

铁死亡对器官纤维化的影响及中药干预进展

王笑冉, 赵文霞, 苗明三*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 纤维化是指组织损伤后修复反应失调,以器官内纤维结缔组织增多和实质细胞减少为主要特征,进行性纤维化可导致组织结构破坏,造成器官功能衰竭。铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡方式,由铁依赖性脂质过氧化物累积引起,受铁代谢、铁自噬、氨基酸代谢和脂质代谢等多种途径调节。铁死亡在纤维化病理进程中起着重要作用,参与器官实质细胞损伤、巨噬细胞炎症、氧化应激和肌成纤维细胞转化等多个病理过程。在纤维化级联反应中,肌成纤维细胞在细胞外基质沉积过程中会发生铁死亡,且通过靶向调节铁死亡可有效减轻慢性器官损伤和组织纤维化。现已证实,多种中药及其有效成分可调控器官实质细胞铁死亡发挥抗纤维化作用,显示出良好的研究前景。该文对铁死亡在肝、肺、肾和心脏纤维化病理进程中的作用及相关中药干预进行总结,以期中药防治纤维化疾病提供新靶点。

[关键词] 铁死亡; 纤维化; 中药; 病理机制

[中图分类号] R2-0;R22;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)08-0246-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230238

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230131.1615.016.html>

[网络出版日期] 2023-02-01 09:59:32

Effect of Ferroptosis on Organ Fibrosis and Intervention Progress of Traditional Chinese Medicine: A Review

WANG Xiaoran, ZHAO Wenxia, MIAO Mingsan*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Fibrosis refers to the disorder of repair response after tissue damage, which is mainly characterized by the increase of fibrous connective tissue and the decrease of parenchymal cells in organs. Progressive fibrosis can lead to the destruction of tissue structure and organ failure. Ferroptosis is a new type of programmed cell death, which is caused by the accumulation of iron dependent lipid peroxides and regulated by iron metabolism, iron autophagy, amino acid metabolism and lipid metabolism. Ferroptosis plays an important role in the pathological process of fibrosis, participating in many pathological processes such as organ parenchymal cell injury, macrophage inflammation, oxidative stress and myofibroblast transformation. Studies have shown that ferroptosis occurs in myofibroblasts during extracellular matrix deposition in the fibrous cascade reaction, and the targeted regulation of ferroptosis can effectively reduce chronic organ injury and tissue fibrosis. It has been confirmed that a variety of traditional Chinese medicine and its active components can regulate the ferroptosis parenchyma cells of organs and play an anti-fibrosis effect, showing a good research prospect. This article summarizes the role of ferroptosis in the pathological process of liver, lung, kidney and heart fibrosis and the intervention of related Chinese medicine, in order to provide a new target for Chinese medicine to prevent and treat fibrosis.

[Keywords] ferroptosis; fibrosis; traditional Chinese medicine; mechanism of pathology

[收稿日期] 2022-12-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074038);国家中医药管理局岐黄学者项目(国中医药人教函2022-6);河南省重大公益专项(201300310100)

[第一作者] 王笑冉,在读博士,从事中药学研究,E-mail: wxr18300671729@163.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药学研究,E-mail: miaomingsan@163.com

“铁死亡”这一概念最早在2012年由Dr. Brent R Stockwell提出,是细胞膜上铁依赖性高表达的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化而诱导的细胞死亡^[1]。研究发现,铁死亡与纤维化损伤的病理机制密切相关^[2]。纤维化是指由于炎症导致器官实质细胞发生坏死,细胞外基质(ECM)异常增多和过度沉积的病理过程,主要发生在肝、肺、肾和心脏。在多数情况下,细胞坏死或程序性细胞死亡(PCD)启动损伤相关分子模式(DAMP)的释放和促炎细胞因子的增加,促进无菌性炎症、免疫细胞活化和局部浸润灶的形成。一些细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等和非肽类介质,可激活分泌胶原的间充质细胞,参与细胞外基质的重塑,实现组织修复^[3-6]。然而,一旦受损的实质细胞未能完全修复并被间质干细胞取代,会造成病理性纤维化。研究表明,脂质过氧化、无菌性炎症和铁过载会导致实质细胞的破坏,加速纤维化的进程。铁死亡是纤维化过程中导致细胞死亡的重要因素^[7-8]。因此,阻断实质细胞的铁死亡进程已成为治疗纤维化疾病的有效途径。

中医学认为,肝、肺、肾、心等器官纤维化的病机特点为本虚标实,本虚指脏腑虚衰,标实则是指浊毒、血瘀为主。过氧化脂质、活性氧(ROS)等病理因素可视为损害机体的浊毒实邪^[9-10]。中药具有多途径、多靶点的优势,已有研究从分子机制角度论证中药及其有效成分通过调节铁死亡而发挥抗纤维化作用。然而,在不同的器官中,中药调节铁死亡的途径存在差异。本文概述了铁死亡的调节机制,重点探讨其与肝、肺、肾和心肌纤维化的病理关联,总结中药干预铁死亡途径对纤维化疾病的调控现状与进展,以期能为抗纤维化药物的开发和中药的应用研究提供参考。

1 铁死亡的调节机制

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化及ROS堆积导致的氧化性细胞死亡形式。在细胞形态上,表现为线粒体膜皱缩、线粒体脊缩小或消失、膜密度增加和外膜破裂;在生化特征方面,表现为ROS的积累、谷胱甘肽(GSH)的消耗、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性的抑制和多不饱和脂肪酸(PUFAs)的释放^[11-12]。过量的铁通过芬顿(Fenton)反应产生大量的ROS,其与细胞膜上的PUFAs发生氧化应激反应,生成过量的磷脂氢过氧化物(PLOOH)导致细胞膜损伤,最终发生铁死亡^[13-14]。

1.1 胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(System Xc-)/

GSH/GPX4系统 System Xc-是一种位于细胞膜上的氨基酸逆向转运体,它是由轻链溶质载体家族7成员11(SLC7A11)和重链溶质载体家族3成员2(SLC3A2)组成的异源二聚体,可调节细胞外胱氨酸的输入和细胞内谷氨酸的输出^[15]。进入细胞的胱氨酸被还原为半胱氨酸(Cys),参与GSH的合成。Cys是GSH合成过程的限速底物。当System Xc-受到抑制,进入细胞的胱氨酸减少,Cys水平下降,GSH合成受阻。除了外源性摄取,细胞还利用蛋氨酸通过转硫途径内源性合成Cys。GSH作为GPX4的还原剂,是GPX4发挥抗氧化作用必需的辅助因子^[16]。在GSH的辅助下,GPX4将有毒性的PLOOHs还原为无毒性的醇(PLOHs)^[17]。GPX4的活性对维持胞内脂质稳态至关重要,GPX4失活或沉默表达GPX4相关基因会导致脂质ROS的积累最终引发铁死亡。

