

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260624

代谢相关脂肪性肝病中内质网应激与铁死亡的关系

史 良¹, 常占杰², 闫春潇¹, 焦俊喆², 闫瑞娟², 闫曙光³, 李京涛², 张海博³

1 陕西中医药大学中医学院, 陕西 咸阳 712046

2 陕西中医药大学附属医院肝病医院一病区, 陕西 咸阳 712000

3 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046

通信作者: 张海博, 15289317954@163.com (ORCID:0000-0003-1755-1813)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是全球高发的慢性肝病,其向代谢相关脂肪性肝炎、肝纤维化进展的机制尚未完全明确,内质网应激(ERS)与铁死亡(Fer)深度参与其病理演进。本文系统综述了ERS的核心调控机制及其在MAFLD中调控肝细胞脂质代谢、炎症反应与细胞凋亡的作用;分析了Fer的核心机制,同时探讨了MAFLD病理微环境中Fer的诱发因素,以及Fer加剧肝细胞死亡、促进肝纤维化进展的作用;阐述了ERS与Fer的串扰是推动MAFLD进展的关键,为MAFLD临床干预提供新的参考与思路。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 内质网应激; 铁死亡

基金项目: 国家自然科学基金(82174330, 82405335); 陕西省教育厅青年创新团队(25JP049); 陕西省中医药管理局“双链融合”创新团队(2022-SLRH-LJ-002); 咸阳市重大科技创新专项(L2023-ZDKJ-CYJQ-SF-011); 陕西中医药大学校级高水平中医药重点学科(2024XKZD19); 陕西省中医药科研创新人才(2025-CXRC-19); 陕西中医药大学科技创新人才体系建设计划项目(2024-KJXX-03)

Association between endoplasmic reticulum stress and ferroptosis in metabolic associated fatty liver disease

SHI Liang¹, CHANG Zhanjie², YAN Chunxiao¹, JIAO Junzhe², YAN Ruijuan², YAN Shuguang³, LI Jingtao², ZHANG Haibo³

1. School of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China; 2. First Ward Area of Hepatology Hospital, The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 3. School of Basic Medical Sciences, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China

Corresponding author: ZHANG Haibo, 15289317954@163.com (ORCID: 0000-0003-1755-1813)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a highly prevalent chronic liver disease worldwide, and the mechanism underlying its progression to metabolic associated steatohepatitis and liver fibrosis remain unclear. Endoplasmic reticulum stress (ERS) and ferroptosis (Fer) are deeply involved in the pathological evolution of MAFLD. This article systematically reviews the core regulatory mechanisms of ERS and its role in regulating lipid metabolism, inflammation response, and cell apoptosis in MAFLD. It also analyzes the core mechanism of Fer and discusses the predisposing factors for Fer in the pathological microenvironment of MAFLD, as well as the role of Fer in exacerbating hepatocyte death and activating the progression of liver fibrosis. This article proposes that the crosstalk between ERS and Fer is a key driver for the progression of MAFLD, which provides new references and ideas for the clinical intervention of MAFLD.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Endoplasmic Reticulum Stress; Ferroptosis

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82174330, 82405335); Youth Innovation Team of Shaanxi Provincial Department of Education (25JP049); "Double Chain Integration" Innovation Team of Shaanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2022-SLRH-LJ-002); Major Science and Technology Innovation Special Project of Xianyang City

(L2023-ZDKJ-CYJQ-SF-011); University-level High-level Key Discipline of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine (2024XKZD19); Innovative Talents for Traditional Chinese Medicine Research of Shaanxi Province (2025-CXRC-19); Program for the Construction of Scientific and Technological Innovation Talent System, Shaanxi University of Chinese Medicine (2024-KJXX-03)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 以肝细胞脂质过度积累为核心特征。该病的全球患病率约为 30%, 在亚洲人群中患病率尤为突出, 若进展为代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic associated steatohepatitis, MASH) 后, 其或将取代病毒性肝炎成为我国最常见的慢性肝病^[1-3]。肝脏是脂质代谢与铁储存的核心器官, 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 与铁死亡 (ferroptosis, Fer) 是调控肝脏病理生理的关键过程。ERS 通过未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 调控脂质合成、炎症激活与细胞凋亡, Fer 则依赖铁代谢失衡与脂质过氧化驱动肝细胞死亡, 两者均在 MAFLD 脂肪变性、炎症反应中发挥关键作用^[4]。深入探究两者互作机制, 有助于填补 MAFLD 病理机制的认识空白, 为临床干预提供理论依据。

