

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260628

铁死亡在肝纤维化进展和治疗中的作用

李俊钢, 李丰帆, 刘珍妮, 曾唯楚, 张伟林, 刘佩婷, 李炳杵, 吕 星, 陈若虹, 陈芷阳, 胡 敏

中南大学湘雅二医院检验医学科, 湖南省临床分子诊断中心, 分子诊断技术湖南省工程研究中心, 湖南省感染性疾病分子诊断临床医学研究中心, 长沙410011

通信作者: 胡敏, huminjk@csu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7886-8174)

摘要: 肝纤维化是慢性肝病进展中的关键病理过程, 主要由肝星状细胞活化驱动, 其特征为细胞外基质的过度沉积。程序性细胞死亡在肝纤维化中普遍存在, 其不同细胞中的作用多样, 既是细胞通过新陈代谢维持稳态的方式, 也可调控疾病的发生与发展。其中, 铁死亡因与脂代谢的密切关联成为近年的研究热点。本文系统阐述了脂代谢、铁死亡和肝纤维化的相关概念, 深入分析了铁死亡在脂代谢和肝纤维化中扮演的桥梁作用与双重调控角色, 进而指出靶向肝星状细胞铁死亡在肝纤维化治疗中具有临床应用价值, 为肝纤维化的机制研究和临床干预策略的优化提供了新视角。

关键词: 肝纤维化; 铁死亡; 治疗学

基金项目: 国家自然科学基金(82270658); 中南大学研究生创新项目(2024XQLH103)

Role of ferroptosis in the progression and treatment of liver fibrosis

LI Jungang, LI Fengfan, LIU Zhenni, ZENG Weichu, ZHANG Weilin, LIU Peiting, LI Bingchu, LYU Xing, CHEN Ruohong, CHEN Zhiyang, HU Min

Department of Laboratory Medicine, The Second Xiangya Hospital of Central South University; Hunan Provincial Center for Clinical Molecular Diagnostics; Hunan Engineering Research Center for Molecular Diagnostic Technology; Hunan Clinical Research Center for Molecular Diagnosis of Infectious Diseases, Changsha 410011, China

Corresponding author: HU Min, huminjk@csu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7886-8174)

Abstract: Liver fibrosis is a critical pathological process in the progression of chronic liver diseases and is mainly driven by the activation of hepatic stellate cells, and it is characterized by excessive deposition of extracellular matrix. Programmed cell death is widely observed in liver fibrosis and plays diverse roles in different types of cells. It is not only a mechanism for maintaining cellular homeostasis through metabolism, but it can also regulate the development and progression of diseases. Ferroptosis has recently emerged as a research focus due to its close association with lipid metabolism. This article systematically reviews the related concepts of lipid metabolism, ferroptosis, and liver fibrosis, analyzes the bridging role and dual regulatory function of ferroptosis in lipid metabolism and liver fibrosis, and further highlights the clinical application value of targeting ferroptosis in hepatic stellate cells for the treatment of liver fibrosis, in order to provide new perspectives for the mechanistic studies on liver fibrosis and the optimization of related clinical intervention strategies.

Key words: Hepatic Fibrosis; Ferroptosis; Therapeutics

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82270658); Central South University Graduate Innovation Project (2024XQLH103)

肝纤维化是多种慢性肝病进程中, 由诸如酒精性肝损伤、病毒感染、胆汁淤积、药物损伤、寄生虫感染和非酒精性脂肪性损伤等各类损伤因素引发的病理生理过程, 本质为肝脏对慢性损伤的代偿性修复, 核心特征是

细胞外基质蛋白过度沉积^[1]。肝纤维化的核心机制是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化导致的细胞外基质沉积,持续的损伤导致肝细胞再生能力不足以代偿丧失的实质细胞,缺失的肝实质最终被细胞外基质取代。除HSC外,肝细胞受损及巨噬细胞的活动也可能促进纤维化的进展^[2]。若未能及时干预,可逐步进展为肝硬化甚至肝癌。

程序性细胞死亡(包括凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡和铜死亡等)是指机体清除受损或衰老细胞以维持机体稳态的过程^[3]。其在肝纤维化中发挥双向调控作用:一方面,程序性细胞死亡通过清除活化HSC,中断胶原蛋白的产生,从而抑制肝纤维化进展;另一方面,在肝细胞代谢稳态失衡时,异常的细胞死亡会诱发肝纤维化^[4-5]。

