综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003723

铁代谢异常对代谢相关脂肪性肝病的影响及治疗研究进展

雒世婷，史晓燕

（陕西中医药大学基础医学院生物化学教研室，咸阳　712046）

【摘　要】铁是人体含量、需要量最多的微量元素，对人体的正常代谢和生命活动至关重要。肝脏是铁的主要储存器官，铁代谢紊乱对肝脏有着多方面的危害，与多种肝脏疾病的发生发展有关。近年来，代谢相关脂肪性肝病逐渐成为了全球高发的肝脏疾病，其发生发展受铁代谢等多种因素影响，涉及不同的分子机制。本文综述了铁代谢异常对代谢相关脂肪性肝病的影响，同时总结了基于铁代谢异常对代谢相关脂肪性肝病的治疗方法，以期为代谢相关脂肪性肝病的防治提供更多思路。

【关键词】铁代谢；铁超负荷；铁死亡；代谢相关脂肪性肝病

【中图分类号】R575.5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-04-08

Research advances in the effect of iron metabolism disorders on metabolic associated fatty liver disease and related treatment methods

Luo Shiting, *Shi Xiaoyan*

(*Department of Biochemistry*, *School of Basic Medical Sciences*, *Shaanxi University of Chinese Medicine*)

【Abstract】Iron, which has the highest content and is the most required trace element in the human body, is vital to the normal metabolism and life activities of our body. The liver is the main storage organ of iron, and iron metabolism disorders have various harms to the liver and are associated with the development and progression of a variety of liver diseases. In recent years, metabolic associated fatty liver disease has become a liver disease with a high incidence rate globally, and its development and progression are affected by many factors such as iron metabolism and involves different molecular mechanisms. This article reviews the effect of iron metabolism disorders on metabolic associated fatty liver disease and summarizes the treatment methods for metabolic associated fatty liver disease based on iron metabolism disorders, in order to provide more ideas for the prevention and treatment of metabolic associated fatty liver disease.

【Key words】iron metabolism; iron overload; ferroptosis; metabolic associated fatty liver disease

铁是人体内必不可少的微量元素，其正常代谢在维持人体健康中有至关重要的作用，而其代谢异常也从多方面影响疾病的发生发展。代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD），又名非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD），是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的，以肝脏脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。在MAFLD中，铁代谢异常会导致芬顿反应，产生活性氧，进而导致脂质过氧化，最终造成细胞损坏或死亡。铁代谢异常存在于MAFLD发生发展的每一个阶段。

作者介绍：雒世婷，Email：2065148094@qq.com，研究方向：肝脏疾病的发病机制及中医药防治机理的研究。

通信作者：史晓燕，Email：biosalome@163.com。

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金资助项目（编号：81704073）；陕西省科技厅重点研发计划一般资助项目（编号：2022SF-225）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250115.1359.004（2025-01-15）

1　正常铁代谢及铁代谢调节

1.1　正常铁代谢

机体内约90%的铁来源于衰老的红细胞，少量的铁从食物中获得。铁的吸收部位主要在十二指肠及空肠上段。非血红素铁需先经胃酸溶解，使其可被抗坏血酸和还原酶还原，随后被小肠吸收[1]。Fe^{3+}需先经十二指肠细胞色素B还原酶1（duodenal cytochrome B reductase 1，Cybrd1）在肠腔中还原为Fe^{2+}，之后再经由二价金属转运蛋白1（divalent metal transporter 1，DMT1）穿过肠细胞的顶端表面转入肠细胞

中[2]。在肠细胞中，一部分铁与脱铁蛋白（apoferritin）结合形成铁蛋白（ferritin）储存在细胞中，另一部分铁与铁转运蛋白1（ferroportin1，FPN1）相结合，从肠系膜的基底侧输出到血液中。同时，Fe^{2+}经由膜铁转运辅助蛋白（hephaestin，Heph）或者铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）氧化为Fe^{3+}，然后与转铁蛋白（transferrin，Tf）相结合随血液运输到各组织中[3]。其中约80%到达骨髓中，参与有核红细胞的生成，其余20%到达并储存在肝脏、肌肉中。在受体细胞表面，转铁蛋白受体1（transferrin receptor 1，TfR1）与Tf结合形成Tf-TfR1复合物通过内吞作用进入核内体，在核内体的酸性环境中，与转铁蛋白结合的Fe^{3+}被释放，继而被铁还原酶STEAP3蛋白还原为Fe^{2+}，并通过DMT1输出到细胞质中，进入不稳定的铁池（labile iron pool，LIP）[4]。最后，不稳定的铁或储存于铁蛋白中，或用于合成线粒体或细胞质中的血红素和铁硫簇[5]。

