

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260428

铁死亡在肝纤维化中的双刃剑作用

敖逸云^{1,2}, 吴安琪^{3,4}, 王正根^{2,3,5}

1 南华大学附属第七医院(湖南省荣军优抚医院)消化内科, 长沙 410000

2 南华大学附属第二医院消化内科, 湖南 衡阳 421001

3 南华大学附属第二医院消化道肿瘤基础与临床药理研究湖南省重点实验室, 湖南 衡阳 421001

4 南华大学附属第二医院临床研究中心, 湖南 衡阳 421001

5 南华大学附属第二医院消化系统疾病研究所, 湖南 衡阳 421001

通信作者: 王正根, wangzgghd@qq.com (ORCID: 0009-0003-4936-5449)

摘要: 铁死亡在肝纤维化中呈现明确的“双刃剑”作用,其效应严格取决于靶细胞类型。在肝细胞中,特定信号通路(如抑制谷胱甘肽过氧化物酶4)诱发的铁死亡是驱动肝损伤并启动纤维化的关键因素,死亡的肝细胞通过释放损伤相关分子模式激活肝星状细胞;相反,在活化的肝星状细胞中,铁死亡则成为促进肝纤维化逆转的治疗靶点,通过干预其独特的抗氧化防御机制可实现选择性清除。此外,铁死亡还通过调控巨噬细胞极化与细胞间通讯,影响肝纤维化微环境的动态平衡。基于上述机制,靶向铁死亡已成为一种极具前景的精准治疗策略,本文系统梳理相关研究进展,对其临床转化的核心挑战与发展方向进行了总结与展望。

关键词: 肝纤维化; 铁死亡; 肝星状细胞; 病理过程

基金项目: 湖南省卫生健康委基金(20201932); 湖南省重点实验室基金(2023TP1014)

Ferroptosis as a double-edged sword in liver fibrosis

AO Yiyun^{1,2}, WU Anqi^{3,4}, WANG Zhenggen^{2,3,5}

1. Department of Gastroenterology, The Seventh Affiliated Hospital of University of South China (Hunan Provincial Veterans Administration Hospital), Changsha 410000, China; 2. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Hunan Province Key Laboratory of Basic and Clinical Pharmacological Research on Gastrointestinal Tumors, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 4. Clinical Research Center, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 5. Institute of Digestive Diseases, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Corresponding author: WANG Zhenggen, wangzgghd@qq.com (ORCID: 0009-0003-4936-5449)

Abstract: Ferroptosis exhibits a clear “double-edged sword” effect in liver fibrosis, with its impact strictly dependent on the type of target cells. In hepatocytes, ferroptosis induced by specific signaling pathways (such as glutathione peroxidase 4 inhibition) is a key factor for driving hepatic injury and initiating fibrogenesis, and dying hepatocytes activate hepatic stellate cells by releasing damage-associated molecules; on the contrary, in activated hepatic stellate cells, ferroptosis becomes a therapeutic target for promoting liver fibrosis regression, and selective elimination can be achieved by disrupting their distinctive antioxidant defense mechanisms. Moreover, ferroptosis modulates the dynamic balance of the fibrotic liver microenvironment by regulating macrophage polarization and intercellular communication. Based on the above mechanisms, targeting ferroptosis has emerged as a promising strategy for precise treatment. This article summarizes related research advances and discusses the major challenges and future

directions for clinical translation.

Key words: Hepatic Fibrosis; Ferroptosis; Hepatic Stellate Cells; Pathologic Processes

Research funding: Health Research Project of Hunan Provincial Health Commission (20201932); The Foundation of Hunan Provincial Key Laboratory(2023TP1014)

肝纤维化是指在酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎及遗传性血色病等多种致病因素的持续作用下,细胞外基质过度沉积形成纤维瘢痕的一种病理生理过程^[1]。作为慢性肝脏疾病发展至肝硬化和肝癌的重要环节,肝纤维化在全球与我国均呈现显著的疾病负担。流行病学数据显示,中国普通成人中晚期肝纤维化($\geq F3$)的患病率达2.55%,而全球范围内晚期肝纤维化患病率约为3.3%,且两者均呈上升趋势^[2-3]。当前,针对肝病的病因控制已取得一定进展,但在直接逆转肝纤维化的治疗策略方面仍存在局限。

铁死亡是近些年提出的一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的新型程序性细胞死亡方式^[4]。研究表明,铁死亡在肝纤维化中呈现出复杂的“双刃剑”特性。一方面,肝细胞发生铁死亡可释放损伤信号,激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC),从而触发或加剧肝纤维化;另一方面,诱导已活化的HSC发生铁死亡,则可清除主要效应细胞,为肝纤维化逆转提供可能。这种矛盾提示,铁死亡对肝纤维化的最终影响可能高度依赖于其发生的细胞类型特异性。

