,当前通过运用中药干预铁死亡治疗 DM 及其并发症的研究尚处于起步阶段,仍有一些问题有待解决。首先,所选药物多为中药活性成分,较少为复方,更无运用单味中药的记录,未来可扩大中药运用范围,为治疗疾病提供更多科学依据。其次,建议未来研究可不只局限于中药,继续探究中医外治法如针灸推拿、耳穴

表 2 中药复方调控铁死亡治疗DM并发症总结

Table 2 Summary of Chinese medicine compound regulates ferroptosis to improve diabetic complications

疾病	复方	作用机制与靶点	主要组成	复方功效	参考文献
DCM	葛根芩连汤	上调GPX4、SLC7A11,下调ACSL4、PTGS2	葛根、黄芩、黄连、甘草	清热利湿	[68]
DN	益糖康	调节SLC7A11/GPX4通路,减少氧化应激损伤	黄芪、红参、白术、黄精、茯苓、黄 连、丹参、五味子、枸杞子、三七粉等	益气养阴、清热活血	[69]
DM合 NAFLD	泽泻汤 丹萎片	激活激活Nrf2/HO-1通路,减少脂质过氧化物累积 上调GPX4、FTH1,下调IREB2、MDA、Fe ²⁺	泽泻、白术 川芎、丹参、瓜蒌、薤白、葛根、赤 芍、郁金、骨碎补、泽泻等	利水除饮,健脾制水 益气通阳,化瘀散结	[70] [71]

贴压、药物熏蒸等方式与铁死亡的关系,为DM及其并发症提供更广阔的治疗空间。此外,中药在铁死亡治疗DM及其并发症上的研究多为动物和细胞实验研究,还需通过临床论证,通过大规模、长期随访的方法,验证中药在人体上通过抑制铁死亡治疗DM及其并发症的确切疗效。最后,希望中医药干预铁死亡不仅可以治疗DM及其并发症,也能为其其他疾病的治疗带来新进展。

[参考文献]

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. Erratum to "IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045" [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023,204:110945.

[2] 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.

[3] 王笑冉,赵文霞,苗明三. 铁死亡对器官纤维化的影响及中药干预进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8):246-256.

[4] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: Past, present and future[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2):88.

[5] KOPPULA P, ZHANG Y, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer [J]. Cancer Commun (Lond) , 2018, 38(1):12.

[6] BAYIR H, ANTHONYMUTHU T S, TYURINA Y Y, et al. Achieving life through death: Redox biology of lipid peroxidation in ferroptosis[J]. Cell Chem Biol, 2020,27(4):387-408.

[7] LI C, DENG X, XIE X, et al. Activation of glutathione peroxidase 4 as a novel anti-inflammatory strategy[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:1120.

[8] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-

resistant cell state[J]. Cell Chem Biol, 2019, 26(3): 420-432. e9.

[9] FRIEDMANN ANGELI J P, CONRAD M. Selenium and GPX4, a vital symbiosis [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 127:153-159.

[10] LIN W, WANG C, LIU G, et al. SLC7A11/xCT in cancer: Biological functions and therapeutic implications [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(10): 3106-3126.

[11] 程峰,张庸,王祥,等. 谷胱甘肽过氧化物酶GPX4在铁死亡中的作用与机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021,29(7):1254-1258.

[12] JARAMILLO M C, ZHANG D D. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer [J]. Genes Dev, 2013, 27(20):2179-2191.

[13] FAN Z, WIRTH A K, CHEN D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis[J]. Oncogenesis, 2017, 6(8):e371.

[14] LI D, LIU X, PI W, et al. Fisetin attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibiting ferroptosis through SIRT1/Nrf2 signaling pathway activation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:808480.

[15] CHENG H, WANG P, WANG N, et al. Neuroprotection of Nrf2 against ferroptosis after traumatic brain injury in mice [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3):125.

[16] ZENG F, LAN Y, WANG N, et al. Ferroptosis: A new therapeutic target for bladder cancer [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:1043283.

[17] 张启立,赵磊,夏鹏飞,等. 基于铁死亡理论的中医药防治肿瘤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22):222-231.

[18] TARANGELO A, MAGTANONG L, BIEGING-ROLETT K T, et al. p53 Suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells[J]. Cell Rep, 2018, 22(3):569-575.

[19] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J].