铁死亡是一种铁依赖性、非凋亡的氧化性细胞死亡形式,以脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)蓄积和脂质过氧化物过量为主要特征^[6]。在正常生理条件下,ROS由细胞代谢产生;而在铁死亡进程中,多由 Fe^{2+} 与过氧化氢发生芬顿反应产生。传统意义上的芬顿反应是一种利用金属离子(通常是铁离子和亚铁离子)催化过氧化氢产生ROS的化学过程。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)包括亚油酸、花生四烯酸和二十二碳六烯酸等,是构成细胞膜磷脂(phospholipid, PL)双分子层的关键成分。PUFA含有多个双键,能维持细胞膜适宜的流动性,足以支撑内存、迁移等需频繁膜弯曲与形态变化的生理过程;但PUFA双键碳上的氢原子非常活泼,易受ROS攻击并产生脂质过氧化物,破坏细胞膜的同时启动铁死亡进程^[7-8]。肝脏是脂肪代谢的重要器官,研究证实脂代谢紊乱可通过调控铁死亡影响肝纤维化进程。目前,铁死亡在肝纤维化中的分子机制研究日益深入,已成为抗肝纤维化治疗的重要方向。本文旨在系统梳理脂代谢、铁死亡与肝纤维化的关联机制,并探讨潜在抗纤维化策略。

1 脂代谢失衡诱导肝脏病变

肝脏是调节脂代谢的核心器官,承担脂质摄取、合成、氧化、酯化(如甘油三酯、PL合成)、储存及分泌(如极低密度脂蛋白)等功能^[9]。生理状态下,肝脏脂质稳态的调控由多种信号分子执行:甾醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)是调节脂肪生成的关键转录因子,可调控甘油三酯、脂肪酸及胆固醇生物合成相关基因的转录^[10];肝脏X受体 α/β 为

核受体家族成员,在细胞胆固醇水平升高时,可诱导胆固醇吸收、运输、外排、排泄及胆汁酸转化相关蛋白的基因表达,以维持全身胆固醇稳态并调控免疫和炎症反应^[11];过氧化物酶体增殖物激活受体具有多种亚型,可调节肝脏及其他器官的脂代谢和能量稳态^[12];法尼醇X受体则调控胆汁酸合成、转运及重吸收相关关键基因,同时参与碳水化合物和脂质代谢^[13]。

脂质稳态失衡是肝脏病理损伤的重要诱因和后果:当脂肪的摄取或合成超过其输出或利用时,可引发脂肪变性,脂肪酸蓄积诱发的脂毒性可直接损伤肝细胞,释放的损伤相关分子模式进一步激活HSC及肝巨噬细胞,促进肝纤维化;同时,脂毒性还会加剧胰岛素抵抗、激活炎症与凋亡通路,形成恶性循环^[9]。因此,维持肝脏脂质稳态是抵御包括肝纤维化在内的多种病理损伤的关键基础。

2 铁死亡相关调控机制

铁死亡的核心分子机制主要围绕3个相互关联的关键环节:谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)等抗氧化机制失效、铁代谢失衡及脂质过氧化^[14]。

2.1 抗氧化机制失效 细胞抵抗脂质过氧化能力的丧失是铁死亡的关键启动因素。其中,胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(cystine/glutamate antiporter, System Xc⁻)/谷胱甘肽(glutathione, GSH)/GPX4轴是核心抗氧化防御系统^[15]。System Xc⁻由SLC7A11和SLC3A2组成,负责转运胞外胱氨酸入胞,以合成GSH。GPX4则利用GSH还原有毒的磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide, PLOOH),避免质膜因PLOOH蓄积受损。当System Xc⁻功能受到抑制或GPX4失活时,细胞清除脂质过氧化物的能力下降,进而触发铁死亡^[15]。

此外,铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)也是维持氧化还原稳态的重要调控因子:FSP1经肉豆蔻酰化募集至质膜后,作为氧化还原酶还原辅酶Q10,产生亲脂性自由基捕获抗氧化剂,从而阻止脂质过氧化物扩散^[16];FSP1功能异常同样会破坏氧化还原平衡,促进铁死亡发生。综上所述,细胞抗脂质过氧化能力的丧失导致脂质过氧化进程的抑制失效,从而促进铁死亡进程,是铁死亡的关键分子基础。

2.2 铁代谢失衡 肝脏是铁代谢的核心器官,在维持铁稳态中发挥关键作用。铁参与PL过氧化和ROS生成等反应,铁过载可通过芬顿反应加速PLOOH蓄积,直接驱动铁死亡。肝细胞内不稳定铁含量是铁死亡敏感性的