1.2 铁代谢 铁的摄取、利用、储存和输出都会影响铁死亡。生理状态下,一分子转铁蛋白(Tf)可结合两分子 Fe^{3+} ,与细胞膜表面转铁蛋白高亲和力受体1(TfR1)结合形成Tf-TfR1复合物,经内吞作用进入细胞形成内涵体,酸性环境下内涵体释放 Fe^{3+} ,并由金属还原酶(STEAP3)还原为 Fe^{2+} 后,经二价金属离子转运体1(DMT1)介导转入胞质,多余的 Fe^{2+} 以铁蛋白形式储存^[18]。然而,核受体辅激活蛋白4(NCOA4)介导的铁蛋白自噬是一种选择性自噬形式,可将储存在铁蛋白中的 Fe^{2+} 释放到胞质内^[19]。胞内 Fe^{2+} 过多会导致铁依赖性脂质ROS不断积累,最终诱发铁死亡。同时, Fe^{2+} 通过参与Fenton反应及催化铁依赖性氧化酶的方式生成ROS^[20-21]。研究发现,Tf和TfR1水平上调可以促进铁死亡的发生^[22]。

1.3 脂质过氧化 脂质过氧化是铁死亡最显著的特征。PUFAs通过酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)进行重塑修饰后转化为磷脂后,通过非酶促与酶促反应两种形式生成脂质过氧化物^[23-24]。在非酶促反应中,脂质过氧化的启动需要从脂双分子层中的一对磷脂多不饱和和脂肪酰基(PL-PUFA)中脱去1个双烯丙基氢原子(位于2个碳碳双键之间),形成以碳为中心的磷脂自由基(PL·),随后PL·与氧分子反应生成磷脂氢过氧化物自由基(PLOO·),接着PLOO·促进另一个PUFA脱氢,反应生成PLOOH,最终造成细胞器和/或细胞膜破裂^[25-26]。此外,铁也可以作为金属过渡离子与脂质

氢过氧化物(LOOH)直接产生新的脂质自由基。酶促的脂质过氧化过程主要由脂氧合酶(LOX)和细胞色素P450氧化还原酶(POR)来完成。LOX是一种含非血红素铁的蛋白质,催化多不饱和脂肪酸的双氧合生成PLOOH^[27-28]。POR将电子从还原型辅酶2(NADPH)移至氧气,生成过氧化氢,随后诱导Fenton反应发生,触发后续的脂质过氧化进程,导致细胞膜破裂^[29]。

1.4 不依赖GPX4的调节途径

1.4.1 人成纤维细胞特异蛋白1(FSP1)/辅酶Q10(CoQ)途径 CoQ主要位于哺乳动物的线粒体膜和质膜上,是一种脂溶性抗氧化剂。泛醇(CoQH₂)是CoQ的还原形式,具有抗氧化性。FSP1作为一种氧化还原酶,通过将CoQ还原为CoQH₂,从而捕获介导脂质自氧化的脂质过氧化自由基,抑制过氧化脂质的扩散,进而抑制铁死亡。有研究表明,药物抑制或遗传缺失GPX4引起的铁死亡可以被FSP1完全抑制^[30-31]。

1.4.2 二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)/CoQ途径 位于线粒体内膜的DHODH通过将线粒体中的CoQ还原为CoQH₂来抑制铁死亡。DHODH/CoQ10轴

与线粒体中的GPX4具有协同作用,共同协调线粒体脂质过氧化过程。当GPX4急剧失活时,细胞通过显著上调DHODH,导致CoQH₂生成增多,从而中和脂质过氧化并防止线粒体触发的铁死亡^[32]。相反,在缺乏DHODH的情况下,具有高GPX4表达的细胞能够继续抑制铁死亡发生^[33]。

1.4.3 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路

AMPK在铁死亡中具有双重调节作用。一方面,AMPK在能量应激的环境下被激活,进而磷酸化并抑制AMPK下游底物乙酰辅酶A羧化酶1(ACC1)的活性,以及抑制脂肪酸的合成,从而减缓脂质氧化物的积累和铁死亡的发生^[34]。另一方面,在癌细胞中,AMPK可介导自噬蛋白贝氯素1(BECN1)磷酸化并促进BECN1-SLC7A11复合体的形成,从而抑制System Xc-的功能,增加癌细胞对铁死亡敏感性^[35]。

此外,铁死亡的调节途径还包括核因子E₂相关因子2(Nrf2)^[36]、肿瘤坏死因子p53^[37]及电压依赖性阴离子通道(VDACs)^[38]等,现已被证实纤维化的调节中发挥重要作用。铁死亡的具体调节机制见图1。

