

中药通过调控铁死亡干预急性肝损伤作用机制的研究进展

陈尹滢¹, 付学良¹, 邓大秀¹, 毛禹凡¹, 刘 洋¹, 程雨涵¹, 沈 昕^{1,2*}

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉 430065)

摘要: 急性肝损伤是临床常见的肝脏疾病之一, 严重威胁人类健康, 目前临床防治方法有限。近年来研究发现, 一种以铁依赖脂质过氧化为特征的程序性细胞死亡方式——铁死亡参与了急性肝损伤的发生发展, 故调控铁死亡可减轻肝脏损伤程度, 改善肝脏功能状态, 正成为防治本病的新靶点。中药具有多靶点、多途径、不良反应少等优势, 越来越多的研究聚焦于其防治急性肝损伤的作用机制。本文系统梳理近年来相关文献, 重点阐述铁死亡在急性肝损伤中的作用, 以及中药活性成分、提取物、复方通过调控铁死亡干预急性肝损伤的作用机制, 以期对相关临床治疗方案的优化和新方法的探索提供依据。

关键词: 中药; 活性成分; 提取物; 复方; 急性肝损伤; 铁死亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3330-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.023

急性肝损伤是各种损伤因素造成原无肝病或虽有肝病但处于稳定状态者在 2 周内肝脏功能急剧恶化的一类疾病^[1]。该病情进展迅速, 部分患者可因短期内大量肝细胞死亡, 出现高致死率的急性肝功能衰竭, 肝移植是目前唯一有效的治疗方法, 但供体肝源的稀缺、高昂的治疗成本以及紧急移植后的高死亡率限制了其临床应用^[2]。因此, 积极寻求切实可行的防治方法对于提高急性肝损伤临床疗效具有重要意义。

肝细胞死亡是急性肝损伤的重要病理特征^[3]。近年来, 一种以铁依赖脂质过氧化为特征的程序性细胞死亡方式——铁死亡被证实是急性肝损伤中肝细胞死亡的重要形式之一^[4], 在急性肝损伤病程中发挥了重要作用^[5]。铁死亡是细胞代谢和氧化还原稳态失衡的综合体现, 其发生机制涉及铁代谢紊乱、脂质过氧化、抗氧化系统失衡等多个方面^[6]。多项研究证实, 中药可以通过调控铁死亡有效防治急性肝损伤。本文将重点阐述铁死亡在急性肝损伤中的作用, 以及中药调控铁死亡干预急性肝损伤的相关机制, 以期对相关临床防治提供新的思路和方向。

1 铁死亡在急性肝损伤中的作用

1.1 铁代谢紊乱 铁是人体必需微量元素, 主要以亚铁离子(Fe^{2+})和铁离子(Fe^{3+})形式存在, 参与体内多种代谢过程。生理条件下, 机体铁代谢受到严格调控以维持铁稳态; 当细胞发生铁代谢紊乱, 尤其是铁超载时, 过多的游离 Fe^{2+} 通过芬顿反应和酶促氧化作用, 导致细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、脂质过氧化物堆积, 触发铁死亡^[7]。急性酒精中毒模型小鼠肝脏铁代谢紊乱, 表现为转铁蛋白受体 (transferrin receptor, Tfr)、二价金属转

运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 表达升高, 膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN)、铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH) 表达降低, 从而增加铁摄入, 减少铁排出, 导致细胞内 Fe^{2+} 积累, 触发肝细胞铁死亡, 引起急性肝损伤^[8]。在肝脏缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, I/R) 中, 铁超载被证实是触发铁死亡的关键性因素^[9]。门静脉阻断手术患者肝脏组织中谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 表达降低, 长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (long-chain acyl-coenzyme A synthase 4, ACSL4) 表达、 Fe^{3+} 水平升高, 提示铁死亡参与肝脏 I/R 损伤, 而在高铁饮食喂养的小鼠发生肝脏 I/R 后, 铁死亡负调控因子 FTH、GPX4 水平升高, 正调控因子 ACSL4 水平降低, 伴有脂质过氧化增强, 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平升高, 铁螯合剂去铁胺可消除上述改变, 减轻肝损伤, 进一步证实铁超载介导的铁死亡是导致肝脏 I/R 的重要机制之一^[10]。此外, 阿霉素可通过升高小鼠肝脏铁代谢相关蛋白 Tfr、FPN、FTH、铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 表达, 导致细胞内 Fe^{2+} 积累, 触发肝细胞铁死亡, 诱导肝损伤^[11], 而在甲氨蝶呤所诱导的小鼠急性肝损伤中, 铁超载所触发的肝细胞铁死亡也是其主要损伤机制之一^[12]。

铁自噬作为一种调节细胞内铁代谢的选择性自噬, 可通过核受体辅激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导细胞内铁蛋白转运至自噬溶酶体中降解并释放出游离铁, 参与维持细胞内铁稳态。当其过度激活时, 铁自噬会导致铁蛋白大量降解, 致使细胞内铁超载和致死性 ROS 堆积, 触发铁死亡^[13]。在利福平诱导的急性肝损

收稿日期: 2025-04-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174344); 湖北省自然科学基金联合基金项目 (2024AFD244)

作者简介: 陈尹滢 (2000—), 女, 硕士生, 从事中医药防治肝脏疾病的应用基础研究。E-mail: 3040236186@qq.com

* 通信作者: 沈 昕 (1979—), 女, 博士, 教授, 从事中医药防治肝脏疾病的应用基础研究。E-mail: shen_xin2007@aliyun.com

