

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260525

铁死亡在酒精性肝纤维化中的作用机制及其相关治疗策略

位志远, 林 锋, 吴 涛

海南医科大学附属海南医院/海南省人民医院感染科, 海口 570311

通信作者: 吴涛, wutao1_ren@163.com (ORCID: 0000-0002-3887-645X)

摘要: 酒精性肝纤维化是酒精性肝病进展为肝硬化的关键环节, 目前缺乏疗效确切的特异性抗纤维化治疗策略。近年来研究发现, 铁死亡(一种铁依赖性脂质过氧化的程序性细胞死亡)在酒精相关肝细胞损伤与纤维化进程中发挥重要作用。乙醇代谢产生的活性氧可损伤肝细胞并削弱其抗氧化防御能力, 导致铁稳态失衡及脂质过氧化物蓄积, 最终触发铁死亡。肝细胞铁死亡通过放大炎症反应及激活肝星状细胞, 促进纤维化进展; 而选择性诱导已活化的肝星状细胞发生铁死亡则可减轻纤维化, 呈现“双刃剑”效应。现有铁死亡干预措施主要聚焦于抗氧化、降低铁负荷或阻断脂质过氧化放大等, 初步显示出一定疗效和潜在临床价值, 但仍存在作用单一、细胞选择性不足等局限性。未来有望通过纳米递送等手段, 实现多通路协同和细胞特异性干预, 进一步提升铁死亡调控策略的抗纤维化疗效。

关键词: 肝疾病, 酒精性; 肝纤维化; 铁死亡; 过氧化脂质类

基金项目: 国家自然科学基金(82160303); 海南省重点研发项目(ZDYF2021SHFZ050)

Ferroptosis in alcoholic liver fibrosis: Mechanism of action and therapeutic strategies

WEI Zhiyuan, LIN Feng, WU Tao

Department of Infectious Diseases, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University/Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China

Corresponding author: WU Tao, wutao1_ren@163.com (ORCID: 0000-0002-3887-645X)

Abstract: Alcoholic liver fibrosis is a critical step in the progression of alcoholic liver disease toward liver cirrhosis, yet there is currently still a lack of effective and specific anti-fibrotic therapeutic strategies. Recent studies have shown that as an iron-dependent, lipid peroxidation-driven form of regulated cell death, ferroptosis plays an important role in alcohol-related hepatocellular injury and fibrogenesis. Reactive oxygen species generated during alcohol metabolism can damage hepatocytes, impair their antioxidant defense ability, and lead to disruption of iron homeostasis and accumulation of lipid peroxides, ultimately triggering ferroptosis. Hepatocyte ferroptosis can promote fibrosis by amplifying inflammatory responses and activating hepatic stellate cells, whereas selective induction of ferroptosis in activated hepatic stellate cells may attenuate fibrosis, highlighting the “double-edged sword” effect of ferroptosis. Current interventions against ferroptosis mainly focus on applying antioxidant approaches, reducing iron burden, or blocking the amplification of lipid peroxidation, which have shown preliminary efficacy and a potential clinical value, but there are still limitations such as single-target actions and insufficient cell selectivity. In the future, nanotechnology-based delivery and other targeting strategies may help to realize multi-pathway coordination and cell-specific modulation, thereby improving the anti-fibrotic efficacy of ferroptosis-oriented therapies.

Key words: Liver Diseases, Alcoholic; Hepatic Fibrosis; Ferroptosis; Lipid Peroxides

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82160303); Key R&D Project in Hainan Province (ZDYF2021SHFZ050)

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由长期过量饮酒导致的慢性肝脏疾病,包括脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化(alcoholic liver fibrosis, ALF)和酒精性肝硬化,最终可能进展为肝细胞癌^[1]。近年来,我国ALD的发病率呈持续上升趋势,最新流行病学数据显示其患病率约为4.5%,已接近西方国家水平(约6%)^[2]。酒精性肝硬化是导致ALD患者死亡的重要原因之一,而ALF是ALD从可逆阶段进展至肝硬化的关键环节,其特征为肝脏在反复损伤-修复过程中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,以胶原(尤其I型和III型胶原)为主。研究表明,铁死亡在酒精性肝损伤和相关纤维化中发挥重要作用^[3]。因此,本文重点综述铁死亡在ALF发生发展中的主要作用机制及其相关靶向干预策略,以期ALF的防治提供新思路。