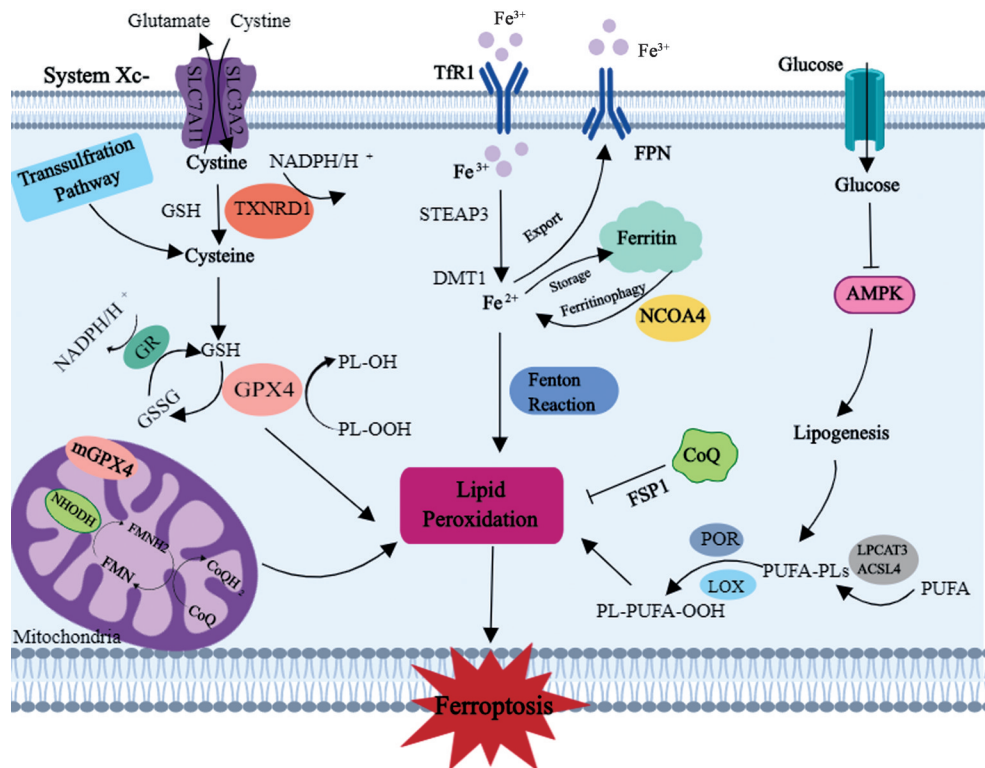


图1 铁死亡的调节机制

Fig. 1 Regulatory mechanism of ferroptosis

2 铁死亡对器官纤维化的影响

近年来,铁死亡与纤维化的研究主要集中在细

胞代谢方面。已有多项研究揭示了铁死亡与纤维化之间的密切关系及其共同的代谢途径,现对铁死

亡在肝、肺、肾、心脏等器官纤维化过程中的作用分别进行阐述。

2.1 肝纤维化 肝纤维化的主要病理特征是肝星状细胞(HSCs)的持续激活和ECM在肝脏过度沉积,汇管区大量纤维结缔组织的异常增殖破坏了肝脏的正常结构和生理功能^[39]。与正常肝脏相比,纤维化肝脏HSCs中铁离子显著增加,脂质过氧化反应明显,提示铁死亡参与了肝纤维化的进程。研究表明,铁沉积是肝纤维化的诱因。首先,铁沉积诱发Fenton反应来激活HSCs,促进肝纤维化。其次,通过抑SLC7A11诱导的肌成纤维细胞铁死亡加重慢性肝损伤,这与肝纤维化密切相关^[40]。另外,铁沉积能刺激原代肝细胞中血红素加氧酶-1(HO-1)的过度表达,诱导细胞膜脂质过氧化反应而引起细胞铁死亡,导致肝损伤和纤维化^[41]。然而,铁过量可同时诱导肝脏中成纤维细胞生长因子21(FGF21)的表达。FGF21是一种新型的氧化应激调节剂,能促进HO-1泛素化和降解,并激活Nrf2,抑制氧化应激,保护铁过量诱导的肝细胞线粒体损伤、肝损伤和纤维化^[42]。Tf是一种金属结合蛋白,主要在肝脏合成,与铁代谢的调节相关。在肝细胞特异性Tf基因敲除小鼠模型中,非转铁蛋白结合铁在肝脏中的积聚,会进一步加剧高铁饮食所介导的肝纤维化^[43]。

具有成纤维细胞表型的HSCs的持续激活是导致肝纤维化的重要因素。因此,通过激活铁死亡来清除HSCs,可发挥抑制肝纤维化的作用。一些分子,如ELAV样RNA结合蛋白1(ELAVL1)、人锌指蛋白36(ZFP36)和含溴结构域蛋白7(BRD7)在调节HSCs铁死亡中发挥关键作用^[44]。研究表明,索拉非尼(Sorafenib)和铁死亡诱导剂爱拉斯汀(Erastin)能逆转或终止HSCs的激活表型,通过抑制泛素-蛋白酶体途径上调ELAVL1的表达,促进自噬蛋白BECN1的生成,或下调HSCs中ZFP36蛋白表达,触发铁蛋白自噬降解,从而诱导具有成纤维细胞表型的HSCs铁死亡并减轻肝纤维化^[45-46]。此外,抑制泛素-蛋白酶体途径会增加BRD7蛋白的表达。BRD7直接与肿瘤蛋白p53(p53)N端反式激活结构域结合,进而提高溶质载体家族25成员28(SLC25A28)的活性,导致氧化还原活性铁过度沉积和电子转移链功能亢进。线粒体铁代谢途径可通过BRD7/p53/SLC25A28轴调控HSC铁死亡^[47]。

2.2 肺纤维化 肺纤维化的组织学特征表现为肺泡结构破坏、成纤维细胞增殖和细胞外基质沉积,

主要包括特发性肺纤维化(IPF)和放射性肺纤维化(RILF)^[48]。在IPF发生发展中,铁死亡在肺泡上皮损伤、成纤维细胞向肌成纤维细胞转化和上皮间质转化(EMT)过程中发挥重要作用。现已证实铁超载可导致II型肺泡上皮细胞铁死亡和肺纤维化。另外,人肺成纤维细胞在暴露于较高铁浓度时表现出更强的促纤维化效应^[49]。在一项研究中,强调了GPX4调节的脂质过氧化在肺纤维化过程中的关键作用。与非IPF肺成纤维细胞相比,IPF患者肺成纤维细胞中GPX4表达水平降低导致脂质过氧化的增加^[50]。在TGF- β 诱导EMT中,随着ROS的产生,进一步增加了脂质过氧化和Fe²⁺沉积而发生铁死亡^[51]。研究发现,Erastin能通过减少GPX4的表达,促进ROS的产生和脂质过氧化参与IPF的进展^[52]。除了上皮细胞和成纤维细胞外,巨噬细胞的铁死亡也促进了IPF的发展。LIU等^[53]发现矽肺造成肺泡巨噬细胞破坏、崩解后,释放出多种促纤维化细胞因子而刺激成纤维细胞增生,加重肺纤维化。

辐射引起ROS的持续产生与炎症和RILF密切相关^[54]。在RIPF小鼠模型中,GPX4的表达显著下调,使用铁死亡抑制剂利普司他丁-1(Lip-1)能抑制模型中胶原沉积并减少羟脯氨酸^[55]。细胞实验表明,Lip-1通过降低TGF- β_1 的表达来激活Nrf2途径,从而减轻促纤维化炎症反应^[56]。此外,在急性RILF模型中,ROS水平显著上调,并通过一系列反应引起脂质过氧化。模型小鼠肺泡II型上皮细胞的病理结构显示出线粒体形态肿胀,部分线粒体膜破坏,线粒体脊模糊消失,为铁死亡的明显特征^[57]。