血红素铁的吸收机理与离子铁不同，它可直接被肠黏膜细胞刷状缘上的血红素载体蛋白1（heme carrier protein 1，HCP 1）所摄取。在肠细胞内，一部分血红素铁由猫白血病病毒亚组C细胞受体（feline leukemia virus subgroup C receptor，FLVCR）排出到血液中；另一部分血红素铁被血红素加氧酶1（heme oxygenase -1，HO-1）降解，释放出Fe^{2+}[6]。释放的Fe^{2+}一部分与脱铁蛋白结合，形成铁蛋白储存在细胞中；另一部分被氧化为Fe^{3+}，进入血液与转铁蛋白结合运输参与上述过程（图1）。

1.2　铁代谢的调节

1.2.1　铁调素-铁转运蛋白轴　机体系统铁稳态与铁调素-铁转运蛋白轴密切相关。铁调素（hepcidin，HAMP）是1种肽激素，主要由门静脉和库普弗细胞附近的肝细胞表达[7]。铁转运蛋白（ferroportin，FPN）是人体内唯一的细胞铁输出蛋白，主要在十二指肠上皮细胞、巨噬细胞和肝细胞中表达[8]。HAMP通过与细胞表面的FPN相结合，可诱导FPN内化、泛素化和降解，阻断铁从细胞内输出到血浆，从而影响细胞铁释放和血浆铁浓度[9]。例如，在血清铁水平升高的情况下，HAMP通过抑制FPN介导的膳食铁吸收和细胞中铁的释放来降低血清铁水平[10]。

1.2.2　铁反应元件-铁调节蛋白系统　细胞铁平衡由铁反应元件-铁调节蛋白（iron responsive element-regulatory protein，IRE-IRP）系统维持。铁调节蛋白（iron regulatory protein，IRP）包括IRP1和IRP2，通过与DMT1、TfR1、ferritin和FPN mRNA非翻译区域内的铁反应元件（iron responsive element，IRE）结合来调节mRNA的稳定性或翻译，从而调节细胞铁代谢[11]。当细胞铁浓度较低时，IRP结合铁输入蛋白3′UTR区域中的IRE，稳定mRNA并阻止其降解；此外，IRP还结合铁储存蛋白和铁输出蛋白的5′UTR中的IRE并抑制其翻译，从而增加铁输入。当细胞铁浓度过高时，IRP不与