伤模型中，其肝毒性作用被证实与铁自噬介导的肝细胞铁死亡有关。利福平通过抑制 70 kDa 热休克蛋白 8（heat shock 70kDa protein 8, HSPA8）表达，激活高通量自噬，导致铁蛋白大量降解以及细胞内 Fe^{2+} 水平升高，触发肝细胞铁死亡^[14]。在脓毒血症所致的急性肝损伤中，铁自噬介导的铁死亡也是导致肝细胞死亡的重要原因，而 Yes 关联蛋白 1（Yes-associated protein 1, YAP1）可以通过干扰 NCOA4 与 FTH 之间相互作用，抑制铁自噬，从而减轻肝细胞铁死亡，缓解肝脏损伤^[15]。

1.2 脂质过氧化物积累 不受限制的脂质过氧化是铁死亡的标志性特征^[6]。细胞中参与膜磷脂合成的多不饱和脂肪酸对过氧化过程尤为敏感，能在 ACSL4 和溶血磷脂酰基转移酶 3 参与下形成脂质过氧化底物——多不饱和脂肪酸磷脂。多不饱和脂肪酸磷脂在自由基介导的非酶氧化或脂氧合酶介导的氧化作用下形成脂质氢过氧化物，破坏细胞膜的脂质双分子层结构，导致细胞铁死亡^[16-17]。同时，脂质过氧化过程中还可以生成大量烃类、醇类、醛类等过氧化中间产物，如 MDA、4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal, 4-HNE）等，这些过氧化中间产物具有细胞毒性，能造成细胞结构破坏和功能丧失^[16,18]。在四氯化碳（carbon tetrachloride, CCl_4 ）暴露的小鼠肝脏和人肝细胞中，ACSL4 表达和 4-HNE、MDA 水平升高，细胞发生铁死亡。应用 ACSL4 抑制剂罗格列酮可抑制模型小鼠肝脏脂质过氧化，减轻肝损伤；将 ACSL4 基因敲除也可减轻 CCl_4 诱导的人肝细胞的脂质过氧化和铁死亡，证实脂质过氧化介导的铁死亡是 CCl_4 诱导急性肝损伤的重要机制之一^[19]。在异烟肼和利福平联用抗结核药所致药物性肝损伤患者和模型小鼠肝组织中均发现，ACSL4 表达升高，GPX4 表达降低，提示损伤肝组织发生脂质过氧化和铁死亡。补充谷胱甘肽（glutathione, GSH）可降低脂质过氧化水平，有效预防此类急性肝损伤的发生，而补充琥珀酸亚铁却加重了上述药物引起的脂质过氧化和肝损伤^[20]。此外，对乙酰氨基酚（acetaminophen, APAP）诱导的急性肝衰竭小鼠模型中来源于多不饱和脂肪酸的脂质过氧化物水平升高，并且自氧化是 APAP 驱动脂质氧化的主要机制，而抑制 ACSL4 表达可以有效防治 APAP 的肝毒性^[21]。

1.3 抗氧化系统失衡 胱氨酸-谷氨酸反向转运体（antiporter of cystine and glutamate, System Xc-）/GSH/GPX4 抗氧化途径被认为是铁死亡的经典调控途径。GPX4 以辅因子 GSH 氧化为代价，催化磷脂氢过氧化物还原成无毒性的脂质醇，保护细胞免受脂质过氧化损伤，抑制铁死亡的发生^[22]。在 APAP 诱发的急性肝损伤中，过量的 APAP 进入肝脏导致其反应性代谢产物 *N*-乙酰-对-苯醌亚胺聚集，致使 GSH 耗竭，伴随 GPX4 失活，从而触发肝细胞铁死亡，引起肝损伤^[23]，而细胞内 GSH 的生成依赖于（半）胱氨酸的存在。System Xc-作为一种由转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11）与调节亚基溶质载体家族 3 成员 2 通过二硫键相连组成的胱氨

酸-谷氨酸反向转运体，以谷氨酸为交换将胱氨酸导入细胞内，促进 GSH 的生物合成^[24]。Liu 等^[25]研究显示，乙型肝炎病毒 X 蛋白可通过激活 Zeste 基因增强子同源物（enhancer of zeste homolog2, EZH2）催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化（trimethylated lysine-27 of histone H3, H3K27m3），抑制 SLC7A11 表达，诱发肝细胞铁死亡，导致急性肝衰竭。Zeng 等^[26]研究显示，以硝化应激为特征的吡啶胺 2, 3-双加氧酶 1 依赖性铁死亡参与了刀豆蛋白 A（concanavalin A, ConA）诱导的小鼠急性免疫性肝炎，SLC7A11 表达降低是 ConA 诱导肝细胞铁死亡的关键因素。

新近铁死亡抑制蛋白 1（ferroptosis suppressor protein 1, FSP1）被证实是一种以 GPX4 非依赖方式抵御铁死亡脂质过氧化的抗氧化系统。作为一种黄素蛋白，FSP1 能将辅酶 Q10（coenzyme Q10, CoQ10）还原为二氢泛醌，后者可清除细胞内 ROS 和脂质自由基，抑制铁死亡^[27]。在顺铂诱导的急性肝损伤小鼠模型以及铁死亡激活剂 RSL3 诱导的 AML-12 细胞模型中均发现，FSP1 表达被抑制，脂质过氧化产物 4-HNE、MDA 水平升高，而激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α （peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α ）/FSP1 信号轴表达则可缓解由铁死亡介导的肝脏损伤^[28]。