2.3 肾间质纤维化 肾间质纤维化是指慢性肾损伤造成的肾实质内纤维基质过度沉积。肾小管上皮细胞(TECs)是肌成纤维细胞的主要来源。研究表明,TECs中的铁死亡触发了促纤维化介质的分泌,如TGF- β 、结缔组织生长因子和血小板衍生生长因子,从而以旁分泌的方式调节间质成纤维细胞的增殖和分化。同时,促进单核细胞趋化蛋白1的分泌和巨噬细胞的趋化作用,造成间质纤维化。此外,人肾皮质近曲小管上皮细胞在铁死亡过程中分泌多种促纤维因子,诱导成纤维细胞增殖,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化^[58]。据报道,近端肾小管(PT)细胞在损伤后表现出促炎状态,铁死亡可阻止与损伤相关的PT细胞重新分化到正常状态,诱导炎性PT细胞的进行性积累,导致持续的炎症和纤维化。铁抑素-1(Fer-1)可通过抑制铁死亡减少肾小管炎性细胞趋化,改善肾脏损伤和纤维化^[59-60]。

值得注意的是,肾脏细胞含有多种铁代谢蛋白。在某些病理条件下,这成为发生铁死亡的先决条件。在5/6肾切除诱导的慢性肾脏病大鼠模型中,由于残留肾单位的过度滤过和灌注压力,可进展为慢性间质纤维化,其中铁代谢紊乱起重要作用^[61]。

2.4 心肌纤维化 心肌纤维化包括反应型纤维化和替代型纤维化,前者发生在血管周围间隙,对应于其他组织类似的纤维化反应,后者发生在心肌细胞丢失的部分如急性心肌梗死^[62]。心脏成纤维细胞在TGF- β 、内皮素-1和血管紧张素-1等细胞因子介导下,在损伤后增殖分化为肌成纤维细胞^[63]。心肌纤维化在心脏重塑中起关键作用,心脏重塑与心力衰竭和心肌梗死密切相关。混合谱系蛋白3(MLK3)是心肌纤维化过程中的一个重要因素。在慢性心力衰竭的晚期,MLK3通过氨基末端蛋白激酶(JNK)/p53信号通路介导的氧化应激和铁死亡导致心肌纤维化和心功能不全,且通过ROS介导的氧化应激,加重铁死亡诱导的心肌纤维化^[64]。在一项压力超负荷引起的心肌纤维化的研究中,使用Fer-1通过调节IL-6/STAT3/GPX4途径能抑制心脏微血管内皮细胞铁死亡,从而减轻心肌纤维化^[65]。另外,HO-1的激活能介导自由铁离子从血红素中释放出来,蓄积在心肌细胞而诱发铁死亡。使用HO-1抑制剂或者敲除上游调控分子Nrf2可减轻心肌细胞铁蓄积^[66]。定量蛋白质组学分析表明,在心肌梗死的早期,GPX4的表达显著下调,造成脂质过氧化积累,从而导致心肌细胞发生铁死亡^[67]。动物实验证实,抑制System Xc-诱导的铁死亡会加重血管紧张素II介导的小鼠心脏纤维化和功能障碍^[68]。

2.5 其他 铁死亡参与其他组织纤维化的发展也逐步得到证实。例如,在绝经后妇女的颌下腺组织中检测出过多的脂质和铁沉积,导致唾液腺细胞对铁死亡的易感性增加^[69]。铁死亡也可加速慢性胰腺炎的发展。在由Lieber-DeCarli酒精液体饲料诱导的慢性胰腺炎模型中,胰腺特异性GPX4基因敲除小鼠比野生型小鼠更易发展为胰腺纤维化^[70]。另外,在一项实验性自身免疫性前列腺炎(EAP)的研究中,与正常大鼠相比,EAP大鼠表现出更明显的间质纤维化,抑制铁死亡可显著减轻EAP相关的炎症细胞浸润和间质纤维化^[71]。

3 中药调控铁死亡改善器官纤维化

3.1 中药复方

3.1.1 肝纤维化 德都红花七味散为蒙医治疗肝

病的主要制剂之一,由红花、麻黄、石膏、木通、紫花地丁、诃子、蓝盆花组成,具有清血热的功效。研究发现,蒙药德都红七味散能够明显减轻四氯化碳所致慢性肝损伤,其机制与减少肝组织内铁蓄积、调节GPX4、DMT1的表达,进而抑制铁死亡相关^[72]。

3.1.2 肺纤维化 参龙煎剂主要由黄芪、沙参、当归、川芎、熟地黄、地龙、甘草等组成,具有抑制氧化应激和炎症反应等作用。在IPF大鼠模型中,使用参龙煎剂可抑制FSP1依赖的铁死亡及促进线粒体和内质网途径介导的细胞凋亡,抑制炎症反应,从而阻断肌成纤维细胞转化以防治肺纤维化^[73]。

3.1.3 心肌纤维化 心阳片主要由红参、黄芪、益母草、毛冬青等组成,具有益气温阳、活血利水之功效。研究发现,心阳片通过调节MLK3/JNK/p53信号通路下游基因及GPX4水平,抑制心肌细胞氧化应激和铁死亡,发挥改善心功能及抑制心肌纤维化的作用^[74]。

3.2 中药活性成分

3.2.1 肝纤维化 异甘草酸镁是天然中药甘草活性成分甘草酸的衍生物,具有较强的抗炎和保肝活性。研究发现,异甘草酸镁通过上调HO-1的表达,促进铁和过氧化脂质的积聚而显著诱导HSC铁死亡,从而抑制肝纤维化^[75]。同时,异甘草素同为来源于甘草的一种天然酚类物质,可通过抑制GPX4的表达,增加转铁蛋白(TRF)的表达,以产生大量的ROS,从而诱导HSC铁死亡,发挥抗肝纤维化的作用^[76]。青蒿甲醚和青蒿琥酯是青蒿素的衍生物,是治疗疟疾的一线药物,具有抗炎和免疫调节作用。有证据表明,青蒿琥酯可以活化四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化中HSC中的铁蛋白,并通过激活铁蛋白自噬,促进铁死亡来减轻肝纤维化^[77]。此外,蒿甲醚诱导的p53表达上调抑制了SLC7A11的表达,间接导致GPX4失活,最终促进HSC铁死亡,改善肝纤维化^[78-79]。另一种青蒿素衍生物双氢青蒿素也被发现通过调节System Xc-/GSH/GPX4途径,诱导HSC铁死亡来缓解肝纤维化^[80]。小檗碱,亦称黄连素,是从中药黄连中分离的一种季铵生物碱。YI等^[81]发现黄连素通过调节自噬-溶酶体/蛋白酶体途径,诱导亚铁氧化还原激活ROS介导的HSCs铁死亡。雷公藤红素是从雷公藤中提取的一种三萜类化合物,对多种肝病具有有效的抗纤维化和抗炎活性。研究发现^[82],雷公藤红素可上调于HO-1在活化的HSC中的表达,促进ROS的产生,诱导铁死亡而发挥抗纤维化作用。汉黄芩苷是从黄芩中分离得到