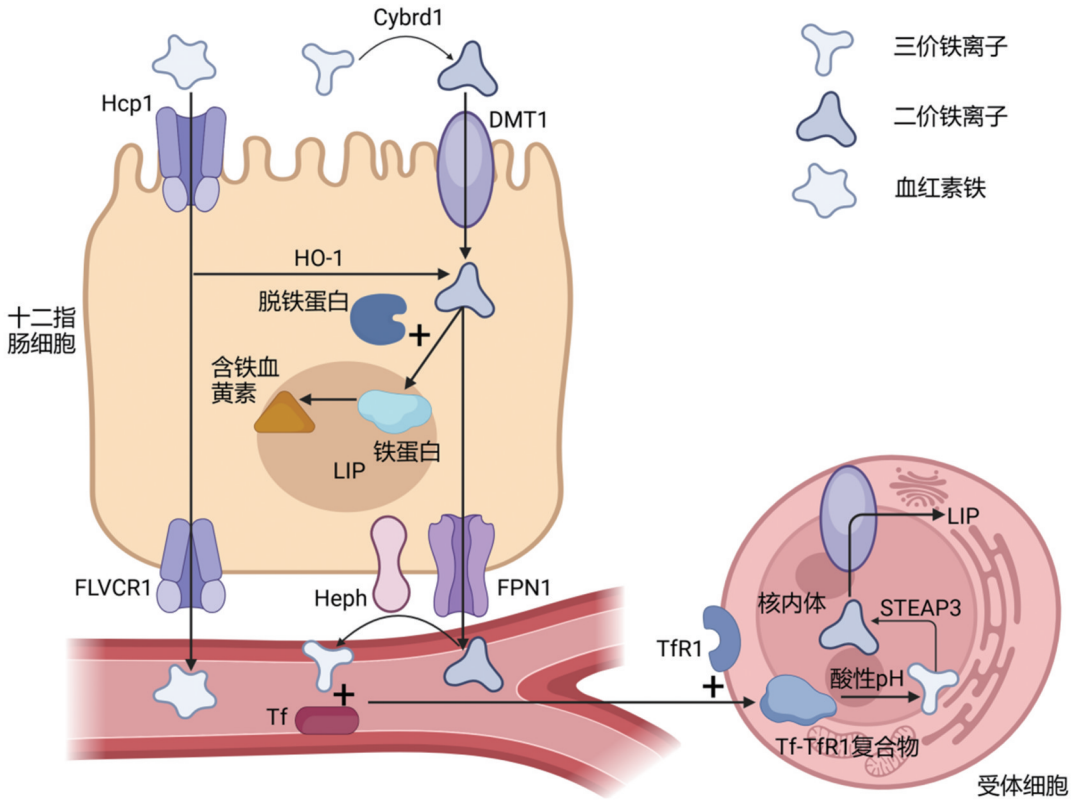


图1　铁吸收与运输示意图

铁输入蛋白3′UTR区域中的IRE结合，这些转录本会降解，从而减少铁摄入；同时，IRP也不结合铁储存蛋白和铁输出蛋白的5′UTR中的IRE，使它们的翻译被去抑制，以惰性形式储存或输出到细胞外，从而使细胞内活性游离铁的浓度降低[12]。

1.2.3 其他相关调节 机体铁稳态的调节还与其他几种信号通路有关。例如，骨形态发生蛋白-SMAD蛋白（bone morphogenetic protein-drosophila mothers against decapentaplegic，BMP-SMAD）途径通过调控HAMP的表达来调节铁代谢，从而维持铁稳态[13]。相关实验证明，骨形态发生蛋白6（bone morphogenetic protein 6，BMP6）可以诱导HAMP表达，而BMP信号抑制剂可以阻断药物诱导的HAMP表达上调[14]。在炎症刺激下，巨噬细胞产生的白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）与其受体结合，激活Janus激酶（Janus kinase，JAK）并磷酸化肝细胞中的转录因子STAT3。磷酸化的STAT3进入细胞核，通过与STAT3特异性位点结合来调节HAMP的表达进而调节铁稳态[15]。另外，缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）也可以通过调节FPN的转录维持机体铁稳态[16]。

2 铁代谢异常在MAFLD中的发病机制

MAFLD包括单纯性脂肪肝，以及由其演变的脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）、脂肪性肝纤维化、肝硬化和肝癌（hepatocellular carcinoma，HCC）。如今，由于人们不健康的生活方式，MAFLD已经成为全球常见的肝脏疾病。MAFLD的发病机制复杂，在铁代谢方面主要与以下机制有关。

2.1 胰岛素抵抗

在经典的“多重打击”学说中，胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）是MAFLD的第一重打击。铁代谢异常可以改变胰岛素的信号传导，促使胰岛素受体敏感性下调，降低其生物结合活性，进而产生胰岛素抵抗。胰岛素不仅是人体重要的降血糖激素，它还可以促进脂类储存并抑制脂质分解。因此，胰岛素抵抗会引起脂类的储存和分解失衡，促进甘油三酯分解成游离脂肪酸（free fatty acids，FFAs），导致过多脂肪在肝脏内集聚，引发MAFLD[17]。同时，FFAs递送至肝脏会损害胰岛素敏感性，导致甾醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element-binding protein 1c，SREBP-1c）的转录，并增强从头脂肪生成（de novo lipogenesis，DNL），从而促进脂肪变性[18]。Gao H等[19]的研究显示，与正常肝细胞相比，MAFLD/NASH患者和模型小鼠的肝细胞铁缺乏，HIF2α表达明显升高，脂肪合成和脂质合成相关基因的表达增加。而HIF的靶基因活化转录因子4（activating transcription factor 4，ATF4）敲除，可改善去铁胺（deferoxamine，DFO）引起的脂肪合成和胰岛素敏感性。与西方饮食（Western Diet，WD）喂养小鼠相比，ATF4敲除的WD小鼠肝内脂滴减少，甘油三酯水平降低，AKT和胰岛素受体底物-2（insulin receptor substrate-2，IRS-2）的磷酸化水平增加，葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性得到改善。因此，肝细胞铁缺乏通过HIF2α-ATF4通路加剧肝脏脂肪合成和胰岛素抵抗，促进MAFLD/NASH的发生发展[19]。Britton L等[20]通过开展前瞻性随机对照试验发现，MAFLD患者肝铁浓度（hepatic iron concentration，HIC）与血清脂联素和胰岛素敏感性呈正相关，与MAFLD发病具有一定的相关性。

