

铁死亡与非酒精性脂肪性肝病^{*}

唐倩 综述 刘琳 审校

(川北医学院附属医院内分泌科, 四川 南充 637000)

【摘要】 铁死亡是一种不同于其他细胞死亡模式的程序性死亡方式, 它的发生机制主要是因为脂质过氧化和铁失衡。现有研究已证实铁死亡与肿瘤、糖尿病、肾病等多种疾病的发生发展有关。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)最近被重新定义并重新分类为代谢功能障碍相关脂肪性肝病, 其发病率越来越高, 但是其发病机制尚不完全清楚。目前研究发现铁死亡通过谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)途径、铁超载和脂质过氧化、核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)激活、炎症等途径作用于肝脏, 最终导致 NAFLD 的发生发展。本文回顾了铁死亡的特征以及铁死亡的发生机制, 总结了铁死亡在 NAFLD 发病机制中的最新进展。目前已有部分研究提出采用铁死亡抑制剂治疗铁过载相关疾病, 未来可能会有更多的研究探索铁死亡抑制剂对于 NAFLD 不同阶段的治疗作用。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 铁死亡; 代谢综合征; 致病机制

【中图分类号】 R575.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 11. 029

Ferroptosis and Non-alcoholic fatty liver disease

TANG Qian reviewing LIU Lin checking

(Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Ferroptosis is a programmed cell death that is different from other cell death modes, and its mechanism is mainly due to lipid peroxidation and iron imbalance. Existing studies have confirmed that ferroptosis is related to the occurrence and development of various diseases such as cancer, diabetes, kidney disease and so on. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has recently been redefined and reclassified as metabolic dysfunction associated fatty liver disease, and its incidence is increasing, but its pathogenesis is not fully understood. Current studies have found that ferroptosis acts on the liver through GPX4 pathway, iron overload and lipid peroxidation, Nrf2 activation, inflammation and other pathways, eventually leading to the occurrence and development of NAFLD. This article reviews the characteristics and mechanisms of ferroptosis, and summarizes the latest progress of ferroptosis in the pathogenesis of NAFLD. At present, some studies have proposed the use of ferroptosis inhibitors for the treatment of iron overloading related diseases. In the future, more studies may explore the role of ferroptosis inhibitors in the treatment of different stages of NAFLD.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Ferroptosis; Metabolic syndrome; Pathogenesis

2012 年, Dixon 等^[1]首次提出了铁死亡的概念, 铁死亡是一种铁依赖性、非凋亡的细胞死亡模式, 由非酶促(芬顿反应)和酶促机制引发的脂质过氧化作用触发。铁死亡不同于其他细胞死亡模式, 在形态上主要表现为线粒体明显收缩, 膜密度增加, 线粒体嵴减少或消失^[2-3]。研究表明, 铁死亡在糖尿病、肿瘤、神经系统、自身免疫相关疾病、肝病等的发生、发展中起

着重要的调控作用^[4-5]。非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是最常见的肝脏疾病之一^[6], 被定义为在没有过度饮酒和其他继发性肝脂肪变性原因(如肥胖、高脂血症、2 型糖尿病和其他代谢综合征)的情况下, 肝细胞脂肪堆积超过 5%。2020 年, 该领域专家将 NAFLD 重新定义为代谢功能障碍相关脂肪肝病^[7-9]。NAFLD 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、相关性肝硬化和肝癌等一系列病变, 它的基本特点是肝细胞内弥漫性脂质囤积^[10-12]。该疾病现已成为影响人类健康的一项重要公共健康问题, 因此加强对该疾病发病机制的相关研究, 对该病的治疗及改善患者生存质量均具有重要的作用和意义。近年来, 许多研究发现铁死亡对 NAFLD 的发生、发展起到了

基金项目:南充市科技项目市校科技战略合作专项(22SXQT0162); 川北医学院科研发展计划项目(CBY23-QNA40)

引用本文:唐倩, 刘琳. 铁死亡与非酒精性脂肪性肝病 [J]. 西部医学, 2024, 36(11):1711-1716. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 11. 029