重要调控因素:增强细胞内铁输出可降低不稳定铁水平,使细胞对铁死亡产生抗性;而铁蛋白自噬作为细胞内不稳定铁增加的重要途径,可提高细胞对铁死亡的敏感性,提示铁死亡具有自噬依赖性^[17]。因此,铁代谢失衡(尤其是铁蛋白自噬介导的细胞内铁过载)是铁死亡进程的重要枢纽。

2.3 脂质过氧化 PL是脂质过氧化的底物之一,其中PL结合的PUFA(PUFA-PL)是铁死亡相关脂质过氧化的核心靶点:富含PUFA-PL的膜结构易受过氧化损伤,其过氧化产物的过量蓄积可直接诱发铁死亡^[18]。

PUFA-PL的合成与过氧化过程受多种分子调控:酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)可将辅酶A酯化为特定PUFA,通过重塑细胞脂质组成促进铁死亡。其主要作用于长链PUFA(尤其是 ω 6系列),并富集于细胞膜,抑制ACSL4可显著减轻铁死亡^[19-20]。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3的功能与ACSL4类似,通过催化溶血PL再酰化生成PUFA-PL,二者协同增强细胞膜对铁死亡的敏感性^[21]。此外,脂氧合酶可直接催化PUFA发生脂质过氧化,加速铁死亡进程^[22]。由此可见,多种来源的PUFA-PL过氧化构成了铁死亡发生的核心环节。

3 脂代谢对铁死亡的调控

细胞中脂质储存与代谢状态的变化可通过影响脂质过氧化直接调控铁死亡^[23],其核心机制是脂代谢紊乱导致细胞内PUFA含量异常,这一过程涉及脂质储存、摄取、代谢、PL合成与重塑等途径的协同作用^[24]。

3.1 脂质储存的调控作用 脂滴作为中性脂质(如甘油三酯、胆固醇酯)的储存库,可通过储存游离脂肪酸与游离胆固醇,减少二者参与促铁死亡的PUFA-PL合成或产生脂毒性,从而构成细胞抵御铁死亡的重要防御机制。脂肪吞噬在肝细胞脂代谢中发挥关键作用,其药理学抑制会导致脂滴数量与体积增加、 β -氧化受损,进而降低细胞抗氧化应激能力^[25]。

铁死亡具有自噬依赖性,而脂滴自噬作为选择性自噬的一种形式,可促进RSL3(一种靶向GPX4的铁死亡诱导剂)介导的脂质过氧化与肝细胞铁死亡;反之,促进脂滴形成或抑制其降解均可阻断该铁死亡过程,提示脂滴是铁死亡的重要调控节点^[26]。

3.2 脂质代谢的调控作用 PUFA的摄取、代谢及PUFA-PL的合成对铁死亡敏感性具有决定性影响:利用氧化性较低的单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty

acid, MUFA)替代PUFA,可通过限制脂质过氧化防止铁死亡发生^[27]。硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)可将饱和脂肪酸转化为MUFA,其过表达可逆转上游调控基因SREBP-1敲低导致的细胞生长抑制,该效应与铁死亡抑制剂铁抑素-1处理组类似,提示SCD1可能通过在膜PL中掺入保护性的MUFA-PL,拮抗PUFA-PL的促铁死亡作用^[28];而SCD1功能受抑则可能增加细胞铁死亡的发生风险。