1 铁死亡的关键机制

在ALF进程中,铁死亡是连接肝细胞损伤与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化的重要枢纽之一。乙醇代谢及其产物可诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)持续生成并削弱抗氧化防御能力,进而推动脂质过氧化累积;当铁稳态失衡导致 Fe^{2+} 增加时,脂质过氧化反应更易失控,从而触发肝细胞铁死亡。肝细胞铁死亡可通过释放细胞成分及损伤相关分子模式,放大炎症反应与促纤维化信号,促进HSC活化与ECM过度沉积,加速纤维化进程。以下将围绕肝细胞ROS生成、抗氧化防御功能障碍、铁稳态失衡、多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)过度氧化等多个环节,系统阐述铁死亡参与ALF的分子机制。

1.1 ROS:铁死亡的启动者 ROS是乙醇代谢过程中产生的关键活性分子,可通过多种机制启动并放大铁死亡进程。首先,ROS可直接促进膜脂质过氧化并破坏膜完整性,从而诱发铁死亡^[4]。其次,ROS可氧化并破坏铁调节蛋白1/2的铁硫簇,导致其与铁反应元件的结合活性异常,从而引起摄铁、储铁与外排相关基因表达失衡;游离 Fe^{2+} 水平升高后,又可通过芬顿反应进一步促进ROS生成,形成“ROS-铁过载”的恶性循环,加速铁死亡发生^[5-6]。此外,ROS能够通过激活花生四烯酸15-脂氧合酶等脂氧合酶途径,促进PUFA的氧化反应,增加脂质过氧化产物的生成,从而加速铁死亡进程^[7]。同时,乙醇还可激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,促使产生更多超氧阴离子等ROS,进一步放大氧化应激并加重脂质过氧化^[8]。过度氧化应激还会消耗细胞还原当量,进一步削弱抗氧化防御能力并促进铁死亡(图1a)。

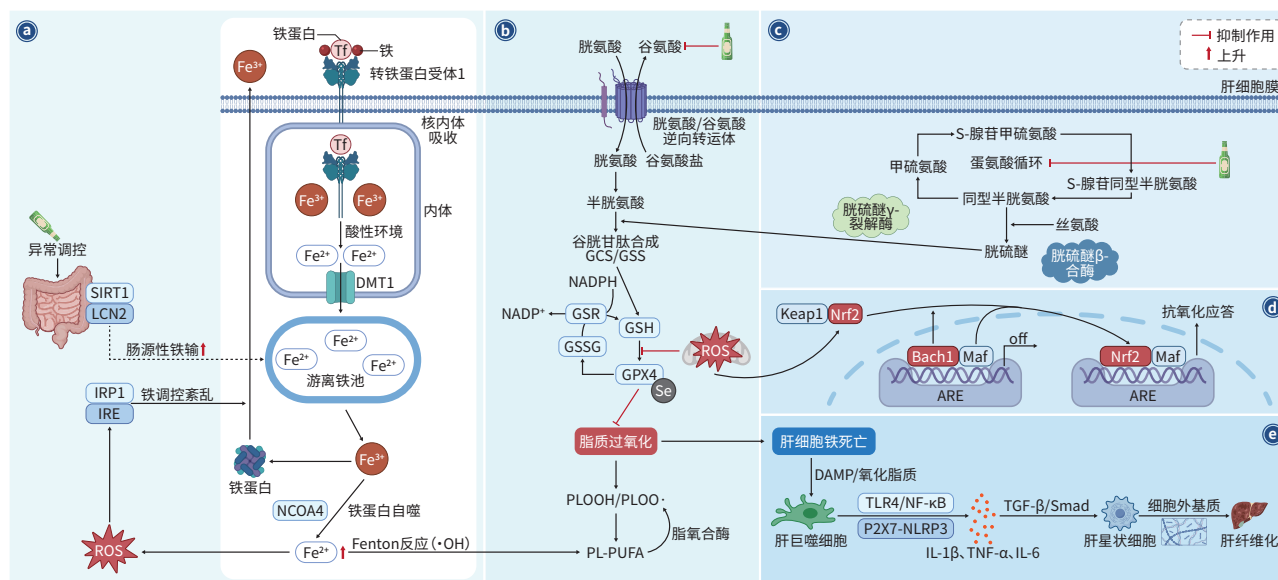
综上所述,ROS既是乙醇相关脂质过氧化的直接驱动因素,也是破坏铁稳态与抗氧化防线的重要上游事件,为铁死亡发生及后续纤维化进展提供了关键起始条件。