因此,本文将系统梳理相关研究进展,重点聚焦铁死亡在肝细胞与HSC中的差异化调控机制,探讨靶向铁死亡以实现逆转肝纤维化的可能性,旨在为其临床转化提供新思路。

1 肝细胞铁死亡:肝纤维化的启动因素

1.1 肝细胞诱发铁死亡机制

肝细胞死亡是肝纤维化发生的重要始动环节^[5]。慢性肝损伤可通过破坏肝细胞内氨基酸、脂质和铁代谢稳态,诱发其死亡^[6],见图1。

1.1.1 氨基酸抗氧化系统失衡 谷胱甘肽(glutathione, GSH)是谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的必需辅因子。GPX4能将毒性磷脂过氧化物转变为无毒磷脂醇^[7-9]。通过抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白(核心亚基为SLC7A11)功能,限制胱氨酸摄取,从而阻断GSH的合成^[10-11]。GPX4活性的直接丧失或表达下调,则可使脂质过氧化物的清除能力消失或降低。

1.1.2 脂质过氧化物积聚 游离的多不饱和脂肪酸

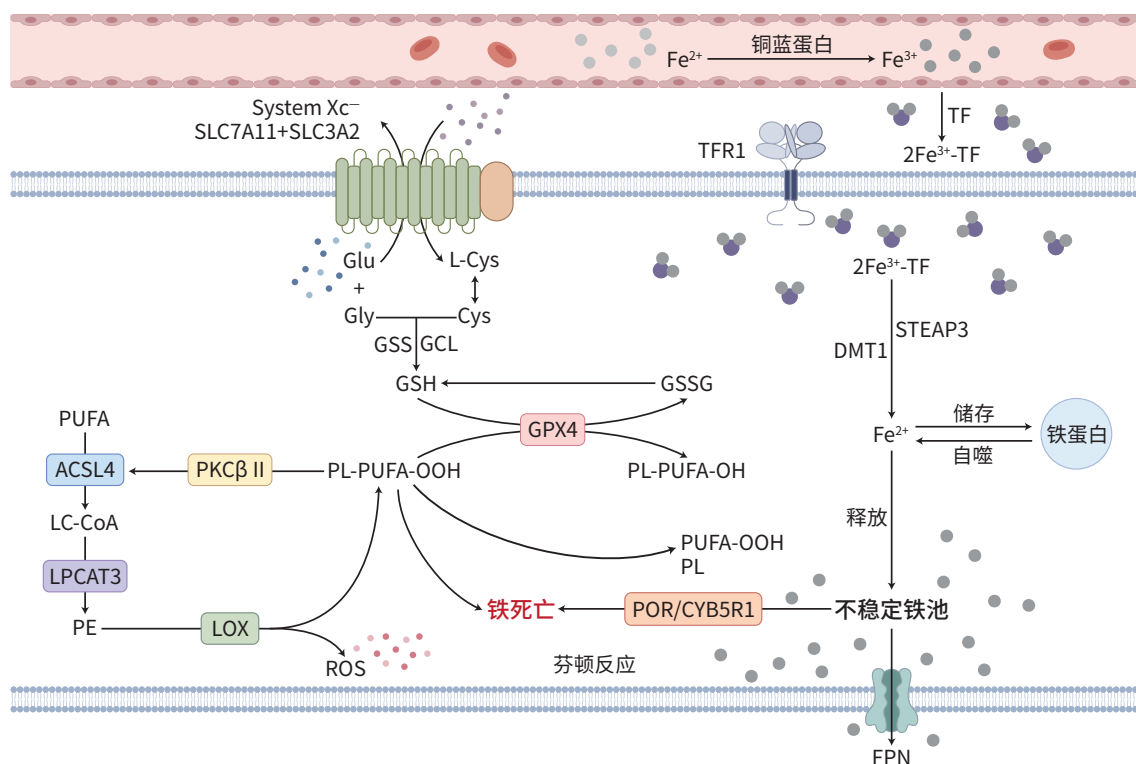
(polyunsaturated fatty acid, PUFA)是铁死亡脂质代谢的关键物质,但PUFA本身并非铁死亡的驱动因素。PUFA必须被酯化成膜磷脂,才能经氧化修饰而发挥促铁死亡的作用。而含有花生四烯酸(C20:4, arachidonic acid, AA)或肾上腺酸(C22:4, adrenic acid, AdA)的磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine, PE)是引起细胞铁死亡的关键磷脂分子。PE的生成及氧化依赖连续反应:长链脂酰辅酶A合成酶4(acly-coenzyme A synthetase long chain family member 4, ACSL4)激活PUFA形成长链脂酰辅酶A(coenzyme A, CoA),即激活AA和AdA形成AA-CoA和AdA-CoA,经溶血卵磷脂酰基转移酶3酯化形成PE,最后经脂氧合酶(如花生四烯酸15-脂氧合酶)氧化生成脂质过氧化物。