的一种黄酮类苷化合物,具有抗炎作用。LIU等^[83]研究发现汉黄芩苷可通过p53/SLC7A11途径,诱导HSC铁死亡来改善肝纤维化。鞣花酸是从水果和蔬菜中分离得到的一种天然多酚化合物,通过诱导活化的HSC发生铁死亡来发挥其抗纤维化活性^[84]。莪术醇是莪术挥发油抗癌、抗病毒、抗菌等作用的有效成分之一。ZHENG等^[85]发现莪术醇可促进HSC自噬,介导NCOA4和重组人铁蛋白重链(FTH1)复合体降解,释放Fe²⁺导致铁超载,诱导铁死亡而发挥抗纤维化作用。此外,大黄酚可通过内质网应激和GPX4/SLC7A11途径削弱乙肝病毒X蛋白诱导的HSC的激活^[86]。类似地,野生苦瓜提取物苦瓜苷可调节内质网应激和铁蛋白来减弱脂多糖诱导的HSCs的激活,发挥抗纤维化作用^[87]。

3.2.2 肺纤维化 安五脂素是近年来从南五味子中新提纯的单体,具有抗炎和抗氧化的作用。陈悦琪等^[88]研究发现,安五脂素可明显上调肺成纤维细胞中GPX4、SLC7A11和TRF的表达并下调TfR1的水平,抑制铁死亡来改善肺纤维化。二氢槲皮素是一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗癌等生物活性。研究发现,二氢槲皮素能明显减轻二氧化硅诱导的C57BL/6小鼠肺组织炎症和纤维化程度,其作用机制在于抑制铁蛋白自噬介导的细胞铁死亡^[89]。

3.2.3 肾间质纤维化 丹酚酸B作为丹参水溶性的重要成分,是目前已知的抗氧化作用最强的天然产物之一。体内外实验证明,丹酚酸B能清除氧自由基,抑制脂质过氧化反应^[90]。在单侧输尿管梗阻(UUO)介导的大鼠肾间质纤维化模型中,使用丹酚酸B可通过激活Nrf2/GPX4通路,抑制铁死亡,缓解氧化损伤,从而改善肾间质纤维化^[91]。此外,柑橘果皮中的黄酮类化合物川陈皮素可减轻UUO小鼠铁死亡相关的肾损伤和肾纤维化,并减轻肾脏的炎症反应,提示川陈皮素具有抗铁死亡、抗炎和抗纤维化的作用^[92]。中药射干提取物鸢尾苷元在体内外均具有抗铁死亡和纤维化的作用,其机制是通过抑制SMAD家族成员3(Smad3)磷酸化及其直接下游分子NADPH氧化酶4(NOX4)的转录和蛋白水平,从而间接恢复GPX4的表达^[93]。研究证实,小檗碱可通过调节AMPK通路减轻器官缺血再灌注损伤。孙琳琳等^[94]研究发现小檗碱也能通过激活AMPK抑制铁死亡,改善肾缺血再灌注小鼠肾纤维化。红景天苷具有广泛的抗衰老作用。在衰老相关肾纤维化中,使用红景天苷能显著降低肾脏中的

脂质过氧化,调节转铁蛋白受体1(TfR1)蛋白水平,抑制细胞铁死亡以延缓肾脏衰老,从而改善衰老相关的肾小球纤维化^[95]。在高脂饮食诱导的糖尿病大鼠模型中,甘草黄酮可改善肾功能,抑制肾间质纤维化,这与其促进GSH活性,上调GPX4的表达,降低铁浓度及下调TfR1的表达有关^[96]。类似地,在db/db糖尿病模型小鼠中,毛蕊异黄酮可上调GPX4、抑制LPO和NCOA4的表达,通过抑制铁死亡减弱肾组织中胶原沉积,发挥抗纤维化的作用^[97]。

3.2.4 心肌纤维化 红景天苷是红景天属的主要有效成分,具有抗炎、抗氧化等多种生物学作用。研究发现,红景天苷可显著改善阿霉素诱导的心功能障碍、铁死亡和心肌纤维化,其抗纤维化作用通过激活AMPK信号通路,调节异常的脂肪酸代谢及改善线粒体功能来实现的^[98]。同时,从中药黄芪中分离出的有效成分黄芪甲苷IV对阿霉素诱导的心肌纤维化也具有保护作用,其作用机制在于通过上调Nrf2信号通路发挥抗铁死亡作用^[99]。姜黄素是来源于传统中药姜黄根茎的多酚类化合物,具有良好的抗炎特性。使用姜黄素可增加Nrf2的核转移和GPX4、HO-1的表达,逆转葡萄糖和铁死亡诱导剂Erastin引起的心肌细胞损伤^[100]。白藜芦醇是一种生物活性成分,具有抗氧化、抗炎和抗微生物的特性。研究表明,白藜芦醇可抑制线粒体ROS的过度产生,并通过上调p62/Nrf2/HO-1通路,抑制铁死亡预防阿霉素诱导的心脏毒性^[101]。同时,白藜芦醇能够诱导心肌梗死细胞中GPX4的表达,抑制铁死亡来减轻心肌损伤^[102]。中药活性成分调控铁死亡改善器官纤维化总结见表1。

4 讨论

铁死亡作为一种新型的程序性细胞死亡形式,以细胞膜氧化损伤为特征,通过加速实质细胞损伤、诱导氧化应激、参与肌成纤维细胞转化及细胞外基质沉积等干预纤维化的病理进程。深入了解铁死亡的调节机制有助于明确其靶向性,为纤维化疾病开发新的治疗策略。本文重点探讨了铁死亡对肝、肺、肾和心肌纤维化的影响及相关中药干预。在肝纤维化中,铁死亡是一把双刃剑。过量的铁沉积诱导铁死亡,加剧了肝纤维化。同时,铁死亡也可通过清除肌成纤维细胞,发挥抑制纤维化的作用。对于肺纤维化,在IPF中,铁沉积造成肺泡Ⅱ型上皮细胞损伤并诱导铁死亡,导致EMT的发生。EMT可分为3种亚型,其中2型EMT与组织再生、