1 ERS 与 MAFLD

1.1 ERS 内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是真核细胞的核心细胞器, 按功能分为粗面 ER 与滑面 ER: 粗面 ER 通过表面核糖体介导蛋白质合成与折叠; 滑面 ER 则负责脂质合成, 并通过钙泵与钙释放通道维持细胞钙稳态^[5]。ER 在蛋白质运输、脂质代谢及细胞信号调控中发挥关键作用, 其功能稳态是维持细胞正常生理活动的基础。当蛋白质修饰需求超出 ER 折叠与降解能力时, 未折叠或错误折叠蛋白在 ER 腔内积聚, 破坏 ER 稳态, 从而引发 ERS。ERS 主要包括 UPR、ER 超负荷反应及固醇调节级联反应 3 种形式, 其中 UPR 是 ERS 的核心调控形式, UPR 的激活依赖 ER 膜上的 3 种跨膜感受器: 肌醇需求酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 与激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)^[6]。

1.2 ERS 在 MAFLD 中的作用机制

临床与动物实验证实, ERS 与 MAFLD 的发生发展密切相关, 尤其在 MAFLD 向 MASH 进展中, UPR 通路异常激活是核心驱动因素。例如, 在 MASH 患者肝活检样本及饮食诱导的 MAFLD 小鼠模型 (高脂、高糖高胆固醇饮食) 中, PERK、IRE1 α 磷酸化水平及葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、CCAAT 增强子

结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhance-binding protein homologous protein, CHOP) 等 ERS 标志物表达显著上调^[7-8]; 肝细胞特异性 GRP78 敲除小鼠更易诱发 ERS, 且高脂饮食后肝脂肪变性程度显著加重, 提示肝脏脂质代谢与 ER 稳态之间存在紧密关联^[9]。ERS 主要通过以下 3 条通路调控 MAFLD 进展。

1.2.1 IRE1 α 通路 IRE1 α 是 UPR 中进化最保守的通路^[10], 在 ERS 状态下, IRE1 α 与 GRP78 解离后发生寡聚化与自磷酸化, 其被激活的核糖核酸内切酶特异性介导 X-box 结合蛋白 1 (x-box binding protein 1, XBP1) mRNA 的非常规拼接, 生成具有转录活性的剪接型 XBP1 (spliced XBP1, XBP1)。早期 XBP1 通过上调 ER 相关降解系统相关基因, 增强错误折叠蛋白降解, 限制脂质合成以减轻 ER 负荷^[11]。但磷酸化 IRE1 α 通过肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路与胱天蛋白酶 12 介导的凋亡通路: JNK 通路促进促炎因子释放, 加剧肝内炎症; 胱天蛋白酶 12 级联反应直接诱导肝细胞凋亡, 加重肝损伤。在 MAFLD 进展中, IRE1 α -XBP1 通路还参与调控甘油三酯 (triglyceride, TG) 与极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 代谢。研究表明, IRE1 α 基因特异性敲除小鼠经 ERS 诱导剂衣霉素刺激后, 肝细胞 VLDL 含量降低、TG 含量增加, 固醇调节元件结合蛋白 1c 表达升高, 肝脂肪变性程度加重^[12]。此外, 在高糖高胆固醇饮食诱导的 MASH 小鼠中, XBP1 刺激肝细胞释放细胞外囊泡, 将 ERS 信号传递至巨噬细胞并促进其极化, 进一步加重肝脏炎症与损伤^[13]。

1.2.2 PERK 通路 PERK 是真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 的上游激酶家族成员。在正常状态下, eIF2 α 与 GRP78 结合呈稳定复合物; 在 ERS 状态下, PERK 与 GRP78 解离后激活, 通过寡聚化与自磷酸化形成稳定四聚体, 提高磷酸化效率。活化的 PERK 磷酸化 eIF2 α 并抑制其活性, 延缓蛋白质翻译以减轻 ERS、保护细胞^[14]。然而, 当磷酸化 eIF2 α 累积到一定程度时, 会激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 的 mRNA 表达, ATF4 一方面促进脂质合成相关基因表达, 增加肝细胞 TG 的合成^[15]; 另一方面上