2.2 氧化应激

氧化应激是“多重打击”学说中的第二重打击。研究表明，铁超负荷通过芬顿反应增加活性氧（reactive oxygen species，ROS）的生成，导致氧化应激的产生[21]。过量的FFAs会导致线粒体β氧化损伤和线粒体功能障碍，从而导致ROS生成增多，损害抗氧化平衡，促进氧化应激。1项临床研究显示，MAFLD患者血清铁、铁蛋白明显高于健康对照组，同时伴随有谷胱甘肽（glutathione，GSH）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、HAMP水平降低，提示MAFLD患者体内存在明显的铁超负荷和氧化应激[22]。Gao H等[19]的研究显示，肝细胞来源的含铁胞外囊泡可导致肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs）铁超负荷，ROS水平升高及肝纤维化相关基因表达上调。同时，柠檬酸铁铵（ferric ammonium citrate，FAC）处理的HSCs及NASH小鼠体内分离的HSCs内ROS水平也明显高于正常HSCs[19]。这表明，NASH小鼠HSCs氧化应激与铁超负荷相关。

2.3 脂质过氧化

肝脏是调节脂质代谢的主要器官，过量的铁也可通过促进脂质积累参与MAFLD的发生发展。有实验证明，铁超负荷加重了高脂肪饮食（high-fat diet，HFD）诱导的脂质积累、肝脂肪变性和肝损伤，从而引起MAFLD[23]。在此过程中，铁超负荷可促进FFAs转运至肝脏，合成内源性脂肪酸，抑制脂肪酸β氧化，导致MAFLD发展过程中的肝脏脂质积累、氧化损伤和脂毒性，从而进一步加重脂质代谢紊乱，促进MAFLD的发展。谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，Gpx4）通过将脂质氢过氧化物还原为脂质醇来缓解氧化损伤。Ding H等[24]研究发现，铁超负荷后肝脏中Gpx4蛋白的水平明显增加，表明脂质氢过氧化物修复活性增强。此外，作为脂质过氧化的最终产物，4-羟基壬烯醇（4-hydroxynonenal，4-HNE）和丙二醛（malondialdehyde，MDA）在铁超负荷肝脏中的水平均明显增加[24]。这些结果充分表明

了肝脏铁超负荷会导致脂质过氧化，促进MAFLD的发展。

2.4 铁死亡

铁死亡的特征是铁代谢异常引起细胞内脂质ROS积累，破坏核酸、蛋白质和脂质，产生细胞内氧化应激，并最终导致细胞死亡[25]。Liu B等[26]的实验表明，铁死亡可引发单纯性脂肪肝变性的炎症反应，还可加重肝脏脂质过氧化物沉积和细胞凋亡，促进NASH的发生和发展。Jiang JJ等[27]研究发现，HFD喂养的MAFLD模型小鼠存在肝脏脂质和ROS积累，产生了脂质过氧化和铁死亡，从而引发MAFLD。另有研究发现，铁死亡相关基因，如ACSL3、FADS2和GSS，在MAFLD的发生发展中起着重要作用[28]。因此，铁死亡在MAFLD的病理进展中起着关键作用。

3 基于铁代谢异常对MAFLD的治疗方法

3.1 铁死亡抑制剂

铁死亡抑制剂可以降低氧化应激和减轻脂质过氧化、抑制炎症反应，改善NASH/MAFLD造成的肝损伤。常见的铁死亡抑制剂有铁抑素-1（ferrostatin-1，Fer-1）、利普沙他汀-1（liproxstatin-1，Lip-1）、胸腺素β4（thymosinβ4，Tβ4）和槲皮素（quercetin）等。其中Fer-1有抗氧化能力，能够清除脂质氢过氧化物，抑制铁依赖性脂质过氧化[29]；还可以通过中和脂质ROS阻断铁死亡，改善MCD饮食诱导的NASH小鼠的肝脏炎症和纤维化[30]。Tβ4则通过上调Gpx4的表达抑制铁死亡，从而减少肝脏氧化应激和脂质过氧化，进一步减少肝脏炎症因子的募集和凋亡信号通路的激活[31]。Lip-1不仅可以抑制线粒体脂质过氧化，降低MDA水平，还可以增加GSH、Gpx4和铁死亡抑制蛋白1（ferroptosis suppressor protein 1，FSP1）的表达[32]。Tong J等[33]研究发现Lip-1还可以有效抑制肝脏细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡，预防脂肪变性和NASH。最近，quercetin被证明可以改善HFD诱导的肝脏脂质积累和脂质过氧化，从而抑制铁死亡，对MAFLD具有良好的治疗效果[27]。但目前这些药物还在动物实验阶段，尚未进入临床研究。