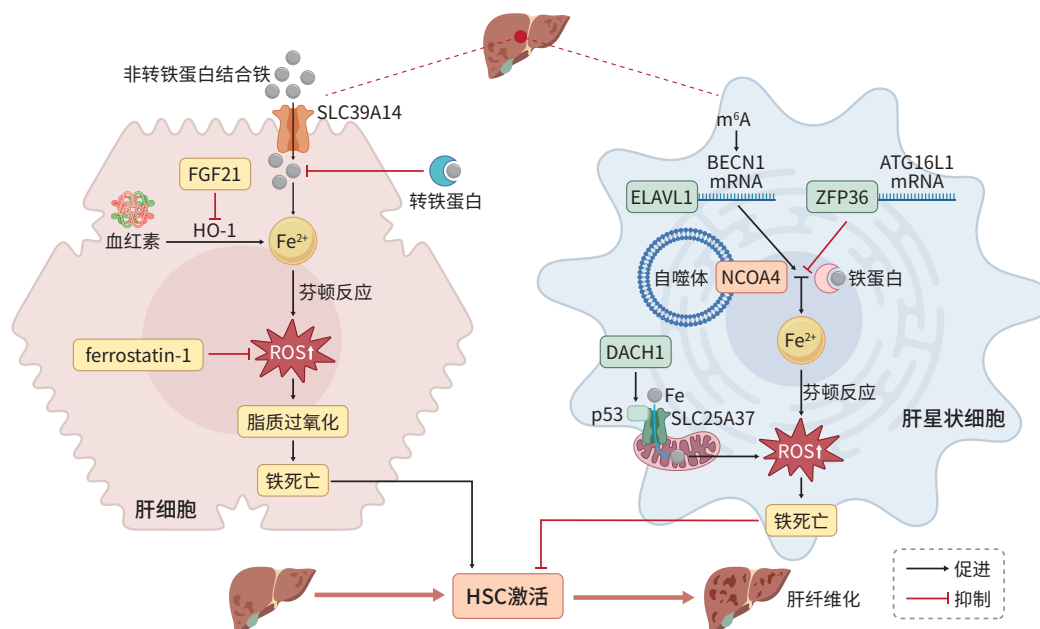
此外,其他脂质成分的变化也参与调控细胞铁死亡敏感性。胆固醇作为细胞膜的基本组成成分,其含量变化也会影响细胞对铁死亡的敏感性:胆固醇可通过促进角鲨烯环氧化物酶降解,改变甲羟戊酸途径的代谢通量,提高辅酶Q10与角鲨烯水平,进而经FSP1-辅酶Q10轴降低细胞对铁死亡的敏感性^[29]。

综上所述,脂代谢通过调控脂质储存和代谢等多种相互交织的途径,显著影响细胞对铁死亡的敏感性,靶向调控这些脂代谢环节,有望为相关疾病的治疗提供潜在新策略。

4 铁死亡在肝纤维化中的双重作用

铁死亡在肝纤维化中发挥双重作用:一方面,肝细胞发生铁死亡可诱发肝损伤,进而促进纤维化进展^[30];另一方面,HSC发生铁死亡可抑制其活化状态,进而延缓肝纤维化进展。二者机制差异显著,为临床精准干预提供了理论基础(图1)。

4.1 铁死亡在促进肝纤维化进程中的分子调控机制 肝细胞铁死亡多以细胞内铁过载为起始因素,铁过载诱导肝细胞发生铁死亡后,释放的ROS和促炎因子可传递至邻近的炎症细胞和HSC,并诱发慢性炎症,直接或间接诱导HSC的激活和增殖^[31]。肝细胞的铁过载受多种因素调控:特异性敲除小鼠肝脏转铁蛋白后,非转铁蛋白结合铁在组织中累积,经金属转运蛋白溶质载体家族39成员14介导转运入肝细胞,诱发铁死亡,并最终导致肝纤维化,该过程可被铁死亡抑制剂铁抑素-1逆转^[32];铁过载还可通过诱导血红素加氧酶1表达促进肝细胞铁死亡,此过程伴随成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)蛋白水平上调,而重组FGF21蛋白或FGF21基因过表达可通过抑制铁死亡降低铁过载诱导的肝细胞损伤及肝纤维化,而抑制FGF21则加剧铁死亡,提示FGF21是铁死亡的重要抑制因子^[30]。综上所述,肝细胞中的铁死亡多以铁过载为起始因素,发挥促肝纤维化的作用。



注:SLC39A14,溶质载体家族39成员14;FGF21,成纤维细胞生长因子21;HO-1,血红素加氧酶1;ROS,活性氧;ferrostatin-1,铁抑制剂-1;m⁶A,N⁶-甲基腺苷;ELAVL1,胚胎致死性异常视觉样蛋白1;NCOA4,核受体辅激活蛋白4;ZFP36,锌指蛋白36;BECN1,Becn1蛋白;SLC25A37,溶质载体家族25成员37;ATG16L1,自噬相关16样蛋白1;HSC,肝星状细胞。