1.2 抗氧化防御系统抑制:铁死亡的关键前奏

乙醇代谢产生的ROS和乙醛不仅直接损伤肝细胞,还可诱发内质网应激和线粒体功能紊乱^[9]。持续氧化应激可影响线粒体呼吸链与膜电位,扰动线粒体质量控制(如线粒体自噬),使线粒体成为持续的ROS来源,进而形成“氧化应激-线粒体损伤”的正反馈放大过程^[10]。更重要的是,乙醇诱导线粒体损伤常伴随线粒体还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)库选择性耗竭(部分与线粒体内膜GSH转运受损有关),导致线粒体内脂质过氧化物的清除效率下降^[11],从而削弱细胞整体还原能力,并降低“胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(cystine/glutamate antiporter, System Xc⁻)-GSH-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)”的抗氧化功能,最终为铁死亡的发生创造条件。

1.2.1 GPX4失活:铁死亡的直接诱因 GPX4可将膜脂质过氧化物还原为相对惰性的脂醇,从而阻断脂质过氧化链式反应并维持膜的完整性^[12-13],其活性高度依赖细胞内充足的GSH。乙醛可下调核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)等抗氧化转录因子的表达,抑制硫氧还蛋白等细胞还原系统的功能。这一系列变化限制了半胱氨酸的供给和GSH的合成,间接削弱GPX4的活性,导致磷脂过氧化氢在细胞膜上蓄积,最终诱发铁死亡(图1b)。Luo等^[10]在小鼠实验中发现,长期乙醇饲喂会扰乱蛋氨酸循环-转硫途径,严重耗竭GSH,继而降低GPX4功能,诱发铁依赖性脂质过氧化和肝细胞铁死亡(图1c)。上述结果表明,乙醇诱导的GSH耗竭和GPX4功能丧失是酒精性肝损伤发生铁死亡的重要机制。

1.2.2 System Xc⁻功能受损:GSH合成瓶颈 System Xc⁻通过外排谷氨酸并内摄胱氨酸维持细胞内GSH的稳态^[14]。ROS和乙醛可损伤System Xc⁻功能,导致肝细胞胱氨酸摄取减少、GSH合成受限,进而削弱GPX4介导的脂质过氧化物清除能力,并促进铁死亡发生(图1b)。研究证实,肿瘤抑制蛋白p53可通过转录抑制构成System Xc⁻的核心轻链亚基溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)的表达,降低System Xc⁻活性,从而在特定条件下诱发铁死亡^[15-16]。因此,乙醇相关氧化应激通过抑制“System Xc⁻-GSH-GPX4”抗氧化轴,使膜脂质过氧化物持续蓄积并触发铁死亡,是肝细胞损伤及后续纤维化进展的重要前置环节。



注:a,ROS驱动的铁稳态紊乱与游离铁池扩增及肠-肝轴相关调控;b,胱氨酸/谷氨酸逆向转运体-GSH-GPX4轴与脂质过氧化;c,蛋氨酸循环-转硫途径;d,Nrf2信号通路与抗氧化基因调控;e,肝细胞铁死亡介导无菌炎症并促进HSC活化与肝纤维化进展。ALF,酒精性肝纤维化;ROS,活性氧;SIRT1,沉默信息调节因子1;LCN2,脂质运载蛋白2;IRP1,铁调节蛋白1;IRE,铁反应元件;Tf,转铁蛋白;DMT1,二价金属转运体1; Fe^{2+} ,二价铁离子; Fe^{3+} ,三价铁离子;NCOA4,核受体共激活因子4; $\cdot\text{OH}$,羟基自由基; NADP^+ ,氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; NADPH ,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; GCS , γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶; GSS ,谷胱甘肽合成酶; GSR ,谷胱甘肽还原酶; GSSG ,氧化型谷胱甘肽; GSH ,还原型谷胱甘肽; GPX4 ,谷胱甘肽过氧化物酶4; Se ,硒;PL-PUFA,含多不饱和脂肪酸的磷脂;PLOOH,磷脂氢过氧化物;PLOO $\cdot$,磷脂过氧自由基;Keap1, Kelch样ECH相关蛋白1;Nrf2,核转录因子红系2相关因子2;Bach1,BTB与CNC同源蛋白1;Maf,Maf家族转录因子;ARE,抗氧化反应元件;DAMP,损伤相关分子模式;TLR4,Toll样受体4;NF- κB ,核因子 κB ;P2X7,嘌呤能受体P2X7;NLRP3,核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3;IL-1 β ,白细胞介素1 β ;TNF- α ,肿瘤坏死因子 α ;IL-6,白细胞介素6;TGF- β ,转化生长因子 β ;Smad,母系抗十五表蛋白同源物;Fenton反应,芬顿反应。