1.1.3 铁代谢紊乱 过量游离铁(Fe^{2+})通过芬顿反应将脂质过氧化物催化产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),直接攻击肝细胞膜上富含的PUFA,驱动脂质链式反应,进一步加重氧化损伤。此过程中,转铁蛋白受体1表达上调,以及转铁蛋白、铁还原酶、二价金属离子转运蛋白1和铁泵蛋白功能障碍,均可导致细胞内不稳定铁池的扩张^[12-14]。例如,杀虫剂吡虫啉通过激活核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白降解,释放 Fe^{2+} ,从而促进肝细胞铁死亡;而小檗碱纳米粒可通过抑制该通路减轻肝细胞损伤^[15]。此外, Fe^{2+} 作为辅因子可激活脂氧合酶、细胞色素P450氧化还原酶和细胞色素b5还原酶等含铁金属酶,通过酶促反应持续生成 H_2O_2 ,进一步放大氧化应激效应。

1.2 肝细胞死亡向HSC活化的信号传递

死亡肝细胞并非被动消失,而是主动释放一系列“损伤信号”,启动肝纤维化的级联反应^[1]。

1.2.1 损伤相关分子模式的释放 高迁移率族蛋白B1、三磷酸腺苷等损伤相关分子模式被释放至细胞外,作为“危险信号”被巨噬细胞(主要为肝巨噬细胞)及HSC的模式识别受体识别。该过程可直接诱导巨噬细胞向促炎M1型极化,并大量分泌转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子等核心促纤维化细胞因子,形成强烈的促活化微环境。



注: System Xc⁻, 胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白; Glu, 谷氨酸; L-Cys, 胱氨酸; Gly, 甘氨酸; Cys, 半胱氨酸; GCL, γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶; GSS, 谷胱甘肽合成酶; GSH, 谷胱甘肽; GSSG, 氧化型谷胱甘肽; GPX4, 谷胱甘肽过氧化物酶4; PL-PUFA-OOH, 磷脂过氧化物; PL-PUFA-OH, 磷脂醇; PUFA-OOH, 多不饱和脂肪酸过氧化物; PL, 磷脂; PUFA, 多不饱和脂肪酸; ACSL4, 长链脂酰辅酶A合成酶4; LC-CoA, 长链脂酰辅酶A; LPCAT3, 溶血卵磷脂酰基转移酶3; PE, 磷脂酰乙醇胺; LOX, 脂氧合酶; ROS, 活性氧; T, 转铁蛋白; TFR1, 转铁蛋白受体1; STEAP3, 转铁还原酶; DMT1, 二价金属离子转运蛋白1; FPN, 铁泵蛋白; POR, 细胞色素P450氧化还原酶; CYB5R1, 细胞色素b5还原酶1。

Figure 1 Mechanism of ferroptosis induction in hepatocytes

1.2.2 直接活化信号的传递 死亡肝细胞释放的 Fe^{2+} 、脂质过氧化物(如4-羟基壬烯醛)等物质可直接扩散至邻近的HSC。这些物质不仅能直接诱导HSC的氧化应激,还可作为信号分子激活HSC内的促纤维化信号通路(如TGF- β /Smad通路),推动其从静息状态向活化的肌成纤维样HSC(myofibroblastic hepatic stellate cell, MF-HSC)转化。此外,Cho等^[16]的研究发现,低浓度铁死亡诱导剂在引起部分HSC死亡的同时,可通过启动激活蛋白1通路上调存活细胞的纤维化标志物(如纤溶酶原激活物抑制因子1)表达,提示亚致死性的铁死亡应激本身可能参与HSC活化。这表明铁死亡应激本身可作为独立于肝细胞的信号来源直接驱动HSC向促纤维化表型转化。

1.2.3 炎症微环境的放大效应 铁死亡引发的局部炎症反应可募集更多免疫细胞,持续产生炎症介质,与上述信号形成正反馈调节,不断强化并维持 HSC 活化状态。

铁死亡是介导肝细胞死亡的重要机制之一^[17]。因此,抑制肝细胞铁死亡可被视为从源头拦截肝纤维化启动的潜在策略。例如,新型铁螯合剂 FerroTerminator1 通过同时螯合过量铁离子并有效抑制 c-Myc-ACSL4 信号轴(c-Myc 为参与脂质代谢调控的关键转录因子),在多种饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型中展现出逆转肝损伤与肝纤维化的显著疗效,有望成为靶向肝细胞铁死亡的潜在治疗药物^[18]。