图1 铁死亡在肝纤维化中的双重作用

Figure 1 The dual role of ferroptosis in liver fibrosis

4.2 靶向诱导HSC铁死亡抑制肝纤维化 HSC活化是肝纤维化发生发展的关键步骤,诱导HSC发生铁死亡以抑制其活化,已被证实为可行的抗纤维化策略,相关机制研究已取得重要进展。RNA结合蛋白锌指蛋白36/三脯氨酸四聚体蛋白和胚胎致死性异常视觉样蛋白1 (embryonic lethal abnormal vision like 1, ELAVL1)/人抗原R是HSC铁死亡的关键调控分子。锌指蛋白36可通过破坏自噬相关16样蛋白1信使RNA的稳定性抑制自噬激活,进而抑制HSC铁死亡;ELAVL1小干扰RNA可抑制铁死亡,而ELAVL1过表达则通过增加HSC自噬体产生增强HSC铁死亡,同时ELAVL1可以提高铁蛋白自噬标志物Beclin1蛋白(BECN1)信使RNA的稳定性,触发HSC铁蛋白自噬过程^[33-34]。临床抗肿瘤药物索拉非尼可通过升高N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰总水平,使m⁶A阅读蛋白YTHDF1识别BECN1编码区的m⁶A结合位点,上调人HSC中铁蛋白自噬相关标志物(如BECN1、MAP1LC3B)表达,最终触发铁死亡^[35]。在线粒体层面,细胞因子达克斯猎犬同源物1可通过p53/溶质载体家族25成员37信号通路引发线粒体铁过载,干扰电子传递链并增强HSC脂质过氧化,从而发挥通过铁死亡清除活化HSC的抑纤维化作用^[36]。由此可见,铁死亡在肝纤维化发展中具有双重作用:肝细胞铁

死亡主要诱导肝纤维化的发生,而靶向诱导活化HSC铁死亡则可抑制肝纤维化进展。这一机制为临床精准靶向干预肝纤维化的发生提供了理论基础。值得注意的是,亦有研究提出HSC铁死亡可能促进其活化及肝纤维化进程^[37]。尽管该争议被归因于细胞系来源和实验条件的差异,但也提示铁死亡在肝纤维化中的作用机制存在复杂性,有待进一步深入探究。

除肝细胞和HSC外,巨噬细胞也在肝纤维化中发挥重要作用。巨噬细胞可通过分泌各种促纤维化因子(如转化生长因子 β)诱导HSC活化,促进肝纤维化发展;而极化为M2型的巨噬细胞则可发挥抗炎作用,延缓肝纤维化进展^[38]。研究发现,铁死亡同样可参与巨噬细胞功能调控,进而影响肝纤维化进程。铁积累能影响巨噬细胞的极化,其他细胞发生的铁死亡可促进巨噬细胞的趋化,而巨噬细胞分泌的细胞因子也可调节其他细胞的铁死亡;巨噬细胞的铁死亡则多通过吞噬红细胞而增加铁积累启动,释放的损伤相关分子模式可促进肝纤维化进程^[39]。

5 诱导铁死亡在肝纤维化治疗中的潜力

近年来,通过诱导HSC铁死亡以抑制其活化、进而缓解肝纤维化的研究持续推进,已成为该领域极具前景

的研究方向。基于铁死亡的三大核心调控机制,靶向HSC铁死亡的治疗策略已取得显著进展。实验研究表明,此类治疗策略对HSC的作用效果更为显著,但其机制尚不明晰,推测可能与活化HSC的生物学特性有关:活化HSC处于高度增殖和活化状态,细胞代谢活跃,易受铁死亡影响;而肝细胞因GSH水平较高,对铁死亡表现出更强的抵抗性;巨噬细胞则能感知促铁死亡药物的作用,并实现协调的ROS产生和清除,维持氧化还原平衡,进而抵抗铁死亡^[40]。因此,靶向HSC铁死亡具有较高的可行性。临床应用的治疗性小分子药物可根据作用靶点分为4类:抑制System Xc⁻、抑制GPX4、消耗细胞中的GPX4蛋白和辅酶Q10,以及通过氧化铁间接灭活GPX4并驱动脂质过氧化^[41]。此外,多种天然化合物也展现出抗纤维化潜力,具体如下。

5.1 靶向抗氧化防御系统 此类策略通过下调GPX4水平或抑制System Xc⁻功能发挥作用:他汀类药物可下调HSC中的GPX4水平,特异性诱导其铁死亡,且对肝细胞影响较小,展现出良好的靶向抗纤维化潜力^[42]。肝癌靶向抗肿瘤药物索拉非尼在肝纤维化合并肝癌患者中具有临床转化价值,其可通过缺氧诱导因子-1 α /SLC7A11轴抑制System Xc⁻功能,破坏抗氧化防御系统,进而诱导HSC铁死亡,从而减轻肝损伤和纤维化程度^[40]。红参主要活性成分人参皂苷Rb1可增加自噬关键蛋白BECN1水平,下调System Xc⁻关键亚基SLC7A11的表达;且BECN1可直接与SLC7A11蛋白相互作用,沉默BECN1可抑制其诱导的HSC铁死亡及SLC7A11减少,提示人参皂苷Rb1通过BECN1/SLC7A11轴启动HSC铁死亡^[43]。