图1 ALF中铁死亡的分子机制与调控网络

Figure 1 Molecular mechanisms and signaling network of ferroptosis in alcoholic liver fibrosis

1.3 铁代谢紊乱:脂质过氧化与铁死亡的关键驱动 临床研究表明,ALD常伴肝脏铁含量升高^[3]。乙醇可通过抑制铁调素表达、增强肠道铁吸收并上调肝细胞转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1,TfR1)表达等途径促进肝内铁沉积^[17-18]。此外,肠-肝轴相关调控(如沉默信息调节因子1-脂质运载蛋白2通路)可通过影响肠源性铁输入及炎症-铁稳态耦联,进一步增加肝内铁负荷^[19]。在铁调素介导的铁外排、铁蛋白储存、TfR1介导的铁摄取等稳态机制的协同调控下,长期饮酒导致上述调控失衡,并扩大游离铁池(labile iron pool,LIP)^[20]。LIP扩大后, Fe^{2+} 可作为芬顿反应底物生成大量羟基自由基($\cdot\text{OH}$),直接放大脂质过氧化并推动铁死亡发生。与此同时,铁蛋白自噬受体介导的铁蛋白自噬增强,可加速铁蛋白降解释放 Fe^{2+} ,进一步扩增LIP并形成正反馈循环。持续的氧化应激还可削弱铁储存与铁外排等稳态环节,进一步加剧铁过载。上述改变共同为铁死亡提供了关键驱动条件(图1a)。

尽管目前针对ALF动物模型直接干预铁稳态紊乱的研究相对有限,但体外研究提示铁死亡抑制剂(如Ferrostatin-1)可减轻乙醇诱导的肝细胞损伤,并部分逆转

SLC7A11和GPX4的下调,从而延缓纤维化进展^[13,21-23]。因此,通过恢复铁调素水平、调节铁调蛋白1相关铁稳态信号或适度干预铁蛋白自噬以降低LIP,有望减轻铁介导的过度氧化应激并降低铁死亡相关损伤。

1.4 脂质过氧化:铁死亡的核心驱动环节 脂质过氧化的失控及脂质过氧化物的异常累积,是肝细胞铁死亡发生的核心执行环节。酒精性肝损伤常伴有肝脏铁过载与LIP扩大,过量生成的 $\cdot\text{OH}$ 进而攻击细胞膜中的PUFA,触发脂质过氧化链式反应并造成膜结构不可逆损伤^[24-26]。在链式反应推进过程中,富含PUFA的膜磷脂(PL-PUFA)可进一步被氧化形成磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide,PLOOH);当抗氧化清除能力下降,尤其是System Xc⁻-GSH-GPX4轴受损时,PLOOH难以及时被还原清除,从而持续累积并推动铁死亡进程^[27-28]。同时,脂氧合酶相关途径(如花生四烯酸15-脂氧合酶)、前列腺素-内过氧化物合酶2等可进一步促进PL-PUFA氧化与PLOOH扩增^[26,29],并与乙醇诱导的氧化应激共同放大氧化损伤及促炎性脂质介质生成,从而促进纤维化进展(图1b)。最后,脂质过氧化过程中产生

的反应性醛类(如丙二醛、4-羟基-2-壬烯醛)不仅可作为过氧化损伤的标志物,还可与膜脂质及蛋白质发生加合反应,进一步破坏膜完整性与细胞稳态,放大炎症与促纤维化信号,从而加重酒精性肝损伤并推动纤维化进展^[25,30]。因此,铁过载与脂质过氧化相互放大形成恶性循环,是触发铁死亡的关键环节。抑制膜脂质过氧化或增强其清除能力,不仅有助于减轻肝细胞损伤,也为铁死亡靶向干预提供了重要方向。

2 铁死亡在ALF中的细胞互作机制:肝细胞-肝巨噬细胞-HSC

HSC是肝纤维化发生发展的核心效应细胞。慢性乙醇暴露可导致肝内铁负荷升高并放大氧化应激反应,从而提高肝细胞铁死亡的易感性^[31]。肝细胞发生铁死亡后释放的损伤相关分子模式及氧化脂质产物,可激活肝巨噬细胞的Toll样受体4/核因子 κ B信号通路,并促进三磷酸腺苷-嘌呤能受体P2X7-核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3炎性小体轴启动^[32],继而上调白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6等炎症因子及转化生长因子 β /血小板衍生生长因子等促纤维化介质的表达,通过转化生长因子 β /母系抗十五表态蛋白同源物等通路驱动HSC表型转化与ECM沉积,形成“铁过载/氧化应激-铁死亡-无菌炎症-HSC活化”的放大环路^[33-34](图1e)。