1.3 不同病因下肝细胞铁死亡的特异性机制 肝细胞铁死亡的具体调控机制在不同病因背景下呈现显著差异。(1)酒精性肝病:酒精能够干扰甲硫氨酸代谢及转硫途径,导致GSH耗竭和GPX4失活^[19]。此外,酒精可扰乱铁代谢平衡(转铁蛋白受体1表达上调、铁泵蛋白功能障碍),增加肝细胞对铁的摄取,形成“铁过载-氧化应激”的正反馈循环^[20]。(2)非酒精性脂肪性肝病:肝细胞内铁缺乏促使其自身脂质合成增加;同时,肝细胞分泌大量含铁的细胞外囊泡,这些囊泡可逃避功能受损的肝

巨噬细胞的清除,被HSC摄取后导致HSC内铁过载,进而通过芬顿反应产生ROS,直接驱动HSC的纤维化活化^[21]。(3)病毒性肝炎:乙型肝炎病毒感染的肝细胞分泌的外泌体中微RNA-222表达显著上调,其可被HSC摄取,通过靶向抑制转铁蛋白受体的表达,从而抑制HSC的铁死亡^[22]。(4)遗传性血色病:稳态铁调节基因等基因突变导致铁调素合成减少或铁转运蛋白抵抗,引起肠道铁吸收过度,造成肝内进行性铁过载。过量 Fe^{2+} 通过芬顿反应催化ROS生成,诱发肝细胞脂质过氧化累积,进而触发铁死亡^[23]。

2 HSC铁死亡

2.1 活化HSC抵抗铁死亡机制

活化的HSC为适应促氧化与纤维化微环境,构建了多层次、协同作用的抗铁死亡防御网络,进一步推动肝纤维化的发生发展。

2.1.1 氨基酸抗氧化系统持续活化 在活化的HSC中,高表达的FRMD6反义链长非编码RNA1通过吸附并抑制微RNA-491-5p,解除其对下游靶点泛素特异性蛋白酶13的负向调控,从而上调SLC7A11与GPX4的表达,强化细胞对胱氨酸的摄取、GSH的合成以及脂质过氧化物的清除能力,显著增强HSC抵抗铁死亡的能力^[24]。此外,肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源蛋白G在人和小鼠肝纤维化中表达上调,可通过结合肌球蛋白重链9并转录激活脂质运载蛋白2,抑制HSC的铁死亡^[25]。

2.1.2 代谢重编程支持抗氧化防御 牛磺酸上调基因1在活化HSC中高表达,可通过上调丙酮酸脱氢酶激酶4驱动糖酵解代谢重编程,增强瓦博格效应。这一代谢转变可促进还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸等还原性中间产物的生成,同时减少线粒体呼吸链依赖的ROS产生,从代谢层面系统提升了HSC的抗氧化能力,从而有效抑制铁死亡,促进其活化并加速肝纤维化进程^[26]。

2.1.3 表观遗传调控加固防御屏障 DNA甲基转移酶3 β 介导的ACSL4启动子高甲基化,可有效抑制ACSL4的转录表达,从而显著提高HSC发生铁死亡的阈值^[27]。

2.2 靶向诱导HSC铁死亡的策略

当前逆转肝纤维化的策略聚焦于选择性破坏HSC的铁死亡抵抗机制,诱导其发生铁死亡,主要干预环节如下。

2.2.1 直接靶向抗氧化系统 (1)阻断胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白:三联基序26基因通过泛素化降解

SLC7A11,诱导HSC铁死亡^[28];骨髓间充质干细胞来源的微RNA-144-3p可靶向抑制SLC7A11,也能实现类似效应^[29]。值得注意的是,抗纤维化药物氟非尼酮已于2016年获国家一类新药II期临床试验批准,能够通过抑制缺氧诱导因子-1 α /SLC7A11通路,诱导HSC铁死亡,从而缓解肝纤维化^[30]。(2)减少GSH:激活转录因子4介导的内质网应激可下调丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运载体2依赖的谷氨酰胺摄取,减少GSH合成,促进HSC铁死亡^[31]。(3)抑制GPX4:使用青蒿琥酯(通过Rho相关卷曲螺旋激酶1-激活转录因子3轴)、槲皮素(通过膜相关E3泛素连接酶家族成员8介导的泛素化降解)或辛伐他汀(抑制甲羟戊酸途径),均可降低GPX4活性或表达水平^[32-34]。在乙型肝炎病毒感染相关的肝纤维化进程中,转录调节因子PR结构域锌指蛋白1表达下调与GPX4表达上调相关,提示PR结构域锌指蛋白1-GPX4轴是调控HSC活化与存活的关键节点^[35]。