- Nature, 2015, 520(7545): 57-62.
- [20] 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.
- [21] XIE Y, ZHU S, SONG X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity [J]. Cell Rep, 2017, 20(7): 1692-1704.
- [22] GONG D, CHEN M, WANG Y, et al. Role of ferroptosis on tumor progression and immunotherapy [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 427.
- [23] WANG X, CHEN X, ZHOU W, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/Nrf2 pathways [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 708-722.
- [24] 付佳琪, 于栋华, 陈平平, 等. 铁死亡在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(2): 93-101.
- [25] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. Nature, 2019, 575(7784): 693-698.
- [26] LENZEN S. Oxidative stress: The vulnerable beta-cell [J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(Pt 3): 343-347.
- [27] STANCIC A, SAKSIDA T, MARKELIC M, et al. Ferroptosis as a novel determinant of β -cell death in diabetic conditions [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3873420.
- [28] DENG Q, ZHU Y, ZHANG M, et al. Ferroptosis as a potential new therapeutic target for diabetes and its complications [J]. Endocr Connect, 2023, 12(3).
- [29] BRUNI A, PEPPER A R, PAWLICK R L, et al. Ferroptosis-inducing agents compromise *in vitro* human islet viability and function [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 595.
- [30] ZHOU Y. The protective effects of cryptochlorogenic acid on β -cells function in diabetes *in vivo* and *in vitro* via inhibition of ferroptosis [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 1921-1931.
- [31] 连李斌, 陈蓓, 段蓓. 芍药苷调节 Akt/Nrf2/GPX4 通路对妊娠糖尿病大鼠铁死亡的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(1): 22-26.
- [32] JIA G, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity [J]. Circ Res, 2018, 122(4): 624-638.
- [33] PAOLILLO S, MARSICO F, PRASTARO M, et al. Diabetic cardiomyopathy: Definition, diagnosis, and therapeutic implications [J]. Heart Fail Clin, 2019, 15(3): 341-347.
- [34] 武攸, 吴仪伟, 张珂承, 等. 铁死亡与糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2448-2452.
- [35] HU X, RAJESH M, ZHANG J, et al. Protection by dimethyl fumarate against diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetic mice likely via activation of nuclear factor erythroid-2 related factor 2 [J]. Toxicol Lett, 2018, 287: 131-141.
- [36] WANG G, SONG X, ZHAO L, et al. Resveratrol prevents diabetic cardiomyopathy by increasing Nrf2 expression and transcriptional activity [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 2150218.
- [37] 彭可欣. 青蒿素通过激活 Nrf2 抑制铁死亡减少 ApoE^{-/-}糖尿病小鼠动脉粥样硬化 [D]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- [38] 马振旺, 姜德友, 胡丙成, 等. 白藜芦醇通过 HSF1 介导的铁死亡改善糖尿病心肌细胞损伤的机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(6): 406-411, 419.
- [39] BRENNER B M, COOPER M E, DE ZEEUW D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 861-869.
- [40] REMUZZI G, BERTANI T. Pathophysiology of progressive nephropathies [J]. N Engl J Med, 1998, 339(20): 1448-1456.
- [41] WANG Y, BI R, QUAN F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 888: 173574.
- [42] LI S, ZHENG L, ZHANG J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 162: 435-449.
- [43] KIM S, KANG S W, JOO J, et al. Correction: Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 382.
- [44] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2103-2108.
- [45] ZHU Z, ZHANG Y, HUANG X, et al. Thymosin β 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4 [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 908: 174351.
- [46] 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.
- [47] QI J, KIM J W, ZHOU Z, et al. Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation-mediated cell death in

- mice[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(1): 68-81.
- [48] AI X, YU P, HOU Y, et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic retinopathy and involved mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110852.
- [49] MOOS W H, FALLER D V, GLAVAS I P, et al. Treatment and prevention of pathological mitochondrial dysfunction in retinal degeneration and in photoreceptor injury[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115168.
- [50] TANG X, LI X, ZHANG D, et al. Astragaloside- IV alleviates high glucose-induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by disrupting the expression of miR-138-5p/Sirt1/Nrf2 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8240-8254.
- [51] 胡嫚. 和厚朴酚对糖尿病周围神经病变的保护作用及机制研究[D]. 武汉: 湖北大学, 2023.
- [52] 张丽媛. Nrf2在高糖高脂致胰岛 β 细胞损伤的作用机制研究及葡萄籽原花青素的干预作用[D]. 石河子: 石河子大学, 2022.
- [53] 王同玲. 葡萄籽原花青素通过Xc/GPX4通路拮抗高糖高脂诱导的MIN6细胞铁死亡[D]. 石河子: 石河子大学, 2022.
- [54] ZHANG X, JIANG L, CHEN H, et al. Resveratrol protected acrolein-induced ferroptosis and insulin secretion dysfunction via ER-stress- related PERK pathway in MIN6 cells [J]. *Toxicology*, 2022, 465: 153048.
- [55] 杨素清, 何天乐, 苏军华, 等. 五味子乙素调控Nrf2/HO-1/GPX4铁死亡途径减轻糖尿病小鼠心肌损伤的机制研究[J]. *中药材*, 2022, 45(7): 1705-1713.
- [56] WU S, ZHU J, WU G, et al. 6-Gingerol alleviates ferroptosis and inflammation of diabetic cardiomyopathy via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3027514.
- [57] WEI Z, SHAOHUAN Q, PINFANG K, et al. Curcumin attenuates ferroptosis-induced myocardial injury in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 3159717.
- [58] TAN H, CHEN J, LI Y, et al. Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 58.
- [59] 王玉军, 王珍, 赵天琪, 等. 甘草酸对高糖诱导小鼠足细胞损伤的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44(3): 267-271.
- [60] CHEN J, OU Z, GAO T, et al. Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113953.
- [61] WANG X, LI Q, SUI B, et al. Schisandrin A from schisandra chinensis attenuates ferroptosis and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy through mitochondrial damage by AdipoR1 ubiquitination [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5411462.
- [62] HUANG D, SHEN P, WANG C, et al. Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 990-996.
- [63] 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.
- [64] 孙玉婷. 芍药苷通过调控铁死亡减轻糖尿病肝损伤 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [65] 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, 13: 876550.
- [66] 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.
- [67] JIANG Z, SUN H, MIAO J, et al. The natural flavone acacetin protects against high-fat diet-induced lipid accumulation in the liver via the endoplasmic reticulum stress/ferroptosis pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 640: 183-191.
- [68] 余洁英, 林育浩, 周风华, 等. 葛根芩连汤对糖尿病湿热型小鼠心脏舒张功能的影响[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(10): 2705-2711.
- [69] 李艳春. 中药复方益糖康调控SLC7A11/GPX4介导的铁死亡防治糖尿病肾脏损伤的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [70] 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.
- [71] 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.

[责任编辑 周冰冰]