2 中药调控铁死亡防治急性肝损伤的作用机制

2.1 活性成分

2.1.1 萜类 松香酸能抑制 APAP 诱导的小鼠肝脏促炎性细胞因子的产生，降低 MDA、 Fe^{2+} 水平，升高 GSH 水平和 GPX4、SLC7A11 表达，改善肝脏损伤，上述作用与其激活核因子 E2 有关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）信号通路，发挥抗炎和抗铁死亡效应有关^[29]。黄芪甲苷可改善顺铂诱导的小鼠急性肝损伤，其作用机制与活化 PPAR α 信号通路，升高 FSP1 表达，降低花生四烯酸-15-脂氧合酶（arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15）活性和 4-HNE 水平，阻止肝细胞铁死亡有关^[28]。水晶兰苷能升高细胞内 GSH 水平和 FTH1 表达，减少胞内 Fe^{2+} 和 MDA 积累，抑制肝细胞铁死亡，同时增强肝细胞自噬，共同减轻甲氨蝶呤引起的肝脏损伤^[12]。虾青素可降低阿霉素诱导的急性肝损伤模型小鼠肝脏和 HepG2 细胞 TIR1、FPN1、FTH、FTL 表达，减轻铁超载，抑制铁死亡，缓解氧化应激和炎症反应，从而改善肝脏损伤^[11]。

熊果酸能激活肝激酶 B1（liver kinase B1, LKB1）/腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）信号通路，调节乙酰辅酶 A 羧化酶活性，抑制脂质合成和过氧化，同时升高肝脏组织 GPX4、SLC7A11 表达，抑制氧化应激介导的铁死亡，缓解酒精中毒所导致的小鼠急性肝损伤^[30]。人参皂苷 Rd 能抑制环鸟苷酸-腺苷酸合酶（cyclic GMP-AMP synthase, cGAS）/干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes, STING）信号通路，升高 GPX4 表达和 GSH 水平，降低 ROS、4-HNE 水平，阻止肝细胞发生铁死亡，改善 CCl_4 诱导的小鼠急性肝损伤^[31]。

芳樟醇激活 Nrf2/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路, 升高肝组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶表达和 GSH 水平, 降低 Fe²⁺、MDA 水平, 抑制铁死亡, 从而实现对黄曲霉毒素 B1 诱导的大鼠急性肝损伤的保护作用^[32]。

2.1.2 黄酮类 黄腐酚可减少 Fe²⁺ 积累, 降低 ROS、MDA 水平, 改善 GSH 耗竭, 从而抑制铁死亡, 缓解 APAP 诱导的肝损伤。其分子机制为共价修饰 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 的功能性半胱氨酸残基 Cys151、Cys273、Cys288, 抑制 Nrf2 降解并促进其核易位, 继而激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路, 抑制肝细胞铁死亡^[33]。山柰酚可减轻 APAP 诱导的小鼠肝脏损伤和炎症反应, 改善模型小鼠肝脏铁超载和氧化应激, 同时能逆转 APAP 诱导的 L02 细胞活性降低和细胞内 GSH 水平降低, 抑制 ROS 积累。进一步机制学研究显示, 山柰酚能与 Keap1 竞争性结合, 促进 Nrf2 释放, 从而激活 Nrf2 信号通路, 升高 GPX4 表达, 减轻氧化应激和铁死亡介导的肝脏损伤^[34]; 葛根素可降低 APAP 诱导急性肝损伤模型小鼠肝组织中 ROS、MDA、4-HNE 水平, 升高 SLC7A11、GPX4 蛋白表达和 *TfR1*、*DMT1* mRNA 表达, 从而抑制肝细胞铁死亡, 发挥保护作用^[35]。

黄芩素能激活损伤肝组织中 Nrf2/HO-1 信号通路, 减轻氧化应激, 同时降低花生四烯酸 12-脂氧合酶 (arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12) 活性, 减轻脂质过氧化, 从而抑制 CCl₄ 诱导的肝细胞铁死亡, 此外还可抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 介导的炎症反应, 共同改善 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤^[36]。木犀草素可升高 SLC7A11、GPX4 表达和 GSH 水平, 降低 Fe²⁺、MDA 水平, 从而抑制铁死亡, 改善 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤^[37]。夏佛塔苷通过激活 Nrf2/GPX4 信号通路, 抑制 ALOX12、羟酸氧化酶 1 活性, 降低 ROS 水平, 减轻氧化应激和线粒体铁超载, 从而抑制铁死亡, 改善 CCl₄ 诱导的急性肝损伤^[38]。

汉黄芩素通过抑制 ALOX15 和诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达, 恢复 GSH、SOD 水平, 减轻 ROS、MDA 积累, 从而抑制铁死亡, 改善大鼠肝移植 I/R 损伤^[39]。黄芩苷预处理的间充质干细胞衍生外泌体可减轻 *D*-氨基半乳糖/脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤, 其作用机制为升高自噬蛋白 p62 表达, 活化 Keap1/Nrf2 信号通路, 减少 ROS 和脂质过氧化物生成, 抑制肝细胞铁死亡^[40]。