2.2.2 调控脂质过氧化与铁代谢 (1)增强脂质过氧化敏感性:二氢丹参素I通过靶向转录因子早期生长反应蛋白1,下调DNA甲基转移酶1的表达,促进花生四烯酸15-脂氧合酶的去甲基化及表达上调,增强细胞对脂质过氧化的敏感性,从而促进HSC铁死亡^[36]。小檗碱能够强效结合并作用于PE结合蛋白1,其本身虽不单独诱导铁死亡,但与索拉非尼联用时可通过该靶点显著增强脂质过氧化,从而协同促进HSC铁死亡,显示出协同增效的潜力^[37]。(2)增加不稳定铁池:青蒿素衍生物通过含DHHC基序的棕榈酰基转移酶12介导的Becn1(BECN1)S-棕榈酰化,激活铁蛋白自噬,进而上调NCOA4表达,而蓝莓花青素则通过抑制E3泛素连接酶三元基序家族蛋白7,减少NCOA4的泛素化降解,从而稳定其蛋白水平,两者均可导致细胞内 Fe^{2+} 水平升高,触发HSC铁死亡^[38-39]。

2.2.3 干预表观遗传 m^6A RNA甲基化修饰是调控HSC铁死亡的关键表观遗传机制。具体而言,在二氢青蒿素诱导下,HSC内 m^6A 总体修饰水平因甲基转移酶4上调和去甲基化酶脂肪组织特异性双加氧酶下调而显著升高。该修饰通过阅读蛋白YTH结构域家族蛋白1识别并结合自噬关键基因BECN1 mRNA上的 m^6A 位点,从而增强BECN1 mRNA的稳定性,促进其翻译及自噬激活,最终驱动HSC铁死亡的发生^[40]。动物模型研究证实,特异性抑制HSC的 m^6A 修饰或自噬可阻断药物诱导的铁死亡及抗肝纤维化效果。临床回顾分析也提示,索拉非尼治疗可在晚期肝癌患者的HSC中上调 m^6A 修饰、

激活自噬并诱导铁死亡^[41]。因此,靶向m⁶A修饰依赖的铁死亡通路有望成为肝纤维化治疗的潜在新策略。

目前,尚无获批用于肝纤维化的靶向药物,相关研究主要集中于现有药物的新适应证探索,包括西药索拉非尼、氟非尼酮、辛伐他汀,以及中药青蒿琥酯、槲皮素和小檗碱等。动物模型研究证实,上述药物均可通过调控铁死亡减轻肝纤维化。值得注意的是,FerroTerminator1作为新型铁螯合剂,是专门针对铁死亡机制开发的候选新药,目前已完成临床前研究,有望进入临床试验。

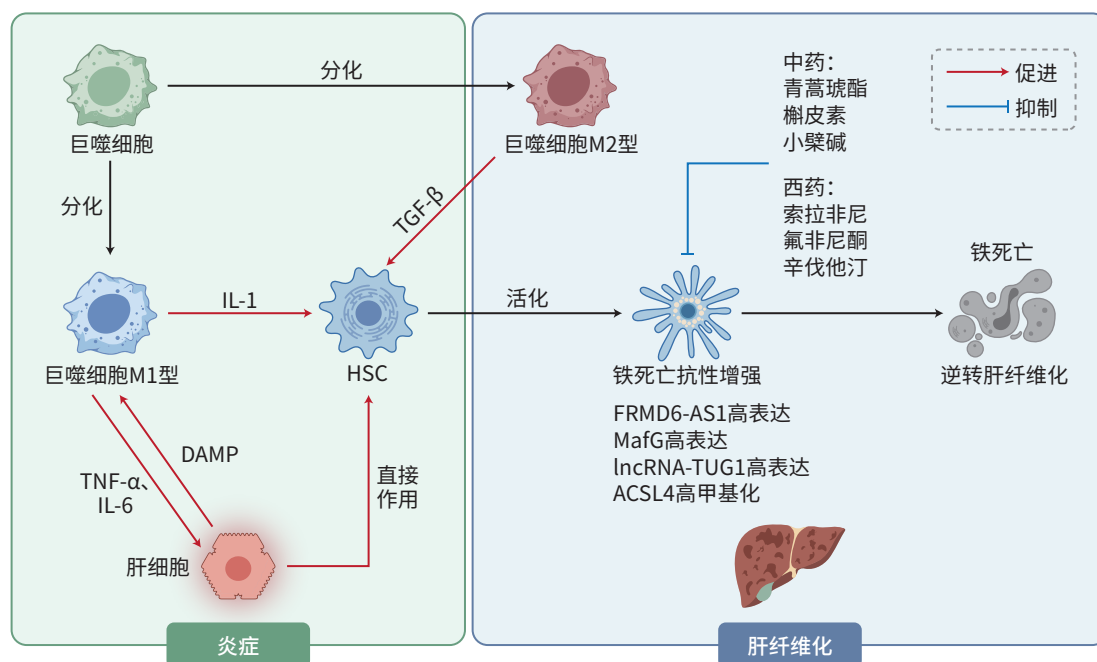
3 细胞交互与微环境调控

肝脏细胞在共同的病理微环境中,通过系统性调控肝脏的氧化还原稳态,可实现对不同细胞的协同干预,从而逆转肝纤维化进程,这是实现临床转化的重要挑战(图2)。其中,作为纤维化核心效应细胞的HSC是关键干预靶点。值得注意的是,HSC的功能状态差异决定了截然不同的干预敏感性。例如,Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)的活性可决定HSC是维持MF-HSC状态,还是转变为衰老状态。高YAP活性的MF-HSC对铁死亡敏感但抵抗凋亡,而低YAP活性的衰老HSC则对凋亡敏感但抵抗铁死亡^[42]。该发现提示,YAP