5.2 靶向铁代谢紊乱 此类策略主要通过诱导细胞内铁过载(多依赖铁蛋白自噬)触发HSC铁死亡。一线抗疟疾药物青蒿琥酯可通过触发铁蛋白自噬诱导HSC铁死亡,从而缓解肝纤维化^[44]。柑橘类水果中提取的具有抗炎特性的类黄酮物质柚皮素可通过激活自噬信号通路诱导HSC铁死亡,发挥抗炎及抗纤维化作用^[45];肠道药物黄连素(小檗碱)可干扰HSC的自噬-溶酶体途径,增加细胞内ROS产生;同时,受损的自噬过程可增强黄连素介导的铁蛋白水解,加剧细胞内Fe²⁺过载,进而触发HSC铁死亡^[46]。蓝莓花青素可通过稳定铁蛋白自噬关键蛋白核受体辅激活蛋白4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)促进HSC铁死亡,具体机制为抑制E3泛素连接酶三结构域蛋白7表达,减少其对NCOA4的K48连接型泛素化修饰,增强NCOA4蛋白稳定性,进而促进铁蛋白自噬、

释放游离Fe²⁺,引发HSC脂质过氧化和铁死亡;而过表达三结构域蛋白7则可逆转花青素的抗纤维化效果^[47]。

5.3 靶向脂代谢调控 靶向脂代谢-铁死亡轴是潜在的抗纤维化方向。活化HSC中ACSL4表达上调,进而引起细胞内PUFA含量升高,这一脂代谢特征为诱导活化HSC的铁死亡奠定了基础^[48]。相关研究已在多种疾病模型中开展:SREBP-1c是SREBP在肝脏中表达的主要亚型^[49],在非酒精性脂肪性肝炎模型中,SREBP-1c水平升高可驱动脂钙蛋白2表达,同时伴随HSC铁积累及纤维化相关基因(平滑肌肌动蛋白 α 、基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9、I型胶原蛋白 α 1链、转化生长因子 β 1)与脂钙蛋白2靶基因的表达上调^[50]。在胶质母细胞瘤模型中,胆固醇耗竭可激活SREBP-1,上调关键自噬基因(自噬相关蛋白9B、自噬相关蛋白4A和微管相关蛋白1A/1B轻链3B)及溶酶体胆固醇转运蛋白NPC2表达,促进脂滴脂肪吞噬以维持细胞内胆固醇稳态^[51]。

此外,核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为细胞抗氧化反应的关键调节因子,可通过调控GPX4等抗氧化酶的表达,抑制脂质过氧化与铁死亡^[52]。当暴露于铁死亡诱导剂(如erastin、索拉非尼)时,p62可通过阻断Nrf2降解或抑制KEAP1活性促进Nrf2核积累,核内Nrf2与MafG等转录因子结合,激活抗氧化基因(醌氧化还原酶1、血红素加氧酶1、铁蛋白重链1)转录;而敲低p62或上述抗氧化基因可增强肝癌细胞对铁死亡诱导剂的敏感性^[53]。在胶质母细胞瘤中,肿瘤抑制因子细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A可调控脂代谢,其缺失可显著增加胶质母细胞对脂质过氧化与铁死亡的敏感性^[54]。上述研究提示,调控影响脂质过氧化物积累或抑制的通路/分子,以调节细胞铁死亡敏感性,有望成为基于铁死亡治疗特定疾病的关键策略。

6 总结与展望

铁死亡的核心过程以细胞内铁浓度升高启动芬顿反应产生ROS为起点,ROS进一步促进脂质过氧化并破坏细胞膜结构,最终导致细胞裂解死亡。铁死亡的调控通过铁代谢、脂质过氧化和抗氧化防御系统等通路实现,这些通路或机制在肝纤维化中同时发挥促纤维化与抑纤维化的双重调控作用,为未来靶向治疗肝纤维化提供了理论依据。然而,如何在靶向诱导HSC铁死亡的同时保证其精准性,从而减少对肝细胞的损伤,仍是当前研究亟待解决的关键问题。