表1 中药活性成分调控铁死亡改善器官纤维化
Table 1 Active components of traditional Chinese medicine regulate ferroptosis and improve organ fibrosis

疾病类别	活性成分	药理类别	作用靶点
肝纤维化	异甘草酸镁	甘草酸类	HO-1/Fe ²⁺ ↑
	青蒿琥酯	半萜内酯类	p53 ↑
	双氢青蒿素	萜类	ROS/Fe ²⁺ ↑、GSH ↓
	蒿甲醚	醚类	ROS/p53 ↑、GPX4/SLC7A11 ↓
	根皮苷	二氢查尔酮类	GPX4 ↑
	小檗碱	季铵生物碱类	Tf ↓、ROS ↑
	大黄酚	蒽醌类	GPX4/SLC7A11 ↓
	雷公藤红素	五环三萜类	HO-1/ROS ↑
	异甘草素	羟基查耳酮类	GPX4 ↓、TfR1/ROS ↑
	汉黄芩苷	黄酮类	GPX4/SLC7A11/GSH ↓、ROS/p53 ↑
	苦瓜苷	甾体皂苷类	GPX4/SLC7A11 ↓、ROS ↑
	莪术醇	倍半萜类	GSH ↓、ROS/Fe ²⁺ /NCOA4 ↑
	鞣花酸	多酚类	ROS/Fe ²⁺ ↑、GSH ↓
	肺纤维化	安五脂素	木脂素类
二氢槲皮素		黄酮类	GPX4/GSH ↑、FTH1/NCOA4 ↓
肾纤维化	红景天苷	醇苷类	Fe ²⁺ /TfR1/ROS ↓
	丹酚酸B	抗氧化剂	Nrf2/GPX4 ↑、Fe ²⁺ ↓
	川陈皮素	黄酮类	GPX4/SLC7A11 ↑、Fe ²⁺ ↓
	鸢尾苷元	异黄酮类	System Xc ⁻ /GPX4 ↑
	小檗碱	季铵生物碱类	GPX4/AMPK ↑、ACSL4 ↓
	甘草黄酮	黄酮类	GPX4 ↑、Fe ²⁺ /TfR1 ↓
	毛蕊异黄酮	黄酮类	GPX4 ↑、LPO/NCOA4 ↓
	心肌纤维化	红景天苷	醇苷类
黄芪皂苷IV		三萜皂苷类	Nrf2/GPX4 ↑
姜黄素		二酮类	Nrf2/GPX4/HO-1 ↑
白藜芦醇		多酚类	GPX4/SLC7A11 ↑、Fe ²⁺ /ROS ↓
白藜芦醇		多酚类	Nrf2/HO-1 ↑、ROS ↓

损伤修复和器官纤维化相关^[103]。在创伤和炎症损伤刺激下,肺上皮细胞转化形成成纤维细胞,导致

组织重构。电离辐射连续或间歇照射可引起放射性肺纤维化,这种广泛的肺损伤与电离辐射引起的和多途径介导的铁死亡有关。对于心脏,Nrf2信号介导的HO-1激活导致铁离子从血红素中解离,在心肌细胞线粒体中过度积聚,激活铁死亡,导致心肌损伤和纤维化。在肾脏中,肾脏近端小管细胞在损伤后形成一种特殊的促炎状态,使其更容易受到铁死亡的影响。在中药干预方面,中药单体成分可激活铁死亡以清除受损的HSCs,发挥抗纤维化作用;而在肺、肾、心肌纤维化中,则通过影响胞内ROS和铁沉积、抗炎抗氧化应激等,抑制铁死亡,从而改善器官纤维化。

基于中医角度分析铁死亡过程中的铁与过氧化脂质的沉积,一方面为热毒所致,即因阳热偏盛而致灼津成实凝滞,热毒痰瘀胶结,另一方面为本虚所致,即因五脏亏虚而致推陈蚀浊无力,浊毒沉积不化。因此,无论是从纤维化热毒、痰、瘀、虚的中医病机特点的宏观角度,或从分子调控的微观机制,中医药对器官纤维化后实质细胞铁死亡的干预仍有巨大的潜力。中药具有多组分的特点,但当前多数研究仅以某种中药单体成分为研究对象,针对多成分及靶点的中药单体及复方的研究较少,介导铁死亡的作用途径较为单一且作用机制尚未深入阐述。日后,研究者可基于中医“异病同治”的治疗特点,筛选出具有“化痰”“清热”“解毒”“降浊”等功效的中药单体及复方,为机制探索提供方向。此外,虽然已有大量研究证实了纤维化模型中存在铁死亡,但到目前为止还没有发现特异性的标志物来证明铁死亡的发生,而中药在调节铁死亡的同时,是否影响到其他类型的细胞死亡形式,进而发生抗纤维化作用,值得深入探索。最后,现有研究多为体外药理学研究,缺乏与中医临床辨证应用的结合,现实指导意义不强。因此,未来或许可借助网络药理学、转录组学或代谢组学等现代科学技术,深入了解铁死亡的调节机制以明确其靶向性,为中医药治疗纤维化疾病的作用机制提供新的科学依据。

[参考文献]

[1] 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.
[2] ZHOU J, TAN Y, WANG R, et al. Role of ferroptosis in fibrotic diseases [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 3689-3708.