槲皮素能升高 GPX4 表达和 GSH 水平, 抑制 ROS 生成, 降低胞内 Fe²⁺ 和 MDA 水平, 从而阻止 ConA 诱导的急性免疫性肝炎体外细胞模型铁死亡的发生^[41]。川陈皮素通过调控肠道菌群激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 升高肝组织 GPX4 表达和 GSH 水平, 降低环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 活性和 Fe²⁺ 水平, 从而抑制铁死亡, 减轻脓毒症引起的小鼠急性肝损伤^[42]。广州相思子的有效成分 AH-15 通

过激活 AMPK 信号通路, 升高 Nrf2、SLC7A11 铁蛋白表达, 从而抑制铁死亡, 减轻酒精中毒诱导的小鼠急性肝损伤^[43]。

2.1.3 生物碱类 (+)-黄皮酰胺特异性与 Keap1 的 Cys151 残基反应, 阻断 Nrf2 泛素化, 增加 Nrf2 稳定性, 继而激活 Nrf2 信号通路, 抑制肝细胞铁死亡, 改善 APAP 诱导的肝脏损伤^[44]。

2.1.4 多糖类 岩藻多糖通过激活 Nrf2/HO-1/GPX4 信号轴, 清除 ROS, 抑制脂质过氧化和铁积累, 从而阻止肝 I/R 损伤诱导的铁死亡^[45]。

2.1.5 酚类 阿魏酸通过阻断 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路, 减轻炎症反应。同时, 它激活 Nrf2 信号通路并促进多种抗氧化剂的合成, 升高 GPX4、SLC7A11 表达, 减少 ROS、Fe²⁺ 积累, 减轻脂质过氧化, 从而抑制铁死亡, 缓解电离辐射诱导的大鼠肝损伤^[46]。

2.1.6 其他 双环醇能升高 Nrf2、SLC7A11、GPX4 表达, 降低肿瘤蛋白 p53 表达, 抑制铁死亡, 预防 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤^[47]。萝卜硫素通过激活 Nrf2 信号通路升高 SLC7A11、GPX4 和自噬相关蛋白表达, 诱导 Nrf2 依赖性自噬, 阻止 SLC7A11 与 β -肌联素 1 (coiled-coil, myosin-like BCL2 interacting protein, BECN1) 的结合, 促进 SLC7A11 的膜转运和 GSH 合成, 从而抑制铁死亡, 改善 CCl₄ 诱导的大鼠急性肝损伤^[48]。红景天苷通过激活 AMPK/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 信号通路, 抑制激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 及其下游阳离子转运调节蛋白同源物 1 (cation transport regulator-like protein 1, CHAC1) 表达, 减少 GSH 降解, 从而抑制内质网应激触发的肝细胞铁死亡, 缓解 APAP 诱导的急性肝损伤^[49]。甘草酸与精氨酸形成的甘草酸-精氨酸盐可改善顺铂诱导的急性肝损伤, 其作用机制与抑制自噬相关基因 BECN1-SLC7A11 复合物的形成, 升高 SLC7A11、GPX4 表达, 阻止肝细胞铁死亡和自噬性死亡有关^[50]。

2.2 提取物

2.2.1 玫瑰乙醇提取物 Lei 等^[51] 研究显示, 玫瑰乙醇提取物可升高 SIRT1 表达, 促进 LKB1、AMPK 磷酸化, 促进 APAP 中毒小鼠肝脏 Nrf2 核易位, 增强 HO-1、谷胱甘肽半胱氨酸连接酶催化亚基的转录, 抑制肝细胞铁死亡和凋亡, 减轻肝脏损伤。

2.2.2 桑葚水提物 Wei 等^[52] 研究显示, 桑葚水提物可激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 促进 GSH、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶合成, 降低 ROS 水平, 减轻氧化应激; 降低 ACSL4 表达, 升高 SLC7A11、GPX4 表达, 抑制铁死亡, 从而减轻 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤。

2.3 复方

2.3.1 清肝益脾胶囊 清肝益脾胶囊由泥鳅、青黛、僵蚕组成。季阿芳等^[53] 研究证实, 它可抑制抗结核药所致药物性肝损伤模型小鼠肝脏脂质代谢酶的异常表达, 降低

ACSL4 表达,减轻脂质过氧化,从而抑制铁死亡,缓解肝损伤。

2.3.2 逍遥散 逍遥散由柴胡、当归、芍药、白术、茯苓、甘草、生姜、野薄荷组成。Bai 等^[54]研究显示,它通过调控 G-丰富 RNA 顺序结合因子 1 (G-rich RNA sequence binding factor 1, Grsf1) 介导的线粒体稳态,升高线粒体合成相关蛋白表达,减轻肝脏氧化应激;升高 GPX4、FTH1 表达,降低 TIR1 表达,抑制肝脏铁死亡,从而改善抗结核药所致药物性肝损伤模型小鼠肝脏损伤。

2.3.3 扶正养肝合剂 扶正养肝合剂由当归、五味子、枸杞、虫草菌丝组成。何银等^[55]研究显示,它可升高肝组织中 SLC7A11、GPX4 表达和 NADPH、GSH 水平,降低 COX2 表达,减少 MDA 的产生,从而抑制铁死亡,缓解 APAP 诱导的小鼠急性肝损伤。