重要作用。本综述总结了铁死亡的发病机制及其在 NAFLD 发病机制中的作用。

1 铁死亡机制

在整个生命过程中,细胞死亡是不可避免的重要环节,标志着细胞生命的终结。铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡形式的受调节细胞死亡。铁死亡的特点是胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白的表达、铁超载、脂质过氧化物的产生和活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的积累,产生细胞内氧化应激,最终导致细胞死亡^[13]。其形态学、生化和分子特征不同于其他形式的细胞死亡(如细胞凋亡、坏死、自噬)^[14]。

1.1 脂质过氧化 脂质过氧化是铁死亡发生的必要条件,是通过芬顿反应来实现的。细胞膜中含大量的多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid, PUFA),当氧自由基、过氧自由基和羟基自由基攻击 PUFA 的亚二烯丙基,就会导致脂氧化物和过氧化物的蓄积,这些产物对细胞膜上的脂质造成不可逆的破坏,细胞膜结构功能就会发生改变^[15-16],最终导致铁死亡。最近的研究结果表明铁死亡途径可能涉及多种 PUFA^[17],其中花生四烯酸(Arachidonic, AA)或其衍生物磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine, PEs)是诱导细胞铁死亡的关键物质,当经过铁死亡诱导剂诱导后,细胞内 AA 和 PEs 的含量明显降低^[18]。脂肪酸去饱和酶 2 和乙酰辅酶 A 羧化酶可以抵抗谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)抑制剂诱导的脂质过氧化和铁死亡^[19-20]。最近研究发现了两种脂质代谢调节剂-溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(Lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)和酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4),它们通过细胞膜中氧化磷脂的积累来促进铁死亡^[21]。目前已知的铁死亡抑制剂,例如 ferrostatin-1, Liproxstatin-1 和脂氧合酶抑制剂(如维生素 E、黄酮类化合物)均是通过清除脂质过氧化物而抑制铁死亡。脂质过氧化的主要初级产物包括丙二醛(Malondialdehyde, MDA)和 4-羟壬醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)被广泛用作铁死亡标记物,但它们在铁死亡诱导中的作用仍需要进一步研究。

1.2 铁失衡 肝脏作为储存铁和合成铁调素的主要器官,是维持铁稳态的基石。铁是人体必须的微量元素,循环中的铁以三价铁(Fe^{3+})形式存在。转铁蛋白(Transferrin, TF)摄取 Fe^{3+} ,与靶细胞上的转铁蛋白受体(Transferrin receptor, TFR)结合,将 Fe^{3+} 转运到细胞中,进入细胞质和线粒体基质变成具有氧化还原活性的二价铁(Fe^{2+}),形成一个不稳定铁池。当细胞铁充足时,为了限制铁的过度积累,TF 结合的铁会减少。在铁超载的情况下,金属转运蛋白介导过量的铁形成具有氧化还原活性的非转铁蛋白结合铁(Nontransferrin bound iron, NTBI)。细胞内过多的铁通常储存在铁蛋白中。核受体共激活因子 4(Nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)与铁蛋白结合,将其输送至自溶酶体,从而释放游离铁。游离铁通过芬顿反应参与 ROS 的生成,进而与脂质发生过氧化反应,从而诱导细胞铁死亡。铁稳态受损是各种疾病发生铁死亡的因素之一。最近的研究表明 TF 及其细胞表面 TFR1 是铁死亡的关键调节因子^[22]。CDGSH 铁硫结构域 1(CDGSH iron sulfur domain 1,

CISD1)可以通过改变线粒体中铁的积累来抑制铁死亡^[23]。研究显示铁螯合剂和铁补充剂均可导致铁过载,然后引发铁死亡^[1]。NCOA4 介导的铁蛋白自噬是自噬的一种特殊形式,已被证明可通过降解铁蛋白和诱导铁过载来诱导铁死亡^[24]。细胞聚(rC)结合蛋白 1(PolyrC-binding protein 1, PCBP1)的铁伴侣活性是防止铁诱导的毒性和预防铁死亡所必需的^[25]。Liu 等^[26]发现跨膜蛋白 164(Transmembrane protein 164, TMEM164)的过表达降低了 PANC1R 细胞中 GPX4 的表达,在 TMEM164 敲除后抑制了 erastin 或 RSL3(RAS-selective lethal 3)诱导的 Fe^{2+} 积累和脂质过氧化。综上所述,这些研究表明铁代谢通过多个途径对铁死亡进行调节。