铁死亡对肝纤维化的影响具有细胞类型依赖的“双刃剑”特性:发生在肝细胞的铁死亡可放大组织损伤与促纤维化信号,而发生在HSC的铁死亡则可能通过清除主要胶原生成细胞而抑制纤维化^[35]。活化的HSC对铁死亡的敏感性高于肝细胞。例如,上调HSC中Tlr1的表达可诱导其发生铁死亡,从而抑制HSC的持续活化并降低胶原生成^[35]。相反,在多种肝损伤模型中,抑制肝细胞铁死亡的干预则减轻了肝脏炎症反应及纤维化改变^[35]。总体而言,铁死亡可能在慢性饮酒相关的氧化应激、铁过载与HSC持续活化之间发挥桥接作用,且其对纤维化的影响具有明显“双刃剑”效应。因此,针对铁死亡的靶向治疗策略应基于细胞类型及疾病阶段进行精准调控:在抑制肝细胞铁死亡减轻炎症的同时,避免系统性干预对HSC清除机制产生影响。

3 靶向铁死亡调控:ALF治疗的新兴策略

目前,ALD的临床管理以戒酒、营养支持、并发症处理、肝移植等为主,仍缺乏针对纤维化进程的特异性药物^[1]。尽管多种候选抗纤维化药物正处于研发或探索阶段,但总体而言,目前尚无疗效明确且可用于常规抗

肝纤维化治疗的化学药物或生物药物^[36]。国内已上市的中成药(如扶正化瘀胶囊、安络化纤丸)可用于慢性肝病相关肝纤维化/肝硬化的辅助治疗^[37-38],但其本质属于复方多成分制剂,作用机制呈多通路综合调节特征;现有循证证据多集中于其他慢性肝病相关肝纤维化人群,针对ALF的高质量证据及与铁死亡相关机制的证据仍需进一步积累。此外,系统性治疗常伴随不良反应,且缺乏细胞特异性,难以同时兼顾“保护肝细胞”与“清除活化HSC”的双重目标,从而限制了疗效与安全性。基于此,下文将围绕“上游氧化应激-铁稳态/脂质过氧化-递送优化”3个层面概述铁死亡调控的潜在干预路径。

3.1 抗氧化剂:抑制铁死亡的关键策略 针对乙醇相关氧化应激和脂质过氧化负荷升高,抗氧化干预可通过增强System Xc⁻-GSH-GPX4防线或清除脂质自由基,降低铁死亡易感性。例如,乙酰半胱氨酸通过补充前体提高细胞内GSH水平,可增强肝脏抗氧化能力^[39];提升System Xc⁻功能或上调其关键亚基SLC7A11的表达,可改善胱氨酸供给,从而促进GSH合成并抵御铁死亡^[40]。此外,在肝细胞特异性敲除GPX4的小鼠模型中,外源性补充维生素E可避免小鼠因GPX4缺失所致的致死性肝损伤^[41],提示脂溶性抗氧化剂可通过抑制脂质自由基链式反应,在一定程度上代偿脂质过氧化清除能力,发挥肝脏保护作用。

Nrf2是细胞抗氧化应激反应的重要转录调控因子,能诱导抗氧化及铁稳态相关蛋白表达,从而抑制脂质过氧化并负向调控铁死亡^[35](图1d)。研究表明,激活Nrf2(如富马酸二甲酯)可通过增强GPX4相关抗氧化能力抑制铁死亡,并减轻乙醇诱导的肝损伤^[42];茯苓多糖亦可增强肝脏Nrf2活性并上调铁蛋白重链表达,从而显著降低氧化应激和炎症反应,减少肝细胞内脂质过氧化损伤和铁死亡^[43]。然而,Nrf2的持续过度激活可能引发代谢相关不良效应(如肝肿大和脂肪蓄积等),因此需权衡干预强度和时程。此外,乙醇相关氧化应激来源多样,单一抗氧化剂的临床获益并不稳定;未来更可能通过联合干预或改良递送策略(如高效ROS清除载体)来提升抗纤维化效果。