- [3] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: From mechanisms to medicines [J]. *Nature*, 2020, 587 (7835): 555-566.
- [4] ZHAO X, KWAN J, YIP K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(1): 57-75.
- [5] WEISKIRCHEN R, WEISKIRCHEN S, TACKE F. Organ and tissue fibrosis; Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 2-15.
- [6] JUN J I, LAU L F. Resolution of organ fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 97-107.
- [7] DU X, DONG R, WU Y, et al. Physiological effects of ferroptosis on organ fibrosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5295434.
- [8] LV J, HOU B, SONG J, et al. The relationship between ferroptosis and diseases [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 15: 2261-2275.
- [9] 杨漾, 钟园园, 苏畅, 等. 基于阴阳理论探讨中医药干预铁死亡的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 227-237.
- [10] 于睿智, 庞立健, 王天娇, 等. 从虚、毒、痰、瘀辨治特发性肺纤维化 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5815-5818.
- [11] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis: Machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [12] ALBORZINIA H, IGNASHKOVA T I, DEJURE F R, et al. Golgi stress mediates redox imbalance and ferroptosis in human cells [J]. *Commun Biol*, 2018, 1: 210.
- [13] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363. e3.
- [14] 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.
- [15] PARKER J L, DEME J C, KOLOKOURIS D, et al. Molecular basis for redox control by the human cystine/glutamate antiporter system Xc [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7147.
- [16] SATO H, TAMBA M, ISHII T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(17): 11455-11458.
- [17] LI C, DENG X, XIE X, et al. Activation of glutathione peroxidase 4 as a novel anti-inflammatory Strategy [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1120.
- [18] LIU Q, BARKER S, KNUTSON M D. Iron and manganese transport in mammalian systems [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(1): 118890.
- [19] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [20] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422. e21.
- [21] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): E4966-4975.
- [22] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [23] 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.
- [24] DIXON S J, WINTER G E, MUSAVI L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-1609.
- [25] YIN H, XU L, PORTER N A. Free radical lipid peroxidation: Mechanisms and analysis [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 5944-5972.
- [26] QIAN S Y, WANG H P, SCHAFFER F Q, et al. EPR detection of lipid-derived free radicals from PUFA, LDL, and cell oxidations [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(6): 568-579.
- [27] KUHN H, BANTHIYA S, VAN LEYEN K. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 308-330.
- [28] ZOU Y, LI H, GRAHAM E T, et al. Cytochrome p450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302-309.
- [29] YAN B, AI Y, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-369.
- [30] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [31] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J].

- Nature, 2019, 575(7784): 693-698.
- [32] PORPORATO P E, FILIGHEDDU N, PEDRO J, et al. Mitochondrial metabolism and cancer [J]. *Cell Res*, 2018, 28(3): 265-280.
- [33] MAO C, LIU X, ZHANG Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [34] SONG X X, ZHU S, CHEN P, et al. AMPK-mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc⁻ activity [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-2399.
- [35] WANG S J, YI X L, WU Z J, et al. CAMKK2 defines ferroptosis sensitivity of melanoma cells by regulating AMPK-Nrf2 pathway [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(1): 189-200.
- [36] HSIEH C H, HSIEH H C, SHIH F S, et al. An innovative Nrf2 nano-modulator induces lung cancer ferroptosis and elicits an immunostimulatory tumor microenvironment [J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 7072-7091.
- [37] LIU Y, GU W. p53 in ferroptosis regulation: The new weapon for the old guardian [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 895-910.
- [38] NIU B, LEI X, XU Q, et al. Protecting mitochondria via inhibiting VDAC1 oligomerization alleviates ferroptosis in acetaminophen-induced acute liver injury [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(3): 505-530.
- [39] YU Y, 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.
- [40] WU A, 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.
- [41] BRISSOT P, LORÉAL O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 505-515.
- [42] LIU Z, LV X, SONG E, et al. Fostered Nrf2 expression antagonizes iron overload and glutathione depletion to promote resistance of neuron-like cells to ferroptosis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 407: 115241.
- [43] JENKITKASEMWONG S, WANG C Y, COFFEY R, et al. SLC39A14 is required for the development of hepatocellular iron overload in murine models of hereditary hemochromatosis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 138-150.
- [44] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [45] ZHANG Z, 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.
- [46] ZHANG Z, GUO M, LI Y, et al. RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells [J]. *Autophagy*, 2020, 16(8): 1482-1505.
- [47] ZHANG Z L, GUO M, SHEN M, et al. The BRD7-p53-SLC25A28 axis regulates ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101619.
- [48] SPAGNOLO P, KROPSKI J A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107798.
- [49] HAN Y, YE L, DU F, et al. Iron metabolism regulation of epithelial-mesenchymal transition in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1755.
- [50] TSUBOUCHI K, ARAYA J, YOSHIDA M, et al. Involvement of GPx4-regulated lipid peroxidation in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis [J]. *J Immunol*, 2019, 203(8): 2076-2087.
- [51] LIU T, XU P, KE S, et al. Histone methyltransferase SETDB1 inhibits TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis by regulating SNAIL expression and the ferroptosis signaling pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 715: 109087.
- [52] SUN L, DONG H, ZHANG W, et al. Lipid peroxidation, GSH depletion, and SLC7A11 inhibition are common causes of EMT and ferroptosis in A549 cells, but different in specific mechanisms [J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(2): 172-183.
- [53] LIU T, BAO R, WANG Q, et al. SiO₂-induced ferroptosis in macrophages promotes the development of pulmonary fibrosis in silicosis models [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2022, 11(1): 42-51.
- [54] HANANIA A N, MAINWARING W, GHEBRE Y T, et al. Radiation-induced lung injury: Assessment and management [J]. *Chest*, 2019, 156(1): 150-162.
- [55] LEE J C, KROCHAK R, BLOUIN A, et al. Dietary flaxseed prevents radiation-induced oxidative lung damage, inflammation and fibrosis in a mouse model of thoracic radiation injury [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(1): 47-53.
- [56] LI X, DUAN L, YUAN S, et al. Ferroptosis inhibitor alleviates Radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF- β ₁ [J]. *J Inflamm (Lond)*,