调CHOP表达,从而启动凋亡程序。CHOP是PERK通路介导MAFLD肝损伤的关键分子:脂毒性诱发的过度ERS使CHOP大量表达,上调肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体2的表达,激活核因子 κ B通路,促进促炎因子释放与肝细胞凋亡。此外,CHOP通过线粒体途径下调抗凋亡蛋白Bcl-2,上调促凋亡蛋白Bax,促进Bax-Bak寡聚化,破坏线粒体膜通透性,释放细胞色素c,触发凋亡级联反应^[16]。在高脂饮食诱导的MAFLD小鼠模型中,PERK或CHOP敲除均能显著降低肝细胞凋亡率,减轻肝脂肪变性炎症程度,证实PERK-CHOP通路是MAFLD肝损伤的重要调控节点^[8]。

1.2.3 ATF6通路 ATF6为II型跨膜蛋白,包括ATF6 α 与ATF6 β 两种亚型。在ERS时,ATF6经高尔基体位点1蛋白酶、位点2蛋白酶切割释放ATF6 α 细胞质片段,入核后与ER应激反应元件结合,促进GRP78、GRP94、E3泛素蛋白连接酶HRD1表达以缓解ER压力。同时,ATF6 α 与XBP1形成异源二聚体,激活ER相关降解系统,加速错误折叠蛋白降解^[17]。此外,ATF6 α 还可与固醇调节元件结合蛋白2特异性结合并抑制其表达,调控肝细胞TG水平以降低肝脏脂质含量。研究表明,ATF6 α 基因敲除小鼠发生ERS时,肝细胞脂肪酸 β 氧化及VLDL合成减少,毒性脂质对肝脏的刺激加重,导致肝脂肪变性程度加剧^[18],但在MAFLD病理背景下,持续代谢紊乱使肝细胞长期处于ERS状态,这种慢性不可缓解的应激导致ATF6通路持续激活,功能从适应性保护转向病理损伤。在MAFLD动物模型中,ATF6通路的激活与多种促炎因子表达升高密切相关^[19],可能通过ATF6激活核因子 κ B通路介导^[20],进而推动MAFLD的发生发展。

2 Fer与MAFLD

2.1 Fer的核心机制:铁代谢失衡与脂质过氧化

Fer是一种于2012年发现的新型程序性细胞死亡方式,其核心特征为 Fe^{2+} 催化产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),进而氧化细胞膜上的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),产生脂质过氧化物破坏细胞膜。该死亡方式与凋亡、自噬等在形态学和生化特征上存在显著差异,铁代谢失衡与脂质过氧化失控是Fer发生的两大核心驱动因素^[21]。

2.1.1 铁代谢平衡失调 生理状态下,机体铁代谢维持稳态:血液循环中 Fe^{2+} 经铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+} ,与转铁蛋白结合形成转铁蛋白 Fe^{3+} 复合物,通过靶细胞膜转铁蛋白受体1介导内吞入胞;胞内 Fe^{3+} 经铁还原酶转化为 Fe^{2+} 。当铁代谢紊乱时,游离 Fe^{2+} 在细胞内大量蓄积,通

过双重途径诱发Fer:一是直接传递电子给胞内氧或诱发芬顿反应,生成ROS;二是作为脂氧合酶辅酶,促进PUFA氧化生成脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基壬烯醛,最终破坏细胞膜完整性^[22]。瘦素缺乏的肥胖小鼠实验证实,腹腔注射重组人乳铁蛋白可上调转铁蛋白表达,降低参与脂质氧化的ROS及MDA含量^[23]。乳铁蛋白作为非血红素铁结合蛋白直接螯合 Fe^{3+} 以降低肝内 Fe^{2+} 水平,又通过上调溶质载体家族7成员11(solute carrier family7 member 11, SLC7A11)促进谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成,从而减轻脂质过氧化及肝内铁沉积,并改善肝脏脂质代谢,提示 Fe^{2+} 蓄积是Fer的重要启动因素^[24]。