2 铁死亡与 NAFLD 的关系

2.1 GPX4 途径 肝脏是 GPX4 表达最高的组织。GPX4 可以保护肝脏免受脂质过氧化,这对肝功能和肝细胞存活至关重要^[27]。最近的一项研究观察到用铁死亡激活剂 RSL3 喂养小鼠 10 d 后肝脏 GPX4 减少,但脂肪肝变性加重,丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平升高和组织炎症明显。然后用 GPX4 激活剂亚硒酸钠(Sodium selenite, SS)治疗小鼠,改善了天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)和 ALT 以及炎症细胞因子水平^[28]。同样,在棕榈酸诱导的体外 NASH 模型中,GPX4 介导的铁死亡调控也影响肝细胞的死亡。此外,有报道称细胞内的一些酶也可以通过调节 GPX4 影响铁死亡。胸腺素 β_4 是一种多功能多肽,存在于多种有核细胞中,可以通过抑制 GPX4 介导的铁死亡途径来改善肝纤维化,减轻炎症^[29]。烯醇化酶 3(Enolase 3, ENO3)是另一种编码存在于肝脏和其他器官中的烯醇化酶 β -亚基的酶,通过升高 GPX4 表达和脂质积累来负向调节铁死亡,从而促进 NASH 的进展。Koruk 等^[30]发现 NAFLD 患者的血清谷胱甘肽(Glutathione, GSH)水平高于对照组,表明 GSH 可能在 NAFLD 发病机制和疾病进展中发挥关键作用。当胱氨酸转运蛋白被抑制时,细胞内 GSH 被耗尽,导致 GPX4 失活和脂质过氧化产物的积累,从而诱导细胞死亡。此外,研究还发现三结构域家族蛋白 59(Tripartite motif family protein 59, TRIM59)在 NAFLD 组织中高表达,而且抑制 TRIM59 可抑制 NAFLD 细胞模型中的脂肪变性和炎症。使用铁死亡抑制剂去铁胺时显著改善了 TRIM59 过表达介导的脂肪变性和炎症。同时,TRIM59 被证明通过增强 GPX4 泛素化来促进 NAFLD 中的脂肪变性和铁死亡^[31]。综上所述,GPX4 对铁死亡的调节可能是 NASH 的创新治疗策略。

2.2 铁超载和脂质过氧化 铁过量一直被认为是发生肝纤维化和肝硬化的危险因素,最近出现了关于铁死亡在铁超载引起的肝损伤和纤维化中的致病作用的直接证据^[32]。在一项针对 628 例经活检证实为 NAFLD 的成年患者的研究中,血清铁蛋白(Serum ferritin, SF)为正常上限的 1.5 倍,与 NASH、较高脂肪变性和小叶炎症相关。同时还发现 SF 是 NAFLD 患者晚期肝纤维化的独立预测因子^[33]。另外一项研究也证实, SF 水平较高的人更有可能患有 NAFLD。SF 每增加 10 ng/mL, NAFLD 患病率就会增加 3%~10%^[34]。因此,许多研究人员提出,在模棱两可的情况下, SF 测量可用于评估 NAFLD 的患

病风险^[35]。最近报道发现 TF 通过阻断铁死亡来预防肝纤维化的作用,为预防铁死亡引起的肝纤维化提供了一个可能的治疗靶点^[36]。另外的研究发现在 Trf 敲除小鼠中,肝脏溶质载体家族 39 成员 14(Solute carrier family 39 member 14, SLC39A14)通过降低转运 NTBI 的能力加速肝脏铁死亡^[37]。在小鼠中,具有抗铁性的各种药物和激素(包括利福平,异丙嗪,奥美拉唑,吡啶-3-甲醇,卡维地洛,普萘洛尔,雌二醇和甲状腺激素)改善了肝损伤,抑制了组织脂质过氧化并减少了细胞死亡^[38]。此外, CISD1 可以通过改变线粒体铁的积累来抑制铁死亡。综上所述,铁过载可能通过增加肝细胞肿胀、炎症和纤维化的风险而加重 NAFLD,从而促进从单纯性脂肪变性向 NASH 的进展。此外,胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是 NAFLD 发生和发展的致病因素。先前的研究发现,过多的铁积累可能会对胰腺 β 细胞的胰岛素分泌产生不利影响,同时可能会干扰胰岛素受体的表达,从而导致更大的 IR。胰腺 β 细胞对铁离子水平高度敏感,可以表达铁调素,从而减轻铁过载。过多的铁积累还会引起氧化应激和线粒体损伤,从而进一步损害胰腺 β 细胞功能。