3.2 铁螯合剂

铁螯合剂可以通过抑制芬顿反应来螯合铁并阻止脂质过氧化的扩散。许多铁螯合剂已被证明可以有效治疗急性肝衰竭综合征（acute liver failure，ALF）、MAFLD和其他非癌性肝病[34]。铁螯合剂可以与铁形成络合物，并允许它们通过尿液或胆汁从体内排出。其中，作为一种具有低膜通透性的极性分子，DFO是第1个与甲烷磺酸盐形式的Fe^{3+}反应并通过粪便和尿液排泄去除铁的螯合剂，可用来治疗铁超负荷，是美国食品和药物管理局批准的第1种口服药物。实验证明，DFO可以通过减少肝铁沉积，抑制氧化应激和脂质过氧化来缓解由铁超负荷引起的肝脏脂质代谢紊乱，从而改善肝损伤，延缓MAFLD的进展[35]。此外，去铁酮（deferiprone，DFP）对肝铁具有选择性，通过与Fe^{3+}以3∶1的比例结合并消除尿液中的铁，被用作肝铁超负荷的二线药物[36]。同样，地拉罗司（deferasirox，DFX）作为铁螯合剂对肝脏也有着较好的疗效，它通过螯合细胞内储存的铁来抑制铁死亡以及由其引起的脂质过氧化[37]。

3.3 纳米疗法

近年来，随着纳米技术的快速发展，基于铁代谢的纳米疗法为MAFLD的治疗提供了更多高效的方法。相对于普通的铁螯合剂，纳米螯合剂可以减少铁的积累，并表现出更高的稳定性、更长的半衰期、更低的细胞毒性和更好的血液相容性。Jones G等[38]基于DFO提出了6种相关的纳米螯合剂，并提出纳米螯合剂是一种有吸引力的铁螯合疗法，它不仅可以提高铁螯合剂的效率，克服患者依从性低下的弊端，还可以通过增加铁螯合剂的半衰期和改变组织分布来降低剂量频率并减轻不良事件。最近，Abbina S等[39]提出了1种新的治疗方法——肝靶向主动转运纳米螯合剂，它具有肝细胞特异性，而且具有良好的药代动力学和生物分布，可以在铁超负荷的情况下从肝脏中快速排出多余的不稳定铁，并绕过网状内皮系统通过肝胆途径排泄，具有最小的非特异性组织积累，因此具有较高的安全性。当然，纳米螯合剂的临床应用效果还有待进一步优化以更好地应用于临床。

3.4 其他疗法

MAFLD发病机制尚未完全阐明，临床获批用于治疗MAFLD的药物很少，而中医药在预防和治疗MAFLD中有着独特的优势。不论是中药单体，还是中药复方，都对MAFLD有良好的治疗效果[40]。例如，姜黄素能够明显降低ferritin的含量，还能够在升高HAMP水平的同时降低FPN1的水平，因而对NAFLD大鼠肝细胞模型具有保护作用[41]。丹参酮ⅡA（tanshinone ⅡA，TSⅡA）通过下调肝组织ROS含量和减少肝脏脂质沉积抑制肝细胞铁死亡[42]。实验显示，化脂复肝颗粒可以通过抑制肝脏脂质沉积、抗炎、抗氧化损伤等作用来抑制肝细胞铁死亡，从而有效治疗NAFLD[43]。此外，改变不良生活方式，控制膳食热量的摄入，平衡膳食结构，坚持低强度、长时间的有氧运动，减少体质量和腰围也是预防和治疗MAFLD的重要措施[44]。

4 总结与展望

铁在人体内有着至关重要的生理作用。铁代谢正常与否与肝脏疾病的发生发展有着密不可分的联系。铁代谢异

常，特别是铁超负荷对肝脏多种疾病的发生发展均有影响。在MAFLD中，不论是ROS生成导致细胞损伤，还是脂质过氧化破坏细胞，铁代谢异常影响着MAFLD的各个病理发展阶段。美国食品药品监督管理局至今尚无批准用于治疗MAFLD的药物，但在合适的临床情况下可考虑使用已获批用于治疗MAFLD相关合并症并对MAFLD有潜在获益的药物[45]。为了更好地阻止MAFLD的发生发展，并为其防治提供更多有效方法，异常铁代谢在肝脏疾病发生发展中的致病机制及其潜在治疗靶点值得深入研究。

参 考 文 献

[1] Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders[J]. Medicines, 2019, 6(3):85.