2.3.4 肝胆康 肝胆康由藤草、半枝莲草、五味子、栀子、甘草、板蓝根组成。Wei 等^[56]研究表明,其水提物通过减少 NF-κB p65 亚基核易位,抑制炎症反应;通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路,升高 GPX4 表达,降低 ACSL4、铁蛋白表达,减少脂质过氧化和铁积累,抑制肝细胞铁死亡,

缓解 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤。

2.3.5 温清饮 温清饮由黄连、黄白、栀子、黄芩根、熟地黄、白芍、当归根、川芎组成。Xie 等^[57]体内外研究显示,它通过激活 Nrf2 信号通路,升高 HO-1、SLC7A11、FSP1、GPX4 表达和 SOD 活性,降低细胞内 Fe²⁺、ROS、MDA 积累,从而抑制肝细胞铁死亡,缓解脓毒血症诱导的小鼠急性肝损伤。

2.3.6 牛角地黄解毒汤 牛角地黄解毒汤由水牛角、赤芍、茵陈、生地黄、刘寄奴草、秦艽、栀子、牡丹皮、甘草组成。Ji 等^[58]研究发现,它能升高半胱氨酸水平和 GPX4 活性,降低谷氨酸水平,诱导 GSH 代谢重编程,从而升高 GSH 水平;减少 Fe²⁺ 积累,减轻脂质过氧化,从而抑制铁死亡,改善 D-氨基半乳糖/脂多糖诱导的大鼠急性肝衰竭。

2.3.7 茵陈蒿汤 茵陈蒿汤由茵陈、栀子和大黄组成。李竹蓉等^[59]研究显示,它通过升高 SLC7A11、GPX4 表达,降低胞内 Fe²⁺、ROS、MDA 水平,从而抑制 ConA 诱导的肝细胞铁死亡,改善急性免疫性肝炎小鼠肝脏损伤。

具体见表 1。

表 1 中药靶向调控铁死亡改善急性肝损伤作用机制

病因	名称	动物/细胞模型	剂量	作用机制	文献
对乙酰氨基酚	松香酸	C57BL/6 小鼠和 Nrf2 敲除 C57BL/6J 小鼠	10、20、40 mg/kg	激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制炎症和铁死亡	[29]
		小鼠肝细胞系 AML12	20、40、80 μmol/L		
	黄腐酚	C57BL/6J 小鼠	20、40 mg/kg	活化 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路,抑制铁死亡	[33]
		人终末分化肝细胞系 HepaRG	10 μmol/L		
	山柰酚	BALB/c 小鼠	40、80 mg/kg	激活 Nrf2 信号通路,减少铁积累,抑制铁死亡	[34]
		人肝细胞系 L02	5、10、20 μmol/L		
	葛根素	C57BL/6J 小鼠	50、200 mg/kg	激活 SLC7A11/GPX4 信号通路,抑制铁死亡	[35]
		C57BL/6 小鼠	50 mg/kg	以 Cys151 依赖方式激活 Keap1/Nrf2 信号通路,抑	[44]
	(+)-黄皮酞胺	人终末分化肝细胞系 HepaRG	10、20 μmol/L	制铁死亡	
		C57BL/6J 小鼠	100 mg/kg	激活 AMPK/SIRT1 信号通路,抑制 ATF4/CHAC1	[49]
抗结核药物(利福平+异烟肼)	红景天苷	小鼠肝细胞系 AML12	10 μmol/L	轴介导的内质网应激相关铁死亡	
		Kunming 小鼠	50、100 mg/kg	激活 SIRT1 并升高 LKB1/AMPK/Nrf2 抗氧化级	[51]
	玫瑰乙醇提取物	小鼠肝细胞系 AML12	10、30 μg/mL	联,抑制铁死亡和凋亡	
		C57BL/6 小鼠	0.12、0.24 g/kg	升高 SLC7A11/GPX4 信号通路,抑制铁死亡	[55]
	扶正养肝合剂	C57BL/6 小鼠	200 mg/kg	减少脂质过氧化,抑制铁死亡	[53]
		BALB/c 小鼠	0.32、0.64 g/kg	调控线粒体氧化应激途径中 Grsf1 表达,改善氧化	[54]
阿霉素	黄芪甲苷	C57BL/6 小鼠	40、80 mg/kg	应激,抑制铁死亡	
		小鼠肝细胞系 AML12(RSL3 诱导)	12.5、25、50 μmol/L	激活 PPARα/FSP1 信号通路,抑制铁死亡	[28]
	甘草酸-精氨酸盐	C57BL/6J 小鼠	100、200 mg/kg	抑制 BECN1 介导的铁死亡	[50]
		小鼠原代肝细胞	100 μmol/L		
甲氨蝶呤	水晶兰苷	BALB/c 小鼠	40、80 mg/kg	抑制铁死亡,促进自噬	[12]
		大鼠肝细胞系 BRL3A	25、50、100 μmol/L		
四氯化碳	虾青素	SD 大鼠	7.5、15 mg/kg	减轻铁超载,抑制铁死亡	[11]
		人肝癌细胞系 HepG2	40 μmol/L		
	人参皂苷 Rd	C57BL/6 小鼠	10、20 mg/kg	抑制 cGAS/STING 信号通路,减轻铁死亡	[31]
		C57BL/6 小鼠	100 mg/kg	激活 Nrf2/HO-1 信号通路,降低 ALOX12、NF-κB	[36]
黄芩素	木犀草素	人肝癌细胞系 HepG2	10、20 μmol/L	信号通路,抑制铁死亡和炎症反应	
		C57BL/6 小鼠	40 mg/kg	激活 SLC7A11/GPX4 信号通路,抑制铁死亡	[37]
		人肝癌细胞系 HepG2	12.5、25、50 μmol/L		