3.2 铁死亡抑制剂与铁螯合剂:阻断铁死亡的关键手段 LIP扩增与Fe²⁺介导的芬顿反应可放大脂质过氧化并推动铁死亡进程,因此,阻断铁死亡主要包括两类策略:一是直接抑制脂质过氧化链式扩增(铁死亡抑制剂);二是降低游离铁负荷以减弱铁介导的氧化放大(铁螯合剂)。动物研究显示,铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可减轻乙醇饲喂小鼠的肝损伤^[10]。铁螯合剂通过结合并清除过量游离铁,也可在一定程度上减少铁过载引发的

氧化损伤和铁死亡^[41]。例如,去铁胺已被用于铁过载疾病的治疗,理论上对伴有铁负荷的ALD患者具有潜在辅助作用,但仍需临床研究进一步验证^[3]。新型铁死亡抑制剂Liproxstatin-1在脂肪性肝病模型中可降低脂质过氧化产物水平,并改善炎症与纤维化表型,提示铁死亡抑制在肝损伤-纤维化进程中可能具有一定共性获益^[44]。然而,目前针对ALF患者应用铁螯合或铁死亡抑制治疗的临床证据仍然不足^[45]。同时,过度祛铁可能导致贫血等不良反应,在重度肝功能不全或合并活动性肝炎患者中应用铁螯合剂需格外谨慎。因此,铁螯合疗法仍处于探索阶段。未来可考虑开发具有肝脏靶向性的铁螯合物递送系统(如纳米载体、糖基化偶联物等),将螯合剂定向递送至肝脏病灶,从而减少对全身铁稳态的影响,最大限度降低副作用。

3.3 基于靶向递送的铁死亡调控策略 铁死亡在肝纤维化中呈细胞类型依赖的“双刃剑”效应,因此,递送系统的意义在于实现“细胞特异性铁死亡调控”:在保护肝细胞安全的同时,更有效地在活化HSC中富集并触发所需的铁死亡效应。鉴于系统给药难以兼顾细胞特异性与安全性,基于递送系统实现药物在特定肝脏细胞亚群中的富集,被认为是提升铁死亡干预可行性的关键方向。近年来,已有研究尝试通过靶向递送实现细胞特异性铁死亡调控:例如,维生素A修饰的杂化纳米粒可利用维A-聚乙二醇片段在活化HSC中定向富集,并通过改善纤维化区域缺氧、下调缺氧诱导因子1 α 表达,进而经缺氧诱导因子1 α /SLC7A11信号通路诱导HSC发生铁死亡,从而降低对正常肝细胞的毒性^[46]。此外,维生素A修饰的纳米载体口服递送青蒿素衍生物可增强其在HSC中的摄取,并通过耗竭GPX4与GSH触发HSC铁死亡,从而改善肝纤维化表型^[47]。总体而言,靶向递送为发挥铁死亡的“细胞类型依赖”效应提供了工程基础,但其在ALF模型中的有效性与安全性仍需更多直接证据支持。

4 小结与展望

ALF的发生发展与持续性氧化应激、抗氧化防御系统功能障碍及肝脏铁过载密切相关。现有证据提示,铁死亡可在铁稳态失衡与脂质过氧化累积的背景下放大肝细胞损伤,并通过炎症信号与损伤相关分子模式促进HSC活化与ECM沉积,从而推动纤维化进展;相对而言,定向诱导活化HSC发生铁死亡可能通过清除主要胶原生成细胞而发挥抗纤维化作用,提示铁死亡在肝纤维化中呈现细胞类型依赖的“双刃剑”效应。基于此,未来研究应着重在“细胞特异性递送”的框架下探索差异化的铁死亡调控,并结合不同病程阶段在酒精相关模型中系

统验证其疗效窗口与安全边界;同时,需评估铁死亡相关候选生物标志物在患者分层与疗效监测中的应用价值,并在戒酒等基础管理前提下,推动“抗氧化/抗炎+铁死亡调控(及递送优化)”的联合干预策略,以提升临床转化可行性并改善患者预后。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 位志远负责分析资料,查找文献,文章撰写;林锋负责修改文章;吴涛负责文章审阅,经费支持。

参考文献:

- [1] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: A 2018 update[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
- [3] FENG XF, HUANG NF, WU YQ, et al. Alcoholic liver disease in China: A disease influenced by complex social factors that should not be neglected[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(7): 677-684. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00034.
- [4] ALI N, FERRAO K, MEHTA KJ. Liver iron loading in alcohol-associated liver disease[J]. Am J Pathol, 2023, 193(10): 1427-1439. DOI: 10.1016/j.ajpath.2022.08.010.
- [5] SU LJ, ZHANG JH, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- [6] GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res, 2012, 1823(9): 1434-1443. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
- [7] LIM D, KIM KS, JEONG JH, et al. The hepcidin-ferroportin axis controls the iron content of *Salmonella*-containing vacuoles in macrophages[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2091. DOI: 10.1038/s41467-018-04446-8.
- [8] ZHANG WL, ZHONG W, SUN Q, et al. Hepatic overproduction of 13-HODE due to ALOX15 upregulation contributes to alcohol-induced liver injury in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8976. DOI: 10.1038/s41598-017-02759-0.
- [9] KAGAN VE, MAO GW, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 81-90. DOI: 10.1038/nchembio.2238.
- [10] HOWARTH DL, VACARU AM, TSEDESNODNOM O, et al. Alcohol disrupts endoplasmic reticulum function and protein secretion in hepatocytes[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2012, 36(1): 14-23. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01602.x.
- [11] LUO J, SONG G, CHEN NN, et al. Ferroptosis contributes to ethanol-induced hepatic cell death via labile iron accumulation and GPx4 inactivation[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 311. DOI: 10.1038/s41420-023-01608-6.
- [12] THOUDAM T, GAO H, JIANG YC, et al. Mitochondrial quality control in alcohol-associated liver disease[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(11): e0534. DOI: 10.1097/HJC.0000000000000534.
- [13] YANG WS, SRIRAMARATNAM R, WELSCH ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1-2): 317-331. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [14] FRIEDMANN ANGELI JP, 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. DOI: 10.1038/ncb3064.
- [14] BRIDGES RJ, NATALE NR, PATEL SA. System xc⁻ cystine/glutamate antiporter: An update on molecular pharmacology and roles within the CNS[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 20-34. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055.
- [16] LIU YQ, GU W. p53 in ferroptosis regulation: The new weapon for the old guardian[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 895-910. DOI: 10.1038/s41418-022-00943-y.
- [17] ROUAULT TA. Hepatic iron overload in alcoholic liver disease: Why does it occur and what is its role in pathogenesis? [J]. *Alcohol*, 2003, 30(2): 103-106. DOI: 10.1016/s0741-8329(03)00102-2.
- [18] OHTAKE T, SAITO H, HOSOKI Y, et al. HePCidin is down-regulated in alcohol loading[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(1 Suppl): S2-S8. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00279.x.
- [19] ZHOU Z, YE TJ, DECARO E, et al. Intestinal SIRT1 deficiency protects mice from ethanol-induced liver injury by mitigating ferroptosis[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(1): 82-92. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.09.012.
- [20] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [21] 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. DOI: 10.1080/09168451.2020.1763155.
- [22] LU YZ, HU JJ, CHEN L, et al. Ferroptosis as an emerging therapeutic target in liver diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1196287. DOI: 10.3389/fphar.2023.1196287.
- [23] CONRAD M, PRATT DA. The chemical basis of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(12): 1137-1147. DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1.
- [24] YANG WS, STOCKWELL BR. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.10.014.
- [25] WANG BQ, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: Mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(6): 1439-1451. DOI: 10.1007/s00204-023-03476-6.
- [26] ZHENG XG, JIN XD, YE F, et al. Ferroptosis: A novel regulated cell death participating in cellular stress response, radiotherapy, and immunotherapy[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 65. DOI: 10.1186/s40164-023-00427-w.
- [27] IMAI H, MATSUOKA M, KUMAGAI T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPX4 and ferroptosis[M]//*Apoptotic and Non-apoptotic Cell Death*. Cham: Springer International Publishing, 2016: 143-170. DOI: 10.1007/978-94-007-508-508.
- [28] LV YH, WU MY, WANG Z, et al. Ferroptosis: From regulation of lipid peroxidation to the treatment of diseases[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3): 827-851. DOI: 10.1007/s10565-022-09778-2.