2.1.2 脂质过氧化 脂质过氧化是Fer的标志性事件,其中胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(cystine/glutamate antiporter system Xc⁻, System Xc⁻)与谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是关键调控因子。System Xc⁻由溶质载体家族3成员2与SLC7A11形成二聚体,定位于细胞膜,其中SLC7A11负责将胞外胱氨酸转运至胞内,参与GSH合成;GSH作为GPX4的辅酶,可将脂质过氧化物还原为无毒醇类物质,从而抑制Fer^[22]。核因子E2相关因子2与肿瘤蛋白p53调控System Xc⁻活性:核因子E2相关因子2促进SLC7A11表达,激活System Xc⁻以保护细胞免受Fer损伤^[25];而酰基辅酶A合成酶长链家族4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)可将长链PUFA活化为PUFA-辅酶A,促进其整合至细胞膜磷脂形成易被氧化的磷脂PUFA,推动其以三酰甘油、胆固醇酯等形式储存于脂质滴中,这些PUFA衍生脂质均能为脂质过氧化提供关键底物,最终增强细胞对Fer的敏感性^[26]。

2.2 Fer在MAFLD中的作用

在MAFLD的病理背景下,铁蓄积、脂质异常与慢性炎症的协同存在,为Fer的启动和发展提供了必要的病理微环境。三者互为因果、相互放大,而Fer通过加剧肝细胞死亡、炎症与纤维化,推动MAFLD进展,形成“病理微环境-Fer-疾病进展”的恶性循环。

2.2.1 MAFLD的病理微环境促使Fer发生 铁代谢紊乱是MAFLD的典型特征,临床研究显示,MASH患者肝组织普遍存在铁过量沉积,且血清铁蛋白水平与疾病严重程度及进展呈显著正相关^[27]。高脂饮食诱导的大鼠早期即出现铁代谢失调,该变化是由于铁调节蛋白1的RNA结合活性被激活,转铁蛋白受体1表达上调导致肝细胞铁摄取增加,同时抑制铁蛋白合成,减少铁储存;此外,炎症因子白细胞介素6等促进铁调素表达升高,进而降解铁输出蛋白铁转运蛋白1,减少铁排出,最终导致肝

脏铁蓄积^[28]。且肝细胞异位脂肪沉积是MAFLD的核心病理特征,在此过程中产生的过量游离脂肪酸,尤其是PUFA,不仅具有脂毒性,还能为Fer提供充足底物^[29]。MAFLD模型及患者肝组织中,ACSL4表达显著上调,促进PUFA整合至细胞膜磷脂,增加膜结构对氧化损伤的敏感性,提升Fer易感性^[30];同时,MAFLD状态下线粒体功能障碍、脂肪酸 β -氧化增强及炎症浸润导致ROS大量产生,进而消耗GSH并抑制GPX4活性,最终促使Fer发生^[31]。

2.2.2 Fer加剧MAFLD的病程 Fer是MAFLD病程进展的关键驱动因素。发生Fer的肝细胞会释放高迁移率族蛋白B1等损伤相关分子模式,激活肝脏常驻肝巨噬细胞并募集外周炎症细胞(中性粒细胞、单核细胞)向肝组织浸润,触发并放大肝内炎症级联反应,该过程是MAFLD突破单纯脂肪变性、进展为MASH的核心病理步骤^[32]。同时,Fer产物与炎症信号可刺激肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化:HSC作为肝脏主要的产纤维细胞,活化后大量合成并分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)^[33];此外,Fer后肝细胞释放的脂质过氧化物片段及炎症微环境中富集的转化生长因子 β ,可直接作用于HSC表面受体或间接激活旁分泌信号通路,诱导HSC从静息态向活化肌成纤维细胞样表型转化,进一步促进ECM合成,加速肝纤维化进程^[34]。