续表 1

病因	名称	动物/细胞模型	剂量	作用机制	文献
	夏佛塔苷	Kunming 小鼠	20、40 mg/kg	激活 Nrf2/GPX4 信号通路,减轻氧化应激和线粒体铁超载,抑制铁死亡	[38]
		小鼠肝细胞系 AML12	80 ng/mL		
	双环醇	C57BL/6 小鼠	200 mg/kg	激活 Nrf2/GPX4 信号通路,抑制铁死亡	[47]
		人肝细胞系 L02	10 μmol/L		
	萝卜硫素	SD 大鼠	20 mg/kg	激活 Nrf2 及其依赖性自噬,协同抑制铁死亡	[48]
		人肝细胞系 L02 和大鼠肝细胞系 BRL	2. 5、5、10、20 μmol/L		
	桑葚水提物	ICR 小鼠	100、200 mg/kg	激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制氧化应激和铁死亡	[52]
		人肝癌细胞系 HepG2	20 μmol/L		
	肝胆康	ICR 小鼠	1. 17、2. 34、4. 68 mg/kg	激活 Keap1/Nrf2 信号通路,抑制炎症反应、氧化应激和铁死亡	[56]
		人肝癌细胞系 HepG2	20 μg/mL		
	熊果酸	ICR 小鼠	20、40、80 mg/kg	激活 LKB1/AMPK 信号通路,抑制脂质合成和过氧化,升高 SLC7A11/GPX4 信号通路相关蛋白表达,抑制氧化应激介导的铁死亡	[30]
		人肝癌细胞系 HepG2	2、5、10 μmol/L		
	黄酮类化合物 AH-15	C57BL/6J 小鼠	3、10、30 mg/kg	激活 AMPK/NRF2 信号通路,抑制铁死亡	[43]
		小鼠肝细胞系 AML12	2. 5、5、10 μmol/L		
	汉黄芩素	SD 大鼠	20 mg/kg	抑制 ALOX15/iNOS 介导的铁死亡	[39]
		大鼠肝细胞系 BRL 3A	16 μmol/L		
缺血/再灌注损伤	岩藻多糖	BALB/c 小鼠	40 mg/kg	激活 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路,抑制铁死亡	[45]
		人肝细胞系 L02	50 μg/mL		
	D-氨基半乳糖/脂多糖	C57BL/6 小鼠	10 μg/kg	激活 p62/Keap1/Nrf2 信号通路,抑制铁死亡	[40]
		小鼠原代肝细胞	150 μg/mL		
	牛角地黄解毒汤	SD 大鼠	0. 2 g/kg	诱导 GSH 代谢重编程,抑制铁死亡	[58]
		人肝细胞系 L02	10% 含药血清		
	刀豆蛋白 A	大鼠肝细胞系 BRL3A	100 μmol/L	升高 GSH/GXP4 表达,抑制铁死亡	[41]
		C57BL/6 小鼠	4. 7 mg/kg	升高 SLC7A11/GPX4 信号通路相关蛋白表达,抑制铁死亡	[59]
黄曲霉毒素 B1 脓毒症	枳椇醇	SD 大鼠	200 mg/kg	激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制铁死亡和氧化应激	[32]
	川陈皮素	C57BL/6 小鼠	50 mg/kg	调节肠道菌群,升高 Nrf2/GPX4 信号通路相关蛋白表达,抑制铁死亡	[42]
	温清饮	C57BL/6 小鼠	5. 4、10. 8 g/kg	激活 Nrf2 信号通路,抑制铁死亡	[57]
电离辐射	阿魏酸	大鼠	50 mg/kg	调控 JAK/STAT/Nrf2 信号通路,抑制炎症反应和铁死亡	[46]

3 结语与展望

铁死亡被证实在急性肝损伤的发生发展中发挥重要作用,已成为临床急性肝损伤防治的新靶点与新视角。中药在调控铁死亡防治急性肝损伤方面具有多通路、多靶点、不良反应少等独特的优势且效果显著,应用前景广阔。然而,目前应用中中药调控铁死亡防治急性肝损伤的研究主要集中在以动物模型和细胞模型为主的基础性实验,尚缺乏深入而广泛的随机对照双盲临床试验,相关数据不足,限制了对中药作用靶向性和有效性的客观评估。因此,未来如何设计完整、严谨的临床试验,系统性观察中药调控铁死亡防治急性肝损伤的临床疗效,切实挖掘出疗效明确、不良反应少的中药应用于急性肝损伤的防治,是一个亟待解决的问题。同时,中药调控铁死亡防治急性肝损伤的研究多数聚焦于活性成分,而对复方的涉及较少。因此,如何利用中药复方多组分、多靶点、协同起效的特征,挖掘出更多调控铁死亡防治急性肝损伤的相关作用机制,体现中药整体治疗的特色优势,也是值得进一步思考的问题。

参考文献:

[1] 刘双庆,杨建中,杨 婷,等. 成人急性肝损伤诊疗急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2024, 44(1): 5-12.