- 2019, 16: 11.
- [57] LIU X, ZHANG J, XIE W. The role of ferroptosis in acute lung injury [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5):1453-1461.
- [58] ZHANG B, CHEN X, RU F, et al. Liproxstatin-1 attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis by inhibiting renal tubular epithelial cells ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 843.
- [59] ZHOU L, XUE X, HOU Q, et al. Targeting ferroptosis attenuates interstitial inflammation and kidney fibrosis [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2022, 8(1): 57-71.
- [60] IDE S, KOBAYASHI Y, IDE K, et al. Ferroptotic stress promotes the accumulation of pro-inflammatory proximal tubular cells in maladaptive renal repair [J]. *Elife*, 2021, 10: e68603.
- [61] WANG J, WANG Y, LIU Y, et al. Ferroptosis, a new target for treatment of renal injury and fibrosis in a 5/6 nephrectomy-induced CKD rat model [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 127.
- [62] GYÖNGYÖSI M, WINKLER J, RAMOS I, et al. Myocardial fibrosis: Biomedical research from bench to bedside [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(2): 177-191.
- [63] MA Z G, YUAN Y P, WU H M, et al. Cardiac fibrosis: New insights into the pathogenesis [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(12): 1645-1657.
- [64] WANG J, DENG B, LIU Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 574.
- [65] ZHANG Z, TANG J, SONG J, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 130-142.
- [66] FANG X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7): 2672-2680.
- [67] PARK T J, PARK J H, LEE G S, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 835.
- [68] ZHANG X, ZHENG C, GAO Z, et al. SLC7A11/xCT prevents cardiac hypertrophy by inhibiting ferroptosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(3): 437-447.
- [69] KWON H K, KIM J M, SHIN S C, et al. The mechanism of submandibular gland dysfunction after menopause may be associated with the ferroptosis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(21): 21376-21390.
- [70] LIU K, LIU J, ZOU B, et al. Trypsin-mediated sensitization to ferroptosis increases the severity of pancreatitis in mice [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(2): 483-500.
- [71] LIN D, ZHANG M, LUO C, et al. Targeting ferroptosis attenuates inflammation, fibrosis, and mast cell activation in chronic prostatitis [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6833867.
- [72] 韩志强, 巴图德力根, 薛兰, 等. 蒙药德都红花-7味散对大鼠慢性肝损伤保护机制 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(21): 2596-2599.
- [73] 潘嘉祥, 吕晓东, 庞立健, 等. 参龙煎剂调控细胞凋亡铁死亡抑制NFIL3防治特发性肺纤维化的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5): 2481-2488.
- [74] 王俊岩, 黄育生, 刘青, 等. 心阳片抑制 MLK3/JNK/p53 介导的心肌细胞铁死亡抗慢性心力衰竭的作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2604-2607.
- [75] SUI M, JIANG X, CHEN J, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by regulating ferroptosis signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 125-133.
- [76] HUANG S, WANG Y, XIE S, et al. Isoliquiritigenin alleviates liver fibrosis through caveolin-1-mediated hepatic stellate cells ferroptosis in zebrafish and mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154117.
- [77] KONG Z, LIU R, CHENG Y. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2043-2053.
- [78] LI Y, JIN C, SHEN M, et al. Iron regulatory protein 2 is required for artemether-mediated anti-hepatic fibrosis through ferroptosis pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 845-859.
- [79] WANG L, ZHANG Z, LI M, et al. P53-dependent induction of ferroptosis is required for artemether to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(1): 45-56.
- [80] ZHANG Z, WANG X, WANG Z, et al. Dihydroartemisinin alleviates hepatic fibrosis through inducing ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Biofactors*, 2021, 47(5): 801-818.
- [81] YI J, WU S, TAN S, 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.

- [82] LUO P, LIU D, ZHANG Q, et al. Celastrol induces ferroptosis in activated HSCs to ameliorate hepatic fibrosis via targeting peroxiredoxins and HO-1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2300-2314.
- [83] LIU G, WEI C, YUAN S, et al. Wogonoside attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis through SOCS1/P53/SLC7A11 pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(11): 4230-4243.
- [84] LI L, WANG K, JIA R, et al. Ferroportin-dependent ferroptosis induced by ellagic acid retards liver fibrosis by impairing the SNARE complexes formation [J]. *Redox Biol*, 2022, 56: 102435.
- [85] ZHENG Y, ZHAO T, WANG J, et al. Curcumin alleviates liver fibrosis through inducing autophagy and ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *FASEB J*, 2022, 36(12): e22665.
- [86] KUO C Y, CHIU V, HSIEH P C, et al. Chrysophanol attenuates hepatitis B virus X protein-induced hepatic stellate cell fibrosis by regulating endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 144(3): 172-182.
- [87] HO C H, HUANG J H, SUN M S, et al. Wild bitter melon extract regulates LPS-induced hepatic stellate cell activation, inflammation, endoplasmic reticulum stress, and ferroptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6671129.
- [88] 陈悦琪, 陈奕良, 郭春花, 等. 安五脂素对小鼠肺纤维化的改善作用及其机制研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(3): 227-236.
- [89] YUAN L, SUN Y, ZHOU N, et al. Dihydroquercetin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting ferroptosis signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 845600.
- [90] 安丽平, 于琨, 耿海波, 等. 丹酚酸B抗氧化应激损伤机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(22): 227-234.
- [91] 孙源博, 宋嫣然, 王诗琪, 等. 丹酚酸B基于Nrf2-GPX4通路介导的铁死亡途径改善单侧输尿管梗阻大鼠肾脏间质纤维化 [J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(10): 1018-1024.
- [92] LO Y H, YANG S F, CHENG C C, et al. Nobiletin alleviates ferroptosis-associated renal injury, inflammation, and fibrosis in a unilateral ureteral obstruction mouse model [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 595.
- [93] LI J, YANG J, ZHU B, et al. Tectorigenin protects against unilateral ureteral obstruction by inhibiting Smad3-mediated ferroptosis and fibrosis [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 475-487.
- [94] 孙琳琳, 郝明月, 盛明薇, 等. AMPK在小檗碱减轻肾缺血再灌注小鼠肾纤维化中的作用: 与铁死亡的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(11): 1392-1396.
- [95] YANG S X, PEI T T, WANG L S, et al. Salidroside alleviates renal fibrosis in SAMP8 mice by inhibiting ferroptosis [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 8039.
- [96] TAN H, CHEN J, LI Y, et al. Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 58.
- [97] HUANG D, SHEN P, WANG C, et al. Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 990-996.
- [98] CHEN H, ZHU J, LE Y, et al. Salidroside inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating a ferroptosis-dependent pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153964.
- [99] LUO L F, GUAN P, QIN L Y, et al. Astragaloside IV inhibits adriamycin-induced cardiac ferroptosis by enhancing Nrf2 signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7): 2603-2611.
- [100] ZHANG W, QIAN S H, KANG P F, et al. Curcumin attenuates ferroptosis-induced myocardial injury in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 3159717.
- [101] YU W, CHEN C, XU C, et al. Activation of p62-Nrf2 Axis protects against doxorubicin-induced ferroptosis in cardiomyocytes: A novel role and molecular mechanism of resveratrol [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(8): 2103-2123.
- [102] LIU J, ZHANG M, QIN C, et al. Resveratrol attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis via inducing KAT5/GPX4 in myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 906073.
- [103] MARCONI G D, FONTICOLI L, RAJAN T S, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): The type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1587.

[责任编辑 孙丛丛]