3 ERS参与Fer促进MAFLD的进展

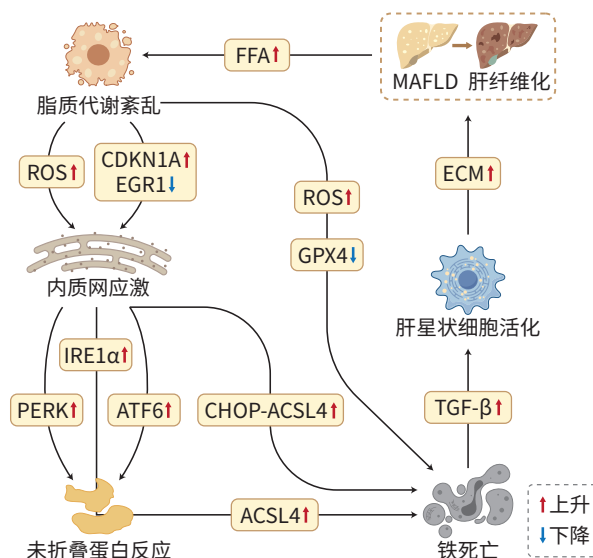
ERS与Fer并非独立细胞过程,两者密切串扰,共同推动MAFLD进展。

3.1 ERS促进细胞Fer的发生 ERS可推动细胞Fer,这一机制在MASH中已明确验证。在高脂饮食诱导的小鼠MASH模型肝组织及游离脂肪酸处理的HepG2肝细胞中,ERS诱导的MASH相关细胞发生Fer,ERS抑制剂4-苯丁酸可改善细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A)过表达和早期生长反应因子1(early growth response 1, EGR1)沉默细胞的Fer表型,证实ERS可诱发Fer促进MASH的病程^[35]。此外,其他疾病模型的研究也证实了ERS促进细胞Fer的发生。例如,胶质瘤细胞研究显示,双青蒿素通过调节PERK-ATF4通路促进GPX4表达,从而抑制脂质过氧化与Fer,提示PERK-ATF4-GPX4通路是ERS调控Fer的重要途径^[36]。在葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型中,结肠上皮细胞存在铁沉积及线粒体缩小等Fer特征,且ERS相关通路PERK-ATF4-CHOP及GRP78显著激活^[37];经PERK抑制剂GSK414处理后,结肠上皮细胞铁沉积及脂质过氧化水平显著降低,葡聚

糖硫酸钠诱发的Fer受到抑制,基因芯片结果亦显示ERS相关通路激活可促进细胞Fer^[38]。

3.2 ERS参与Fer在MAFLD疾病进展中的作用

ERS与Fer的串扰可加剧肝细胞死亡、放大炎症反应及激活肝纤维化进程^[39]。ERS主要通过以下通路调控MAFLD中的Fer(图1):游离脂肪酸升高引发脂质代谢异常及ROS累积,激活ERS及其UPR关键通路(PERK、IRE1 α 、ATF6)。ERS通过IRE1 α -ACSL4、ATF6/CHOP-ACSL4通路诱导Fer,同时CDKN1A上调、EGR1下调加剧ERS与Fer的串扰,导致铁死亡保护蛋白GPX4表达降低。铁死亡相关产物及转化生长因子 β 进一步激活HSC,促进ECM合成,形成“脂质代谢异常-ERS-Fer”的病理循环,最终推动MAFLD进展为肝纤维化。



注:MAFLD,代谢相关脂肪性肝病;FFA,游离脂肪酸;ROS,活性氧;CDKN1A,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A;EGR1,早期生长反应因子1;PERK,蛋白激酶R样内质网激酶;IRE1 α ,肌醇需求酶1 α ;ATF6,激活转录因子6;CHOP,CCAAT增强子结合蛋白同源蛋白;ACSL4,酰基辅酶A合成酶长链家族4;GPX4,谷胱甘肽过氧化物酶4;TGF- β ,转化生长因子 β ;ECM,细胞外基质。

图1 内质网应激参与铁死亡促进MAFLD

Figure 1 Endoplasmic reticulum stress involvement in ferroptosis promoting MAFLD

3.2.1 IRE1 α -ACSL4通路 IRE1 α 是MAFLD中连接ERS与Fer的关键节点。在砷诱导的MAFLD大鼠模型中,肝组织磷酸化IRE1 α 、GRP78表达上调,同时GPX4、GSH水平降低,ACSL4、MDA表达升高,肝细胞出现线粒体萎缩、嵴消失等Fer特征;使用IRE1 α 抑制剂Irestatin9389预处理后,肝内GPX4、GSH水平回升,ACSL4、MDA表达降低,肝细胞Fer发生率下降,肝脂肪变性与炎症程度减轻。其机制在于,IRE1 α 激活后可直接结合ACSL4基因启动子区