目前,基于铁死亡的干预策略(如靶向GPX4、铁蛋白自噬等)已在临床研究中展现出潜在应用价值,他汀类药物、索拉非尼等化学药物,以及青蒿琥酯、柚皮素和蓝莓花青素等多种天然化合物,已被证实可发挥抗肝纤维化作用。值得注意的是,靶向脂代谢调控铁死亡的研究虽在其他疾病模型中已有较多报道,但在肝纤维化领域仍较为有限。未来,深入探究脂代谢调控铁死亡在肝纤维化进程中的作用机制,将为肝纤维化生物标志物的开发与临床治疗新方法的建立奠定重要基础。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李俊钢、胡敏负责设计综述框架,起草综述;李俊钢负责绘制图表;吕星、李丰帆、刘珍妮、曾唯楚、张伟林、刘佩婷、李炳杵、陈若虹、陈芷阳负责综述修改;胡敏负责拟定综述思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] LU JL, YU CX, SONG LJ. Programmed cell death in hepatic fibrosis: Current and perspectives[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 449. DOI: 10.1038/s41420-023-01749-8.
- [2] BATALLER R, BRENNER DA. Liver fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 209-218. DOI: 10.1172/jci24282.
- [3] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death[J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256. DOI: 10.1016/j.cell.2023.11.044.
- [4] CALIGIURI A, GENTILINI A, PASTORE M, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying liver fibrosis regression[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2759. DOI: 10.3390/cells10102759.
- [5] GAO RY, TANG HY, MAO JW. Programmed cell death in liver fibrosis[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 3897-3910. DOI: 10.2147/JIR.S427868.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] LIANG DG, MINIKES AM, JIANG XJ. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- [9] DUKEWICH M, YUAN LY, TERRAULT NA. At the crossroads of health and disease: Consequences of fat in the liver[J]. *Annu Rev Physiol*, 2025, 87(1): 325-352. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022724-105515.
- [10] SHIMANO H, SATO R. SREBP-regulated lipid metabolism: Convergent physiology: Divergent pathophysiology[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(12): 710-730. DOI: 10.1038/nrendo.2017.91.
- [11] WANG B, TONTONOV P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 452-463. DOI: 10.1038/s41574-018-0037-x.
- [12] MONROY-RAMIREZ HC, GALICIA-MORENO M, SANDOVAL-RODRIGUEZ A, et al. PPARs as metabolic sensors and therapeutic targets in liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8298. DOI: 10.3390/ijms22158298.
- [13] JIANG LY, ZHANG HJ, XIAO DS, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2148-2159. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.029.
- [14] JIANG XJ, STOCKWELL BR, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [15] LI FJ, LONG HZ, ZHOU ZW, et al. System Xc⁻/GSH/GPX4 axis: An important antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 910292. DOI: 10.3389/fphar.2022.910292.
- [16] BERSUKER K, HENDRICKS JM, LI ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.
- [17] LIU J, KUANG FM, KROEMER G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: Machinery and regulation[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.02.005.
- [18] XU CF, LIU ZL, XIAO JW. Ferroptosis: A double-edged sword in gastrointestinal disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12403. DOI: 10.3390/ijms222212403.
- [19] DING KY, LIU CB, LI L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: An essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(21): 2521-2537. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002533.
- [20] DOLL S, PRONETH B, TYURINA YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98. DOI: 10.1038/nchembio.2239.
- [21] THOMAS C, JALIL A, MAGNANI C, et al. LPCAT3 deficiency in hematopoietic cells alters cholesterol and phospholipid homeostasis and promotes atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 409-418. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.023.
- [22] YANG WS, KIM KJ, GASCHLER MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [23] POPE LE, DIXON SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1077-1087. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.05.003.
- [24] SUN DY, WANG LF, WU YF, et al. Lipid metabolism in ferroptosis: Mechanistic insights and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1545339. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1545339.
- [25] GENG F, GUO DL. SREBF1/SREBP-1 concurrently regulates lipid synthesis and lipophagy to maintain lipid homeostasis and tumor growth[J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1183-1185. DOI: 10.1080/15548627.2023.2275501.
- [26] BAI YS, MENG LJ, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.039.
- [27] MAGTANONG L, KO PJ, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432.e9. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.11.016.
- [28] YI JM, ZHU JJ, WU J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(49): 31189-31197. DOI: 10.1073/pnas.2017152117.
- [29] SUN Q, LIU DM, CUI WW, et al. Cholesterol mediated ferroptosis suppression reveals essential roles of Coenzyme Q and squalene[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 1108. DOI: 10.1038/s42003-023-05477-8.
- [30] WU AM, FENG B, YU J, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates iron overload-induced liver injury and fibrosis by inhibiting ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102131. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102131.
- [31] GAUTHERON J, GORES GJ, RODRIGUES CMP. Lytic cell death in metabolic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 394-408. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.001.
- [32] YU YY, JIANG L, WANG H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis[J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739. DOI: 10.1182/blood.2019002907.
- [33] ZHANG ZL, GUO M, LI YJ, et al. RNA-binding protein ZFP36/TPP

- protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(8): 1482-1505. DOI: 10.1080/15548627.2019.1687985.
- [34] ZHANG ZL, YAO Z, WANG L, et al. Activation of ferritinophagy is required for the RNA-binding protein ELAVL1/HuR to regulate ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2083-2103. DOI: 10.1080/15548627.2018.1503146.
- [35] SHEN M, LI YJ, WANG YQ, et al. N⁶-methyladenosine modification regulates ferroptosis through autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102151. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102151.
- [36] GUO M, ZHUANG YS, WU Y, et al. The cell fate regulator DACH1 modulates ferroptosis through affecting P53/SLC25A37 signaling in fibrotic disease[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(3): e0396. DOI: 10.1097/HJC9.0000000000000396.
- [37] CHO SS, YANG JH, LEE JH, et al. Ferroptosis contribute to hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 2): 620-637. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.011.
- [38] WANG Z, DU KL, JIN NK, et al. Macrophage in liver fibrosis: Identities and mechanisms[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110357. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110357.
- [39] YANG Y, WANG Y, GUO L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 355. DOI: 10.1038/s41419-022-04775-z.
- [40] YUAN SY, WEI C, LIU GF, et al. Sorafenib attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis via HIF-1 α /SLC7A11 pathway[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(1): e13158. DOI: 10.1111/cpr.13158.
- [41] ZENG FT, NIJIATI S, TANG LG, et al. Ferroptosis detection: From approaches to applications[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(35): e202300379. DOI: 10.1002/anie.202300379.
- [42] KITSUGI K, NORITAKE H, MATSUMOTO M, et al. Simvastatin inhibits hepatic stellate cells activation by regulating the ferroptosis signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166750. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166750.
- [43] LIN LF, LI XM, LI YF, et al. Ginsenoside Rb1 induces hepatic stellate cell ferroptosis to alleviate liver fibrosis via the BECN1/SLC7A11 axis[J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(5): 100902. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.11.009.
- [44] KONG ZY, LIU R, CHENG YR. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2043-2053. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.030.
- [45] YU T, LU XJ, LIANG Y, et al. Naringenin alleviates liver fibrosis by triggering autophagy-dependent ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28865. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28865.
- [46] YI JZ, WU SY, TAN SW, et al. Berberine alleviates liver fibrosis through inducing ferrous redox to activate ROS-mediated hepatic stellate cells ferroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 374. DOI: 10.1038/s41420-021-00768-7.
- [47] LIU LK, DU JH, FAN HQ, et al. Blueberry anthocyanins improve liver fibrosis by regulating NCOA4 ubiquitination through TRIM7 to affect ferroptosis of hepatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 326(4): G426-G437. DOI: 10.1152/ajpgi.00227.2023.
- [48] TUOHETAHUNTILA M, SPEE B, KRUITWAGEN HS, et al. Role of long-chain acyl-CoA synthetase 4 in formation of polyunsaturated lipid species in hepatic stellate cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(2): 220-230. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.12.003.
- [49] SHIMOMURA I, SHIMANO H, HORTON JD, et al. Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 838-845. DOI: 10.1172/JCI119247.
- [50] LEE EH, LEE JH, KIM DY, et al. Loss of SREBP-1c ameliorates iron-induced liver fibrosis by decreasing lipocalin-2[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 1001-1012. DOI: 10.1038/s12276-024-01213-2.
- [51] GENG F, ZHONG YG, SU HL, et al. SREBP-1 upregulates lipophagy to maintain cholesterol homeostasis in brain tumor cells[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(7): 112790. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112790.
- [52] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
- [53] SUN XF, OU ZH, CHEN RC, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184. DOI: 10.1002/hep.28251.
- [54] MINAMI JK, MORROW D, BAYLEY NA, et al. CDKN2A deletion remodels lipid metabolism to prime glioblastoma for ferroptosis[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(6): 1048-1060.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.05.001.

收稿日期: 2025-08-13; 录用日期: 2025-09-30

本文编辑: 林姣

引证本文: LI JG, LI FF, LIU ZN, et al. Role of ferroptosis in the progression and treatment of liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(6): 1426-1432.

李俊钢, 李丰帆, 刘珍妮, 等. 铁死亡在肝纤维化进展和治疗中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(6): 1426-1432.