人们普遍认为,铁过载在 NAFLD 患者中很常见,而铁诱导的脂质过氧化物是 NAFLD 的主要促成因素之一。在 NAFLD 的早期阶段,脂滴由于氧化还原失衡导致的脂质毒性而积聚^[39]。生物信息学分析表明,肝脂肪变性程度与 8 种铁死亡相关基因相关,包括 ACSL4、ACSL3、醇醛酮还原酶家族 1 (Aldo-keto reductase family 1, AKR1)C1、AKR1C2、脂肪酸去饱和酶 2 (Fatty Acid Desaturase 2, FADS2)^[40]。Loguericio 等^[41]发现 90% 以上的 NAFLD 患者脂质过氧化标志物(MDA 和 4-HNE)升高,而且 NASH 患者比脂肪变性患者更加明显^[42]。Li 等^[43]证明 AA 代谢可以在甲硫氨酸胆碱缺乏(Methionine choline deficiency, MCD)饮食诱导的 NASH 小鼠模型中引发铁死亡,表明靶向铁死亡可以减轻 MCD 饮食诱导的脂肪变性、炎症和纤维化。其他研究也发现一些药物如银杏内酯 B 和脱氢松香酸通过抑制铁死亡对减轻 NASH 严重程度具有有益作用^[44]。用 Fer-1 和 Lip-1 治疗 MCD 饮食小鼠显著改善了小鼠的肝脂肪变性、肝损伤、炎症和纤维化,并减少了脂滴和 TG 的积累。最近报道花生四烯酸 12-脂氧合酶(Arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX-12)通过与乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (Acetyl-coa carboxylase 1, ACC1)的相互作用促进 NASH 的进展^[45]。然而,铁死亡是否在 ALOX-12 介导的 NASH 中起作用仍然是一个悬而未决的问题。

2.3 ACSL4 ACSL4 在 NAFLD 和 NASH 的铁死亡中也起着重要作用。最近的一项研究发现,ACSL4 抑制剂罗格列酮通过抑制 ACSL4 的表达来抑制铁死亡^[46]。使用线粒体融合蛋白 2-siRNA 或肌醇需求酶 1 α 抑制剂可降低 5-羟基二十碳四烯酸(5-HETE)的含量,从而显著缓解 NASH 和铁死亡^[47]。

2.4 核因子 E₂ 相关因子 2(Nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)激活 IR 伴随后的高血糖和从脂肪生成增加被视为 NAFLD 的“第一次打击”,它启动了“第二次打击”^[48]。最近的一篇综述总结了 Nrf2 在 IR 和肥胖中的作用,表明 Nrf2 缺乏确实改善了 IR 和脂质积累^[49]。研究表明,在高脂肪饮食

处理后的小鼠中,敲除肝细胞特异性 *Nrf2* 基因后改善了 IR,减少了肝脏肿大,减轻了炎症和肝脂肪变性^[50]。但敲除小鼠的脂肪细胞特异性 *Nrf2* 基因导致了更严重的代谢综合征,伴有 IR 恶化、高血糖和高甘油三酯血症^[51]。这些发现表明,肝细胞特异性 Nrf2 缺失减轻了 IR 和脂质积累。因此,抑制肝脏 Nrf2 可能在预防 NAFLD 进展中发挥积极作用,而脂肪组织中的 Nrf2 缺乏可能发挥相反的作用。许多源自天然草药的化合物(例如天麻素、姜黄素、芹菜素和桃叶珊瑚苷)通过一磷酸腺苷(Adenosine monophosphate, AMP)激活蛋白激酶或过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激活 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) /Nrf2/抗氧化反应元件(Antioxidant response element, ARE)通路,从而改善 IR 和肝脏脂质积累。另一方面, Nrf2 作为抗氧化反应的主要调节因子增强了许多参与 ROS 产生和清除的基因的表达^[52]。Chen 等^[53]研究发现 Nrf2 激动剂 adropin 可降低甲硫氨酸胆碱缺乏饮食(MCD)诱导的 NASH 小鼠的 ROS 和 MDA 水平。与野生型(Wild type, WT)小鼠相比,消除 ROS 的酶[超氧化物歧化酶、NAD(P)H 醌脱氢酶 1 和血红素加氧酶 1],在 Keap1 敲除小鼠中转录上调^[54]。此外,与对照组相比, Nrf2 激活剂乙炔三环双(氰烯酮)处理后的小鼠中谷胱甘肽/谷胱甘肽二硫化物比例明显增加^[55]。通过上述研究发现激活 Keap1-Nrf2-ARE 通路可减少超氧化物的产生并促进其清除。综上所述, Keap1-Nrf2-ARE 通路在 NAFLD 中起着双重作用。Keap1-Nrf2-ARE 通路的抑制通过减轻 IR 和脂质积累来减弱“第一次打击”,而 Keap1-Nrf2-ARE 通路的激活通过减少氧化应激和抑制炎症来对抗“二次打击”。因此, Keap1-Nrf2-ARE 通路在 NAFLD 中充当一把双刃剑。开发有效且脱靶效应更少的 Nrf2 激活药物对于逆转或减缓人类肝脏疾病的进展可能具有重要意义。