是调控HSC纤维化活性和细胞死亡敏感性的关键分子,通过选择性抑制YAP诱导HSC衰老,可以安全有效地减轻肝纤维化。

然而,纤维化的发生发展不仅涉及HSC自身的调控。在慢性损伤前期,肝细胞铁死亡释放的损伤信号可驱动巨噬细胞向促炎M1型极化,其分泌的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6等炎症因子可加剧肝细胞铁死亡,形成恶性循环^[43]。人脐带间充质干细胞可通过微RNA-455-3p/PLAU轴抑制肝细胞铁死亡,减轻巨噬细胞M1型极化,从而延缓肝纤维化进程^[44]。在慢性损伤后期,巨噬细胞极化为促纤维化M2型,通过分泌TGF- β 等因子直接激活HSC,从而驱动纤维化进程。同时,巨噬细胞通过CD36受体过度摄取HSC来源的脂质,导致自身脂质过载与铁死亡,进而造成其抗原提呈功能缺陷,从而削弱CD8⁺T细胞的抗纤维化免疫监视功能,进一步加重肝纤维化^[45]。

基于上述细胞交互的复杂性,理想的治疗策略须具备系统性的调控能力。例如,地龙水提取物通过激活肝激酶B1-腺苷酸活化蛋白激酶-糖原合成酶激酶3 β -核因子E2相关因子2通路,系统性增强肝脏的整体抗氧化防御能力。一方面抑制肝细胞的凋亡与铁死亡,另一方面阻



注:HSC,肝星状细胞;DAMP,损伤相关分子模式;TNF- α ,肿瘤坏死因子 α ;IL-1,白细胞介素1;IL-6,白细胞介素6;TGF- β ,转化生长因子 β ;FRMD6-AS1,FRMD6反义链长非编码RNA1;MafG,肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源蛋白G;lncRNA-TUG1,牛磺酸上调基因1;ACSL4,长链脂酰辅酶A合成酶4。

图2 铁死亡在肝纤维化发生与发展中的细胞特异性调控网络

Figure 2 Cell-type-specific regulatory network of ferroptosis in the initiation and progression of liver fibrosis

遏HSC的病理性活化^[46]。此外,更具细胞选择性的策略亦展现出应用前景,一种无毒、有效的芳烃受体激动剂米伏替酯可通过激活芳香烃受体,上调多药耐药相关蛋白1的表达,促进GSH的外排,从而降低HSC的抗氧化能力,诱导HSC发生铁死亡。由于正常肝细胞不表达多药耐药相关蛋白1,米伏替酯对正常肝细胞的GSH水平和铁死亡无显著影响^[47]。