[2] Maiwall R, Kulkarni A V, Arab J P, *et al.* Acute liver failure[J]. *Lancet*, 2024, 404(10454): 789-802.

[3] Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe R F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(4): 765-783.

[4] Stockwell B R, Friedmann Angeli J P, Bayir H, *et al.* Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.

[5] Chen J Y, Li X P, Ge C D, *et al.* The multifaceted role of ferroptosis in liver disease[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3): 467-480.

[6] 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.

[7] Zhu L J, Zhou J, Yu C, *et al.* Unraveling the molecular regulation of ferroptosis in respiratory diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2531-2546.

[8] Guan S, Zhang S Z, Liu M T, *et al.* Preventive effects of lactoferrin on acute alcohol-induced liver injury *via* iron chelation and regulation of iron metabolism[J]. *J Dairy Sci*, 2024, 107(8): 5316-5329.

[9] Yamada N, Karasawa T, Wakiya T, *et al.* Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: Potential role of ferroptosis[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(6): 1606-1618.

[10] Wu S, Yang J, Sun G L, *et al.* Macrophage extracellular traps aggravate iron overload-related liver ischaemia/reperfusion injury[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(18): 3783-3796.

[11] Yin B W, Ren J Y, Liu X Y, *et al.* Astaxanthin attenuates doxorubicin-induced liver injury *via* suppression of ferroptosis in rats[J]. *J Funct Foods*, 2024, 121: 106437.

[12] Du J M, Zou Q, Shen Y, *et al.* Monotropein mitigates methotrexate-induced liver injury by activating autophagy and inhibiting ferroptosis[J]. *J Funct Foods*, 2024, 121: 106413.

[13] Hou W, Xie Y C, Song X X, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.

[14] Zhou J, Tan Y Z, Hu L L, *et al.* Inhibition of HSPA8 by rifampicin contributes to ferroptosis *via* enhancing autophagy[J]. *Liver Int*, 2022, 42(12): 2889-2899.

[15] Wang J, Zhu Q, Li R, *et al.* YAP1 protects against septic liver injury *via* ferroptosis resistance[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 163.

[16] Do Q, Xu L B. How do different lipid peroxidation mechanisms contribute to ferroptosis? [J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2023, 4(12): 101683.

[17] Kagan V E, Mao G W, Qu F, *et al.* Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.

[18] Ayala A, Muñoz M F, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438.

[19] Tao L, Xue Y F, Sun F F, *et al.* MitoQ protects against carbon tetrachloride-induced hepatocyte ferroptosis and acute liver injury by suppressing mtROS-mediated ACSL4 upregulation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 486: 116914.

[20] Pan Y Z, Tang P J, Cao J, *et al.* Lipid peroxidation aggravates anti-tuberculosis drug-induced liver injury: Evidence of ferroptosis induction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1512-1518.

[21] Yamada N, Karasawa T, Kimura H, *et al.* Ferroptosis driven by radical oxidation of n-6 polyunsaturated fatty acids mediates acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 144.

[22] Maiorino M, Conrad M, Ursini F. GPx4, lipid peroxidation, and cell death: Discoveries, rediscoveries, and open issues[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(1): 61-74.

[23] Larson A M. Acetaminophen hepatotoxicity[J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(3): 525-548.

[24] Koppula P, Zhuang L, Gan B Y. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.

[25] Liu G Z, Xu X W, Tao S H, *et al.* HbX facilitates ferroptosis in acute liver failure *via* EZH2 mediated SLC7A11 suppression[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 67.

[26] Zeng T, Deng G H, Zhong W C, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 enhances hepatocytes ferroptosis in acute immune hepatitis associated with excess nitrative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 668-679.

[27] Doll S, Freitas F P, Shah R, *et al.* FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.

[28] Guo J N, Le Y F, Yuan A N, *et al.* Astragaloside IV ameliorates cisplatin-induced liver injury by modulating ferroptosis-dependent pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118080.

[29] An Y, Luo Q, Han D H, *et al.* Abietic acid inhibits acetaminophen-induced liver injury by alleviating inflammation and ferroptosis through regulating Nrf2/HO-1 axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110029.

[30] Zhou L F, Xiao M, Li Y X, *et al.* Ursolic acid ameliorates alcoholic liver injury through attenuating oxidative stress-mediated ferroptosis and modulating gut microbiota[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(38): 21181-21192.

[31] Li Y G, Yu P, Fu W W, *et al.* Ginsenoside Rd inhibited ferroptosis to alleviate CCl₄-induced acute liver injury in mice *via* cGAS/STING pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(1): 91-105.

[32] 王 萌, 薛春苗, 黄 鑫, 等. 芳樟醇调控 Nrf2/HO-1 抑制黄曲霉毒素 B1 所致肝损伤的实验[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(14): 89-96.

[33] Deng Y Y, Chu X Y, Li Q, *et al.* Xanthohumol ameliorates drug-induced hepatic ferroptosis *via* activating Nrf2/xCT/GPX4 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155458.

[34] Li H Y, Weng Q Q, Gong S, *et al.* Kaempferol prevents acetaminophen-induced liver injury by suppressing hepatocyte ferroptosis *via* Nrf2 pathway activation[J]. *Food Funct*, 2023, 14(4): 1884-1896.

[35] 钟艾琪, 王 奇, 莫友胜. 葛根素通过抑制铁死亡改善对乙酰氨基酚诱导小鼠急性肝损伤的作用及机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(12): 1729-1735.