2.5 炎症 炎症、肝细胞损伤和肝细胞死亡是 NASH 的标志, NASH 是 NAFLD 的进行性形式。在小鼠模型中,铁死亡与 NASH 早期阶段脂肪性肝炎炎症的发生有关^[56]。现有研究表明,铁死亡具有促炎作用,直接增加前列腺素内过氧化物合酶 2(Prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)的表达,加速 AA 的代谢,促进炎症信号分子的分泌^[57],从而使环境偏向促炎状态^[58]。铁死亡启动细胞死亡并在 NASH 发作时诱发炎症。另一方面,炎症也会促进铁死亡。一些炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)、前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)等,已被证明可直接影响癌细胞中 GPX4 的水平和活性^[59-60]。因此,炎症和铁死亡可能是相辅相成的。

2.6 其他 Mitofusin-2(MFN2)是一种参与建立内质网-线粒体接触的 GTP 酶^[61],而 ACSL4 是铁死亡中脂质氧化的关键酶^[62]。有研究发现 NaAsO₂ 增加砷诱导的 NAFLD 中肌醇需求酶 1(Inositol requires enzyme 1, IRE1)和 MFN2 的表达, MFN2 和 IRE1 α 共同作用导致 ACSL4 和 5-羟基二十碳四烯酸(5-Hydroxyeicosatetraenoic Acid, 5-HETE)表达上调, GPX4 表达下调,最终诱导铁死亡^[47]。酶 A 水合酶 1(Enoyl Coenzyme A Hydratase 1, ECH1)是线粒体脂肪酸 β 氧化的关键成

分^[63],它可以通过抑制 MCD 喂养小鼠肝脏中的铁死亡来缓解 NASH 的症状^[64]。与未治疗的小鼠相比,用 Fer-1 治疗的 ECH1 敲低小鼠显示出 NASH 表型的减少。当然也可能涉及到 Erk 信号通路,这还需要进一步深入研究。与健康肝脏相比,NASH 患者铁死亡相关基因的表达水平下调,如溶质转运蛋白 11 成员 2(Solute carrier family 11 member 2,SLC11A2)、SLC40A1 和 ACSL5,而 ACSL4、和 ACSL6 上调^[60]。另有文章研究 MicroRNAs 在果糖诱导的 NAFLD 发病机制中的意义,发现果糖诱导的氧化损伤可诱导铁死亡,miR-33 可作为果糖诱导的血清学生物标志物 NAFLD。此外,口服牙龈卟啉单胞菌直接诱导小鼠 NAFLD,这可能依赖于微生物代谢紊乱引起的 Th17/Treg 失衡引起的肝细胞铁死亡,这表明微生物环境之间的相互作用导致肠道生态失调将是 NAFLD 铁死亡的另一个研究方向。