域,或通过TRAF2-JNK通路激活AP-1转录因子,两者均促进ACSL4表达,增加脂质过氧化底物以诱发Fer^[40]。

3.2.2 ATF6/CHOP-ACSL4通路 ATF6与CHOP共同构成MAFLD中ERS诱导Fer的重要通路。在高脂饮食诱导的MAFLD小鼠中,肝细胞ATF6、CHOP表达上调,同时ACSL4表达升高,GPX4表达降低,肝内MDA等脂质过氧化物含量增加;合欢花素治疗后,小鼠肝内ATF6与CHOP表达被抑制,ACSL4表达降低,GPX4表达回升,肝脂肪变性与Fer程度减轻。细胞实验进一步证实该通路的调控关系:使用ERS抑制剂GSK2606414处理油酸-脂多糖孵育的HepG2细胞以模拟MAFLD脂毒性环境,ATF6、CHOP和ACSL4表达显著下调,GPX4表达上调,细胞Fer发生率降低;而Fer抑制剂铁抑素-1仅下调ACSL4、上调GPX4,对ATF6、CHOP无影响,提示ERS作为上游调控者,通过ATF6/CHOP-ACSL4通路调控Fer^[4]。

3.2.3 CDKN1A/EGR1-ERS-Fer通路 CDKN1A与EGR1是MAFLD进展至MASH阶段时,介导ERS与Fer交联的关键调控基因。在高脂饮食诱导载脂蛋白E基因敲除小鼠MASH模型中,检测发现小鼠肝组织中CDKN1A表达显著上调、EGR1表达明显下调,同时ERS被激活(GRP78、CHOP等标志物表达升高),Fer相关指标同步异常: Fer保护蛋白GPX4表达降低,促Fer蛋白环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX2)表达升高,且随着肝组织内铁离子聚集、脂质过氧化物MDA含量增加,肝脂肪变性与炎症反应加重。用游离脂肪酸处理HepG2细胞以模拟MAFLD的脂毒性微环境,结果与动物实验一致,同样观察到CDKN1A、EGR1的表达变化,以及ERS激活与Fer特征性改变,进一步验证了该关联的普遍性;对HepG2细胞进行CDKN1A过表达或EGR1沉默处理后,ERS激活程度显著增强,进而加剧GPX4抑制与COX2上调,导致Fer发生率升高;而使用ERS抑制剂4-苯基丁酸干预后,ERS被有效抑制,GRP78、CHOP表达回落,GPX4表达回升、COX2表达下降,铁离子聚集与MDA积累减少, Fer缓解,同时肝脂肪变性与炎症程度减轻,最终证实该通路通过CDKN1A/EGR1调控ERS,进而影响Fer发生,直接促进MAFLD进展^[35]。

综上所述,ERS与Fer存在密切调控关联,可形成“ERS主动诱发Fer发生,而Fer生成的脂质过氧化物反向加剧ERS激活”的病理性正反馈循环,是推动MAFLD进展的关键^[38]。鉴于ERS相关抑制剂可有效缓解Fer并延缓MAFLD的病程^[35,40],未来治疗策略可将关注点转向干预ERS与Fer之间的交互作用,为治疗MAFLD提供新的思路。

4 小结

ERS及Fer作为细胞的两种重要的生物学过程,在MAFLD疾病发生及发展中发挥重要作用。随着研究的深入,ERS调控Fer参与MAFLD发生发展的机制日益受到关注。Fer作为一种有别于其他细胞死亡类型的调节性细胞死亡形式,不仅可以单独发挥作用,还可以与ERS发生串扰,共同驱动MAFLD的病理进程。然而,目前针对ERS参与Fer的相关研究相对较少,因此需要进一步明确ERS参与Fer对MAFLD病理生理学的影响,并积极探索ERS和Fer在MAFLD中的潜在调节机制。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 史良、闫春潇负责论文主体内容撰写;焦俊喆、闫瑞娟参与文献检索、筛选及初稿修改;常占杰、闫曙光拟定写作思路,指导论文撰写;李京涛、张海博指导全文修改优化。