上述研究共同提示,通过深入理解细胞状态异质性与网络互作,设计时序精准、靶向明确的协同干预,可能是一种更为高效的抗纤维化新策略。

4 总结与展望

铁死亡在肝纤维化进程中呈现出细胞类型依赖性的双重作用。肝细胞铁死亡是纤维化发生的重要启动因素,而诱导活化的HSC铁死亡则是逆转纤维化的潜在关键机制。铁死亡的发生机制较为复杂,其敏感性涉及多种因素调控。靶向铁死亡为肝纤维化治疗提供了新方向,但仍面临多重挑战:(1)细胞选择性难题:如何设计能够选择性诱导HSC铁死亡、同时避免损伤肝细胞的药物;(2)阶段特异性问题:肝纤维化不同阶段(进展期vs逆转期)中铁死亡的主导作用可能存在差异,需根据病理进程动态调整干预策略;(3)生物标志物缺失:缺乏临床广泛应用的、标准化的无创铁死亡动态监测指标。未来研究需开发基于HSC特异性标志物的靶向递送系统,探索与现有抗纤维化药物的联合方案,并推动相关生物标志物的临床转化。此外,铁死亡在各类肝脏疾病中的作用机制也存在差异,实现以铁死亡为靶点的抗肝脏疾病纤维化治疗,仍需要更深入的机制研究。尽管在选择性、监测手段等方面仍面临诸多挑战,但随着对细胞特异性机制的深入解析,靶向铁死亡有望为肝纤维化的逆转提供突破性治疗策略。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 敖逸云负责资料分析,撰写论文;吴安琪参与查阅文献,修改论文;王正根负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646. DOI: 10.1038/s41575-023-00807-x.
- [2] LIU SH, WAN H, YANG L, et al. High prevalence of steatotic liver disease and fibrosis in the general population: A large prospective study in China[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): e23-e25. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.026.
- [3] ZAMANI M, ALIZADEH-TABARI S, AJMERA V, et al. Global prevalence of advanced liver fibrosis and cirrhosis in the general population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23(7): 1123-1134. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.08.020.
- [4] 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.
- [5] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166. DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7.
- [6] PAN Q, LUO Y, XIA Q, et al. Ferroptosis and liver fibrosis[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(15): 3361-3366. DOI: 10.7150/ijms.62903.
- [7] YANG ZW, HAN TX, YANG RB, et al. Dicoumarol sensitizes hepatocellular carcinoma cells to ferroptosis induced by imidazole ketone erastin[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1531874. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1531874.
- [8] FANG YY, TAN QY, ZHOU HH, et al. Discovery and optimization of 2-(trifluoromethyl) benzimidazole derivatives as novel ferroptosis inducers in vitro and in vivo[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 245(Pt 1): 114905. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114905.
- [9] TIAN RL, WANG TX, HUANG ZX, et al. Temsirolimus inhibits FSP1 enzyme activity to induce ferroptosis and restrain liver cancer progression[J]. *J Mol Cell Biol*, 2025, 16(8): mjae036. DOI: 10.1093/jmcb/mjae036.
- [10] SHEN J, XIE EJ, SHEN SY, et al. Essentiality of SLC7A11-mediated nonessential amino acids in MASLD[J]. *Sci Bull*, 2024, 69(23): 3700-3716. DOI: 10.1016/j.scib.2024.09.019.
- [11] KE Y, LIANG CC, JI WJ, et al. Hsa-miR-30a-5p regulates SLC7A11 to promote ferroptosis in metabolic associated fatty liver disease[J/CD]. *Chin J Liver Dis Electron Version*, 2025, 17(2): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.02.008.
柯月, 梁灿灿, 纪文静, 等. 代谢相关脂肪性肝病中 hsa-miR-30a-5p 调控 SLC7A11 促进铁死亡[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025, 17(2): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.02.008.
- [12] HU HF, WEI GJ, LAN H, et al. Oxidative stress and iron homeostasis imbalance mediate AlCl₃-induced liver damage in mice[J]. *J Environ Sci*, 2026, 160: 581-590. DOI: 10.1016/j.jes.2025.04.055.
- [13] MA CH, HAN L, ZHAO WX, et al. Targeting AhR suppresses hepatocyte ferroptosis in MASH by regulating the Pten/Akt/β catenin axis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 232: 116711. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116711.
- [14] GAO DX, WU YT, ZHAN Y, et al. Chronic hypoxia drives the occurrence of ferroptosis in liver of fat greening (Hexagrammos otakii) by activating HIF-1α and promoting iron production[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117135. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.117135.
- [15] FARAG AA, KAMAL M, YOUSSEF HS, et al. The neonicotinoid Imidacloprid provokes Ferritinophagy/Ferroptosis Axis disruption in rats' liver: The attenuation impact of Berberine chloride-loaded nanoliposomes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2026, 506: 117622. DOI: 10.1016/j.taap.2025.117622.
- [16] 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.
- [17] CUI SJ, GHAI A, DENG YQ, et al. Identification of hyperoxidized PRDX3 as a ferroptosis marker reveals ferroptotic damage in chronic liver diseases[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(21): 3931-3939. e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.09.025.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] LI YJ, QIN MC, ZHONG WC, et al. RAGE promotes dysregulation of iron and lipid metabolism in alcoholic liver disease[J]. *Redox Biol*, 2023, 59: 102559. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102559.
- [21] 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.
- [22] ZHANG QD, QU Y, ZHANG QQ, et al. Exosomes derived from hepatitis B virus-infected hepatocytes promote liver fibrosis via miR-222/TFRC axis[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(2): 467-481. DOI: 10.1007/s10565-021-09684-z.
- [23] TESCHKE R. Hemochromatosis: Ferroptosis, ROS, gut microbiome, and clinical challenges with alcohol as confounding variable[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2668. DOI: 10.3390/ijms25052668.
- [24] LI ZQ, ZOU WL, JIN XR, et al. LncRNA FRMD6-AS1/miR-491-5p/USP13 pathway attenuated ferroptosis and contributed to liver fibrosis[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(6): 3760-3771. DOI: 10.1002/tox.24220.