3 铁死亡抑制剂

抑制铁死亡主要有三条路径:铁螯合,防止脂质过氧化,清除脂质过氧化物。在这三种策略中,铁螯合剂和亲脂性抗氧化剂是被广泛接受的铁死亡抑制剂。去铁胺(DFO)、去铁酮和环吡酮等铁螯合剂可螯合铁,并通过限制芬顿反应来防止脂质过氧化的传播^[1]。迄今为止,少数铁螯合剂已获得食品和药物管理局批准或正在进行临床试验,用于治疗铁过载相关疾病。亲脂性抗氧化剂,包括 α -生育酚、Fer-1 和 Lip-1,可作为自由基清除剂减少脂质过氧化物,并有效阻断铁死亡^[61]。在肝纤维化、NAFLD 和 NASH 等疾病的小鼠模型中,使用亲脂性抗氧化剂治疗可预防疾病进展并延长预期寿命。然而,Fer-1 的生物半衰期只有几分钟,这对于临床应用来说通常是不可接受的。虽然目前大量研究探索了铁死亡的发生机制以及分子通路,但是对于铁死亡在 NAFLD 的病理生理作用研究较少,本文总结了当前的关于铁死亡和 NAFLD 的研究,但铁死亡在 NAFLD 的不同阶段扮演的角色有待进一步深入研究。铁死亡在 NAFLD 中的生理作用尚不清楚。基于目前对肝病背景下铁死亡相关通路和调控机制的了解,值得肯定的是铁死亡是一个重要的治疗靶点。

4 小结及展望

铁死亡在肝脏病理生理学中发挥着重要作用,并且在促使 NAFLD 发展为 NASH 中也发挥着关键作用。铁过载与脂质过氧化是导致 NAFLD 发生铁死亡的最主要机制,当然还有一些其他的机制比如肠道微生物,需要进一步深入研究。基于目前的研究基础,铁死亡可能是预防 NAFLD 发生的潜在治疗靶点。虽然目前铁抑制剂还未应用于临床,但在临床前期研究中,铁死亡抑制剂用于铁过量相关疾病已被证明是有效的。因此,未来的研究应侧重于开发半衰期更长,更有效的铁死亡抑制剂,进行更多的动物实验和临床实验评估药物的长期疗效和安全性。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] DENG L, HE S, GUO N, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation[J]. Inflamm Res, 2023, 72(2): 281-299.
- [3] TANG D, CHEN X, KANG R, *et al.* Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.
- [4] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, *et al.* Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 49.
- [5] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.
- [6] RONG L, ZOU J, RAN W, *et al.* Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 13: 1087260.
- [7] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, *et al.* MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1999-2014. e1.
- [8] NASSIR F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers[J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 824.
- [9] GOFTON C, UPENDRAN Y, ZHENG M H, *et al.* MAFLD: How is it different from NAFLD? [J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(Suppl): S17-S31.
- [10] TARGHER G, TILG H, BYRNE C D. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 578-588.
- [11] CLAYTON-CHUBB D, KEMP W, MAJEED A, *et al.* Understanding NAFLD: From Case Identification to Interventions, Outcomes, and Future Perspectives[J]. Nutrients, 2023, 15(3): 687.
- [12] POWELL E E, WONG V W, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [13] WANG P, LU Y Q. Ferroptosis: A Critical Moderator in the Life Cycle of Immune Cells [J]. Front Immunol, 2022, 13: 877634.
- [14] VRINGER E, TAIT S W G. Mitochondria and cell death-associated inflammation [J]. Cell Death Differ, 2023, 30(2): 304-312.
- [15] LIANG D, MINIKES A M, JIANG X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. Mol Cell, 2022, 82(12): 2215-2227.
- [16] DIXON S J, PRATT D A. Ferroptosis: A flexible constellation of related biochemical mechanisms[J]. Mol Cell, 2023, 83(7): 1030-1042.
- [17] AI Y, YAN B, WANG X. The oxidoreductases POR and CYB5R1 catalyze lipid peroxidation to execute ferroptosis[J]. Mol Cell Oncol, 2021, 8(2): 1881393.
- [18] LIAO P, WANG W, WANG W, *et al.* CD8+ T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4 [J]. Cancer Cell, 2022, 40(4): 365-378. e6.
- [19] VRIENS K, CHRISTEN S, PARIK S, *et al.* Evidence for an alternative fatty acid desaturation pathway increasing cancer