参考文献:

- [1] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- [2] YIP TC, FAN JG, WONG VW. China's fatty liver crisis: A looming public health emergency[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(4): 825-827. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.008.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease(version 2024) [J]. *J Prac Hepatol*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [4] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, HAZARI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927-947. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008.
- [5] SCHWARZ DS, BLOWER MD. The endoplasmic reticulum: Structure, function and response to cellular signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(1): 79-94. DOI: 10.1007/s00018-015-2052-6.
- [6] LUNA-MARCO C, UBINK A, KOPSIDA M, et al. Endoplasmic reticulum stress and metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(10): 1377-1388. DOI: 10.1016/j.ajpath.2022.09.012.
- [7] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, ROUSSEAU D, et al. Bax inhibitor-1 protects from nonalcoholic steatohepatitis by limiting inositol-requiring enzyme 1 alpha signaling in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 515-532. DOI: 10.1002/hep.29847.
- [8] LI J, LI XL, LIU DQ, et al. Phosphorylation of eIF2 α signaling pathway attenuates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in an ER stress and autophagy-dependent manner[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1069. DOI: 10.1038/s41419-020-03264-5.
- [9] JI C, KAPLOWITZ N, LAU MY, et al. Liver-specific loss of glucose-regulated protein 78 perturbs the unfolded protein response and exacerbates a spectrum of liver diseases in mice[J]. *Hepatology*,