- [25] DENG YL, LU LQ, ZHU DD, et al. MafG/MYH9-LCN2 axis promotes liver fibrosis through inhibiting ferroptosis of hepatic stellate cells[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(9): 1127-1139. DOI: 10.1038/s41418-024-01322-5.
- [26] ZHANG XT, ZHAO LY, YING KL, et al. TUG1 protects against ferroptosis of hepatic stellate cells by upregulating PDK4-mediated glycolysis[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 383: 110673. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110673.
- [27] HU YH, LANG ZC, LI XM, et al. Ginsenoside Rg3 promotes hepatic stellate cell ferroptosis by epigenetically regulating ACSL4 to suppress liver fibrosis progression[J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155289. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155289.
- [28] ZHU YM, ZHANG CH, HUANG MZ, et al. TRIM26 induces ferroptosis to inhibit hepatic stellate cell activation and mitigate liver fibrosis through mediating SLC7A11 ubiquitination[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 644901. DOI: 10.3389/fcell.2021.644901.
- [29] HAO YQ, WANG R, ZHOU Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-originated exosomes suppress activation of hepatic stellate cells through the miR-144-3p/SLC7A11 axis[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2024, 10(3): 197-210. DOI: 10.5114/ceh.2024.142898.
- [30] YI YR, TAN XL, ZHU F, et al. AKF-PD alleviated liver fibrosis by inducing hepatic stellate cell ferroptosis via the HIF-1 α /SLC7A11 pathway[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 31(1): 67. DOI: 10.1186/s40001-025-03643-8.
- [31] YING HY, WANG YX, ZHU DD, et al. Title: Resveratrol ameliorates liver fibrosis by inhibiting ATF4 to regulate glutamine metabolism in hepatic stellate cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2025, 48(11-12): 1420-1440. DOI: 10.1007/s12272-025-01586-6.
- [32] WANG YQ, LI YJ, QIU YL, et al. Artesunate induces ferroptosis in hepatic stellate cells and alleviates liver fibrosis via the ROCK1/ATF3 axis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(1): 36-51. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00162.
- [33] QIU YP, LI SP, JIANG MZ, et al. Quercetagenin alleviates liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease by promoting ferroptosis of hepatic stellate cells through GPX4 ubiquitination[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 89. DOI: 10.1186/s13020-025-01109-x.
- [34] 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.bbdis.2023.166750.
- [35] WU WJ, KE WH, SHI WP, et al. PR/SET domain 1 targeting glutathione peroxidase 4 regulates chronic hepatitis B liver fibrosis through ferroptosis[J]. *Cytojournal*, 2024, 21: 78. DOI: 10.25259/Cytojournal_123_2024.
- [36] SHEN NZ, LI MY, FANG BB, et al. ALOX15-Driven Ferroptosis: The key target in Dihydroanthranone I's epigenetic Battle in hepatic stellate cells against liver fibrosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146: 113827. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113827.
- [37] XIE ZP, ZHOU Y, LIN M, et al. Binding of berberine to PEBP1 synergizes with sorafenib to induce the ferroptosis of hepatic stellate cells[J]. *Amino Acids*, 2023, 55(12): 1867-1878. DOI: 10.1007/s00726-023-03345-7.
- [38] LI MR, SUN YQ, WEI YY, et al. Artemether relieves liver fibrosis by triggering ferroptosis in hepatic stellate cells via DHHC12-mediated S-palmitoylation of the BECN1 protein[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 231: 120-135. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.02.031.
- [39] 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.
- [40] SHEN M, GUO M, LI YJ, et al. M⁶A methylation is required for dihydroartemisinin to alleviate liver fibrosis by inducing ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182: 246-259. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.028.
- [41] 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.
- [42] DU K, MAESO-DÍAZ R, OH SH, et al. Targeting YAP-mediated HSC death susceptibility and senescence for treatment of liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 1998-2015. DOI: 10.1097/HEP.000000000000326.
- [43] YANG HD, CHENG H, DAI RR, et al. Macrophage polarization in tissue fibrosis[J]. *Peer J*, 2023, 11: e16092. DOI: 10.7717/peerj.16092.
- [44] ZHANG Y, DOU J, DAI SP, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate liver fibrosis by inhibiting hepatocyte ferroptosis and macrophage polarization via the miR-455-3p/PLAU axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 412. DOI: 10.1186/s13287-025-04526-9.
- [45] LI LY, FANG YL, ZHANG JT, et al. Myeloid CD36 deficiency alleviates hepatic fibrosis by promoting adaptive immunity of macrophages[J]. *Hepatology*, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001646. [Online ahead of print]
- [46] ZHANG TT, WANG C, SONG AN, et al. Water extract of earthworms mitigates mouse liver fibrosis by potentiating hepatic LKB1/Nrf2 axis to inhibit HSC activation and hepatocyte death[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117495. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117495.
- [47] LIU SH. Aryl hydrocarbon receptor alleviates hepatic fibrosis by inducing hepatic stellate cell ferroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(23): e70278. DOI: 10.1111/jcmm.70278.

收稿日期: 2026-01-07;录用日期: 2026-03-03

本文编辑: 刘晓红

引证本文: AO YY, WU AQ, WANG ZG. Ferroptosis as a double-edged sword in liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(4): 965-971.

敖逸云, 吴安琪, 王正根. 铁死亡在肝纤维化中的双刃剑作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(4): 965-971.