- plasticity[J]. *Nature*, 2019, 566(7744): 403-406.
- [20] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y, *et al.* Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225-234.
- [21] CUI J, WANG Y, TIAN X, *et al.* LPCAT3 Is Transcriptionally Regulated by YAP/ZEB/EP300 and Collaborates with ACSL4 and YAP to Determine Ferroptosis Sensitivity[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(7-9): 491-511.
- [22] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, *et al.* Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [23] YUAN H, LI X, ZHANG X, *et al.* C1SD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 838-844.
- [24] HOU W, XIE Y, SONG X, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [25] PROTCHEENKO O, BARATZ E, JADHAV S, *et al.* Iron chaperone poly rC binding protein 1 protects mouse liver from lipid peroxidation and steatosis[J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 1176-1193.
- [26] LIU J, SONG X, KUANG F, *et al.* NUPR1 is a critical repressor of ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 647.
- [27] LIANG Y, DENG Y, ZHAO J, *et al.* Ferritinophagy is involved in experimental subarachnoid hemorrhage-induced neuronal ferroptosis[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(3): 692-700.
- [28] WU Z, GENG Y, LU X, *et al.* Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(8): 2996-3005.
- [29] FENG H, STOCKWELL B R. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203.
- [30] KORUK M, TAYSI S, SAVAS M C, *et al.* Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2004, 34(1): 57-62.
- [31] ZHANG J, XIE H, YAO J, *et al.* TRIM59 promotes steatosis and ferroptosis in non-alcoholic fatty liver disease via enhancing GPX4 ubiquitination[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(1): 209-222.
- [32] WANG H, AN P, XIE E, *et al.* Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 449-465.
- [33] KOWDLEY K V, BELT P, WILSON L A, *et al.* Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, *et al.* Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2012, 55(1): 77-85.
- [34] JUNG J Y, SHIM J J, PARK S K, *et al.* Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(2): 222-233.
- [35] SHAH R A, KOWDLEY K V. Serum ferritin as a biomarker for NAFLD: ready for prime time? [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(2): 110-112.
- [36] DAHER R, MANCEAU H, KARIM Z. Iron Metabolism and the Role of the Iron-Regulating Hormone Hepcidin in Health and Disease[J]. *Presse Med*, 2017, 46(12 Pt 2): e272-e278.
- [37] YU Y, JIANG L, WANG H, *et al.* Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis [J]. *Blood*, 2020, 136: 726-739.
- [38] MISHIMA E, SATO E, ITO J, *et al.* Drugs Repurposed as Antiferroptosis Agents Suppress Organ Damage, Including AKI, by Functioning as Lipid Peroxyl Radical Scavengers[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(2): 280-296.
- [39] ARONIS A, MADAR Z, TIROSH O. Mechanism underlying oxidative stress-mediated lipotoxicity: exposure of J774. 2 macrophages to triacylglycerols facilitates mitochondrial reactive oxygen species production and cellular necrosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38(9): 1221-1230.
- [40] DAI X, ZHANG R, WANG B. Wang Contribution of classification based on ferroptosis-related genes to the heterogeneity of MAFLD[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 55.
- [41] LOGUERCIO C, DE GIROLAMO V, DE SIO I, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects[J]. *J Hepatol*, 2001, 35(5): 568-574.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] ZHANG H, ZHANG E, HU H. Role of Ferroptosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Implications for Therapeutic Strategies[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1660.
- [45] ZHANG X J, SHE Z G, WANG J, *et al.* Multiple omics study identifies an interspecies conserved driver for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(624): eabg8117.
- [46] KUNG Y A, CHIANG H J, LI M L, *et al.* Acyl-Coenzyme A Synthetase Long-Chain Family Member 4 Is Involved in Viral Replication Organelle Formation and Facilitates Virus Replication via Ferroptosis[J]. *mBio*, 2022, 13(1): e0271721.
- [47] WEI S, QIU T, WANG N, *et al.* Ferroptosis mediated by the interaction between Mfn2 and IRE α promotes arsenic-induced nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Environ Res*, 2020, 188: 109824.
- [48] PEVERILL W, POWELL LW, SKOIEN R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 8591-8638.
- [49] LI S, EGUCHI N, LAU H, *et al.* The Role of the Nrf2 Signaling in Obesity and Insulin Resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6973.
- [50] LI L, FU J, LIU D, *et al.* Hepatocyte-specific Nrf2 deficiency mitigates high-fat diet-induced hepatic steatosis; Involvement of reduced PPAR γ expression[J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101412.
- [51] CHARTOUMPEKIS D V, PALLIYAGURU D L, WAKABAYASHI N, *et al.* Nrf2 deletion from adipocytes, but not hepa-