[36] Dai C S, Li H, Wang Y, *et al.* Inhibition of oxidative stress and ALOX12 and NF-κB pathways contribute to the protective effect of baicalein on carbon tetrachloride-induced acute liver injury[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 976.

[37] Han Z Q, Batudeligen, Chen H M, *et al.* Luteolin attenuates CCl₄-induced hepatic injury by inhibiting ferroptosis *via* SLC7A11[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 193.

[38]

Yu Y, Liang J W, Yuan Z X, *et al.* Bioactive compound schaftoside from *Clinacanthus nutans* attenuates acute liver injury by inhibiting ferroptosis through activation the Nrf2/GPX4 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118135.

[39]

Jia D G, Wu K, Luo J F, *et al.* Wogonin alleviates DCD liver ischemia/reperfusion injury by regulating ALOX15/iNOS-mediated ferroptosis[J]. *Transplantation*, 2024, 108 (12) : 2374-2385.

[40]

Zhao S X, Huang M X, Yan L L, *et al.* Exosomes derived from baicalin-pretreated mesenchymal stem cells alleviate hepatocyte ferroptosis after acute liver injury *via* the Keap1-NRF2 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8287227.

[41]

Hou Y W, Chen C, Li Z R, *et al.* Protective effect of quercetin against macrophage-mediated hepatocyte injury *via* anti-inflammation, anti-apoptosis and inhibition of ferroptosis[J]. *Autoimmunity*, 2024, 57(1) : 2350202.

[42]

Huang W, Chen H, He Q, *et al.* Nobiletin protects against ferroptosis to alleviate sepsis-associated acute liver injury by modulating the gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2023, 14(16) : 7692-7704.

[43]

Zhang Y Q, Dong R R, Zhou H L, *et al.* The flavonoid glycoside from *Abrus cantoniensis* Hance alleviates alcoholic liver injury by inhibiting ferroptosis in an AMPK-dependent manner[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(29) : 16323-16333.

[44]

Wang M, Liu C Y, Wang T, *et al.* (+) -Clausenamide protects against drug-induced liver injury by inhibiting hepatocyte ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9) : 781.

[45]

Li J J, Dai W Q, Mo W H, *et al.* Fucoidan ameliorates ferroptosis in ischemia-reperfusion-induced liver injury through Nrf2/HO-1/GPX4 activation[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(6) : 1341-1354.

[46]

Gawish R A, Samy E M, Aziz M M. Ferulic acid protects against gamma-radiation induced liver injury *via* regulating JAK/STAT/ Nrf2 pathways[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 753: 109895.

[47]

Zhao T M, Yu Z H, Zhou L, *et al.* Regulating Nrf2-GPx4 axis by bicyclol can prevent ferroptosis in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1) : 380.

[48]

Liu J W, Huang C, Liu J M, *et al.* Nrf2 and its dependent autophagy activation cooperatively counteract ferroptosis to alleviate acute liver injury[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106563.

[49]

Xu J, Zhao L Y, Zhang X T, *et al.* Salidroside ameliorates acetaminophen-induced acute liver injury through the inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated ferroptosis by activating the AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 262: 115331.

[50]

Guo J, Yin J M, Liu P, *et al.* Glycyrrhizin arginine salt protects against cisplatin-induced acute liver injury by repressing BECN1-mediated ferroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1219486.

[51]

Lei Y C, Lei X, Zhu A Q, *et al.* Ethanol extract of *Rosa rugosa* ameliorates acetaminophen-induced liver injury *via* upregulating Sirt1 and subsequent potentiation of LKB1/AMPK/Nrf2 cascade in hepatocytes[J]. *Molecules*, 2023, 28(21) : 7307.

[52]

Wei Y Y, Gao C, Wang H R, *et al.* *Mori fructus* aqueous extracts attenuates liver injury by inhibiting ferroptosis *via* the Nrf2 pathway[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2023, 14(1) : 56.

[53]

季阿芳, 宋 全, 潘韵芝, 等. 清肝益脾胶囊抑制抗结核药物性肝损伤肝细胞铁死亡的机制[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(13) : 1458-1464.

[54]

Bai Z J, Tao W W, Zhou Y Q, *et al.* Xiao-Yao-San protects against anti-tuberculosis drug-induced liver injury by regulating Grsf1 in the mitochondrial oxidative stress pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 948128.

[55]

何 银, 刘春雨, 何迟迟, 等. 扶正养肝合剂对药物性肝损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(23) : 4685-4691.

[56]

Wei Y Y, Wang H R, Fan Y M, *et al.* Acute liver injury induced by carbon tetrachloride reversal by Gandankang aqueous extracts through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 251: 114527.

[57]

Xie L P, Zhou C Y, Wu Y T, *et al.* Wenqingyin suppresses ferroptosis in the pathogenesis of sepsis-induced liver injury by activating the Nrf2-mediated signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154748.

[58]

Ji Y C, Si W W, Zeng J, *et al.* Niujiadihuang Detoxify Decoction inhibits ferroptosis by enhancing glutathione synthesis in acute liver failure models[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114305.

[59]

李竹蓉, 陈 晨, 郭 地, 等. 茵陈蒿汤对自身免疫性肝炎小鼠肝细胞铁死亡的抑制作用及其机制分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(3) : 502-508.