- [29] LYAMZAEV KG, PANTELEVA AA, SIMONYAN RA, et al. The critical role of mitochondrial lipid peroxidation in ferroptosis: Insights from recent studies[J]. *Biophys Rev*, 2023, 15(5): 875-885. DOI: 10.1007/s12551-023-01126-w.
- [30] SUN LJ, CAO HF, WANG YZ, et al. Regulating ferroptosis by non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 80. DOI: 10.1186/s13062-024-00530-w.
- [31] GAO H, JIN ZM, BANDYOPADHYAY G, et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(8): 1201-1213. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.006.
- [32] HUANG Q, WANG ZY, AN ZM, et al. Effect of NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 knockdown on a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis induced by high-fat high-carbohydrate diet[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 952-960. DOI: 10.12449/JCH240514.
- 黄倩, 王卓媛, 安梓铭, 等. NLRP3基因敲减对高脂高糖饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 952-960. DOI: 10.12449/JCH240514.
- [33] GAO B, BATALLER R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1572-1585. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
- [34] WANG H, WANG HT, XIU TC, et al. A "cocktail" fluorescent probe for multi-ROS imaging unveils ferroptosis-driven liver fibrosis development[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(35): e202506728. DOI: 10.1002/anie.202506728.
- [35] LAI WJ, WANG B, HUANG RS, et al. Ferroptosis in organ fibrosis: From mechanisms to therapeutic medicines[J]. *J Transl Int Med*, 2024, 12(1): 22-34. DOI: 10.2478/jtlim-2023-0137.
- [36] FALLOWFIELD JA, JIMENEZ-RAMOS M, ROBERTSON A. Emerging synthetic drugs for the treatment of liver cirrhosis[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2021, 26(2): 149-163. DOI: 10.1080/14728214.2021.1918099.
- [37] ZHOU XX, FU YD, CHEN JM, et al. Progress in clinical and basic research of fuzheng Huayu formula for the treatment of liver fibrosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118018. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118018.
- [38] LIU YQ, ZHANG C, LI JW, et al. An-Luo-Hua-Xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 304-313. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00091.
- [39] de ANDRADE KQ, MOURA FA, DOS SANTOS JM, et al. Oxidative stress and inflammation in hepatic diseases: Therapeutic possibilities of N-acetylcysteine[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 30269-30308. DOI: 10.3390/ijms161226225.
- [40] ZHOU LF, XIAO M, LI YX, et al. Ursolic acid ameliorates alcoholic liver injury through attenuating oxidative stress-mediated ferroptosis and modulating gut microbiota[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(38): 21181-21192. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c04762.
- [41] SHI JF, LIU YE, WANG Y, et al. Targeting ferroptosis, a novel programmed cell death, for the potential of alcohol-related liver disease therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1194343. DOI: 10.3389/fphar.2023.1194343.
- [42] LI X, TAO L, ZHONG MJ, et al. Ferroptosis and liver diseases[J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2024, 53(6): 747-755. DOI: 10.3724/zdx-byxb-2024-0566.
- 李欣, 陶亮, 钟美娟, 等. 铁死亡参与肝疾病研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2024, 53(6): 747-755. DOI: 10.3724/zdx-byxb-2024-0566.
- [43] ZHOU XY, WANG JC, ZHOU SF. *Poria cocos* polysaccharides improve alcoholic liver disease by interfering with ferroptosis through NRF2 regulation[J]. *Aging*, 2024, 16(7): 6147-6162. DOI: 10.18632/aging.205693.
- [44] TONG J, LAN XT, ZHANG Z, et al. Ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in mice: Potential involvement of PANoptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(5): 1014-1028. DOI: 10.1038/s41401-022-01010-5.
- [45] PINYOPORNPANISH K, TANTIWORAWIT A, LEERAPUN A, et al. Secondary iron overload and the liver: A comprehensive review[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(4): 932-941. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00420.
- [46] LIU MX, CAI YT, WANG RJ, et al. Aggregation-induced emission CN-based nanoparticles to alleviate hypoxic liver fibrosis via triggering HSC ferroptosis and enhancing photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(26): 33021-33037. DOI: 10.1021/acsami.4c04361.
- [47] YU YL, ZHANG SL, XU YF, et al. Oral delivery of ferroptosis inducers for effective treatment of hepatic fibrosis[J]. *Nano Res*, 2024, 17(8): 7621-7630. DOI: 10.1007/s12274-024-6725-z.

收稿日期: 2026-02-09; 录用日期: 2026-02-24

本文编辑: 王亚南

引证本文: WEI ZY, LIN F, WU T. Ferroptosis in alcoholic liver fibrosis: Mechanism of action and therapeutic strategies[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1172-1177.

位志远, 林锋, 吴涛. 铁死亡在酒精性肝纤维化中的作用机制及其相关治疗策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1172-1177.