- toocytes, potentiates systemic metabolic dysfunction after long-term high-fat diet-induced obesity in mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(2): E180-E195.
- [52] GORRINI C, HARRIS I S, MAK T W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12 (12): 931-947.
- [53] CHEN X, XUE H, FANG W, *et al.* Adropin protects against liver injury in nonalcoholic steatohepatitis via the Nrf2 mediated antioxidant capacity[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101068.
- [54] MOHS A, OTTO T, SCHNEIDER K M, *et al.* Hepatocyte-specific NRF2 activation controls fibrogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 74 (3): 638-648.
- [55] SHARMA R S, HARRISON D J, KISIELEWSKI D, *et al.* Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2) [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 5(3): 367-398.
- [56] 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.
- [57] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [58] KIM E H, WONG S W, MARTINEZ J. Programmed Necrosis and Disease: We interrupt your regular programming to bring you necroinflammation[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 25-40.
- [59] SCHWÄRZLER J, MAYR L, RADLINGER B, *et al.* Adipocyte GPX4 protects against inflammation, hepatic insulin resistance and metabolic dysregulation[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46(5): 951-959.
- [60] DAY K, SEALE L A, GRAHAM R M, *et al.* Selenotranscriptome Network in Non-alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 744825.
- [61] FRIEDMANN ANGELI J P, 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.
- [62] KAGAN V E, MAO G, QU F, *et al.* Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [63] PATKAR R N, RAMOS-PAMPLONA M, GUPTA A P, *et al.* Mitochondrial β -oxidation regulates organellar integrity and is necessary for conidial germination and invasive growth in *Magnaporthe oryzae* [J]. *Mol Microbiol*, 2012, 86 (6): 1345-1363.
- [64] LIU B, YI W, MAO X, *et al.* Enoyl coenzyme A hydratase 1 alleviates nonalcoholic steatohepatitis in mice by suppressing hepatic ferroptosis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(5): E925-E937.

(收稿日期:2023-10-29;修回日期:2024-08-01;编辑:刘灵敏)

(上接第 1710 页)

- [13] KETTANI HALABI M, LAHLOU F A, DIAWARA I, *et al.* Antibiotic Resistance Pattern of Extended Spectrum Beta Lactamase Producing *Escherichia coli* Isolated From Patients With Urinary Tract Infection in Morocco[J]. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021, 11: 720701.
- [14] 李袞清,姚欣凯,周岐新. 尿路感染病原菌对头孢曲松耐药的文献分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(22): 746-749.
- [15] JOSEPHS-SPALDING J, KROGH T J, RETTIG H C, *et al.* Recurrent Urinary Tract Infections: Unraveling the Complicated Environment of Uncomplicated rUTIs[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 562525.
- [16] NEUGENT M L, HULYALKAR N V, NGUYEN V H, *et al.* Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection[J]. *mBio*, 2020, 11(2): e00218-e00220.
- [17] KALINDERI K, DELKOS D, KALINDERIS M, *et al.* Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(4): 448-453.
- [18] THAULOW C M, LINDEMANN P C, KLINGENBERG C. Antibiotic resistance in paediatric UTIs in Norway. Antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner hos barn i Norge[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2021, 141(10).
- [19] 全国细菌耐药监测网. 2020 年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL], 2021-11-17.
- [20] 王胜,李仁杰,朱敏,等. 2016~2017 年肠球菌感染临床分布及耐药性分析[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(26): 181-183.
- [21] 张党馨,王岩,王海涛,等. 1 例铅黄肠球菌尿路感染的用药分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(9): 1076-1080.
- [22] 陈小敏,杨华,桂国弘,等. 奇异变形杆菌毒力因子的研究进展[J]. *微生物学杂志*, 2019, 39(1): 109-114.
- [23] ODABASI Z, MERT A. Candida urinary tract infections in adults[J]. *World J Urol*, 2020, 38(11): 2699-2707.
- [24] 王毅博. 头孢哌酮钠结合帕珠沙星在尿路感染治疗中的效果比较[J]. *航空航天医学杂志*, 2020, 31(6): 714-715.
- [25] 高航,刘春莹. 泌尿道微生物与尿路感染的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(23): 128-132.

(收稿日期:2023-06-25;修回日期:2024-08-09;编辑:刘灵敏)