- 2011, 54(1): 229-239. DOI: 10.1002/hep.24368.
- [10] RAYMUNDO DP, DOULTSINOS D, GUILLORY X, et al. Pharmacological targeting of IRE1 in cancer[J]. Trends Cancer, 2020, 6(12): 1018-1030. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.07.006.
- [11] READ A, SCHRÖDER M. The unfolded protein response: An overview[J]. Biology, 2021, 10(5): 384. DOI: 10.3390/biology10050384.
- [12] ZHANG K, WANG S, MALHOTRA J, et al. The unfolded protein response transducer IRE1 α prevents ER stress-induced hepatic steatosis[J]. EMBO J, 2011, 30(7): 1357-1375. DOI: 10.1038/emboj.2011.52.
- [13] DASGUPTA D, NAKAO Y, MAUER AS, et al. IRE1A stimulates hepatocyte-derived extracellular vesicles that promote inflammation in mice with steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2020, 159(4): 1487-1503.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.031.
- [14] MCQUISTON A, DIEHL JA. Recent insights into PERK-dependent signaling from the stressed endoplasmic reticulum[J]. F1000Res, 2017, 6: 1897. DOI: 10.12688/f1000research.12138.1.
- [15] REN L, YU X, SONG G, et al. Impact of activating transcription factor 4 signaling on lipogenesis in HepG2 cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(2): 1728-1736. DOI: 10.3892/mmr.2016.5453.
- [16] HU H, TIAN M, DING C, et al. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection[J]. Front Immunol, 2019, 9: 3083. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03083.
- [17] MAIERS JL, MALHI H. Endoplasmic reticulum stress in metabolic liver diseases and hepatic fibrosis[J]. Semin Liver Dis, 2019, 39(2): 235-248. DOI: 10.1055/s-0039-1681032.
- [18] SUN XF, LI W, DENG YJ, et al. Hepatic conditional knockout of ATF6 exacerbates liver metabolic damage by repressing autophagy through MTOR pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(1): 45-50. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.047.
- [19] BHATTACHARYA D, KAUSHAL S, CHAKRABORTY B, et al. Zebrafish model of palmitic acid induced MAFLD recapitulates pathways conserved in mice and humans[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 33343. DOI: 10.1038/s41598-025-13154-5.
- [20] YAMAZAKI H, HIRAMATSU N, HAYAKAWA K, et al. Activation of the Akt-NF-kappaB pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response[J]. J Immunol, 2009, 183(2): 1480-1487. DOI: 10.4049/jimmunol.0900017.
- [21] ZHANG Y, HE FY, SUN KC, et al. Research progress on the molecular mechanism and therapeutic targets of ferroptosis in acute kidney injury[J]. Organ Transplantation, 2025, 16(2): 315-321. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024304.
- 张阳, 何繁漪, 孙孔春, 等. 铁死亡在急性肾损伤中的分子机制及治疗靶点研究进展[J]. 器官移植, 2025, 16(2): 315-321. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024304.
- [22] STOCKWELL BR, FRIEDMANN ANGELI JP, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [23] GUO C, XUE H, GUO T, et al. Recombinant human lactoferrin attenuates the progression of hepatosteatosis and hepatocellular death by regulating iron and lipid homeostasis in ob/ob mice[J]. Food Funct, 2020, 11(8): 7183-7196. DOI: 10.1039/d0fo00910e.
- [24] TSURUSAKI S, TSUCHIYA Y, KOUMURA T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 449. DOI: 10.1038/s41419-019-1678-y.
- [25] DONG H, QIANG ZZ, CHAI DD, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1[J]. Aging, 2020, 12(13): 12943-12959. DOI: 10.18632/aging.103378.
- [26] HUANG W, ZHANG YZ, DAS NK, et al. Fibroblast lipid metabolism through ACSL4 regulates epithelial sensitivity to ferroptosis in IBD[J]. Nat Metab, 2025, 7(7): 1358-1374. DOI: 10.1038/s42255-025-01313-x.
- [27] TAO L, YANG XQ, GE CD, et al. Integrative clinical and preclinical studies identify FerroTerminator1 as a potent therapeutic drug for MASH[J]. Cell Metab, 2024, 36(10): 2190-2206.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.07.013.
- [28] MELI R, MATTACE RASO G, IRACE C, et al. High fat diet induces liver steatosis and early dysregulation of iron metabolism in rats[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66570. DOI: 10.1371/journal.pone.0066570.
- [29] ZHANG MH, ZHANG S, WU HX, et al. *Lactobacillus plantarum* 1-2-3 inhibits ferroptosis by regulating dysregulated fatty acid metabolism to protect mice from high-fat diet-induced MAFLD[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 238: 137-151. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.06.042.
- [30] XUE XY, WANG L, WU RY, et al. Si-Wu-Tang alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ACSL4-mediated arachidonic acid metabolism and ferroptosis in MCD diet-fed mice[J]. Chin Med, 2024, 19(1): 79. DOI: 10.1186/s13020-024-00953-7.
- [31] TONG J, LI DJ, MENG HB, 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. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.02.003.
- [32] CHEN JY, LI XP, GE CD, et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(3): 467-480. DOI: 10.1038/s41418-022-00941-0.
- [33] HORN P, TACKE F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis[J]. Cell Metab, 2024, 36(7): 1439-1455. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.05.003.
- [34] HUANG CD, LUO T, ZHANG H, et al. Ferroptosis as a potential therapeutic target for obesity-related metabolic diseases[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1581632. DOI: 10.3389/fphar.2025.1581632.
- [35] XU Q, CHEN YY, ZHANG HY, et al. CDKN1A and EGR1 are key genes for endoplasmic reticulum stress-induced ferroptosis in MASH[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 236: 188-203. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.05.413.
- [36] CHEN YB, MI YJ, ZHANG XF, et al. Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 402. DOI: 10.1186/s13046-019-1413-7.
- [37] XU MY, TAO J, YANG YD, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 86. DOI: 10.1038/s41419-020-2299-1.
- [38] YE L, LI XQ, WANG JQ. Association between endoplasmic reticulum stress and ferroptosis in liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(4): 980-985. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.036.
- 叶露, 李秀芹, 王建青. 肝脏疾病中内质网应激与铁死亡的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 980-985. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.036.
- [39] ZHANG J, GUO JF, YANG NN, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(12): 1051. DOI: 10.1038/s41419-022-05444-x.
- [40] 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. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109824.

收稿日期: 2025-09-02; 录用日期: 2025-12-31

本文编辑: 王亚南

引证本文: SHI L, CHANG ZJ, YAN CX, et al. Association between endoplasmic reticulum stress and ferroptosis in metabolic associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1398-1403.

史良, 常占杰, 闫春满, 等. 代谢相关脂肪性肝病中内质网应激与铁死亡的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1398-1403.