[2] Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism[J]. Annu Rev Nutr, 2022, 42:311-335.

[3] Kumar A, Sharma E, Marley A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2022, 9(1):e000759.

[4] Candelaria PV, Leoh LS, Penichet ML, et al. Antibodies targeting the transferrin receptor 1 (TfR1) as direct anti-cancer agents[J]. Front Immunol, 2021, 12:607692.

[5] 陈春梅，葛 品，郭 翀. 人体铁代谢及其调控因素[J]. 基础医学与临床，2022，42(5)：818-823.

Chen CM, Ge P, Guo C. Iron metabolism in human body and its regulatory factors[J]. Basic Clin Med, 2022, 42(5):818-823.

[6] 王 蕾，王子琼，于 露，等. 铁代谢及铁稳态失衡的研究进展[J]. 公共卫生与预防医学，2022，33(3)：118-122.

Wang L, Wang ZQ, Yu L, et al. Research progress of iron metabolism and iron homeostasis imbalance[J]. J Public Health Prev Med, 2022, 33(3):118-122.

[7] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease[J]. Annu Rev Med, 2023, 74:261-277.

[8] Gammella E, Correnti M, Cairo G, et al. Iron availability in tissue microenvironment: the key role of ferroportin[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6):2986.

[9] Zheng HR, Yang F, Deng KG, et al. Relationship between iron overload caused by abnormal hepcidin expression and liver disease: a review[J]. Medicine, 2023, 102(11):e33225.

[10] Billesbølle CB, Azumaya CM, Kretsch RC, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms[J]. Nature, 2020, 586(7831):807-811.

[11] Garza KR, Clarke SL, Ho YH, et al. Differential translational control of 5′ IRE-containing mRNA in response to dietary iron deficiency and acute iron overload[J]. Metallomics, 2020, 12(12):2186-2198.

[12] Ameka M, Hasty AH. Paying the iron price: liver iron homeostasis and metabolic disease[J]. Compr Physiol, 2022, 12(3):3641-3663.

[13] Xiao X, Alfaro-Magallanes VM, Babitt JL. Bone morphogenic proteins in iron homeostasis[J]. Bone, 2020, 138:115495.

[14] Yang L, Wang H, Yang X, et al. Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis via distinct mechanisms[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):138.

[15] Zhang FL, Zhao P, Qian ZM, et al. Central nervous system inflammation induced by lipopolysaccharide up-regulates hepatic hepcidin expression by activating the IL-6/JAK2/STAT3 pathway in mice[J]. Front Nutr, 2021, 8:649640.

[16] Schwartz AJ, Das NK, Ramakrishnan SK, et al. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload[J]. J Clin Invest, 2019, 129(1):336-348.

[17] 张立加，蔡静明，沈 洁，等. 铁超载对NAFLD大鼠DMT1和FPN1基因表达影响[J]. 中国公共卫生，2018，34(5)：716-719.

Zhang LJ, Cai JM, Shen J, et al. Effects of iron overload on gene expressions of DMT1 and FPN1 in rats with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Public Health, 2018, 34(5):716-719.

[18] Zhu ZX, Zhang XX, Pan Q, et al. In-depth analysis of *de novo* lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease: mechanism and pharmacological interventions[J]. Liver Res, 2023, 7(4):285-295.

[19] 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.

[20] Britton L, Bridle K, Reiling J, et al. Hepatic iron concentration correlates with insulin sensitivity in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(6):644-653.

[21] 张 瑞，李荣荣，王腊梅，等. 氧化应激在非酒精性脂肪肝发病机制中的作用和潜在治疗靶点[J]. 动物营养学报，2022，34(12)：7602-7615.

Zhang R, Li RR, Wang L/X)M, et al. Role of oxidative stress in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and potential therapeutic targets[J]. Chin J Anim Nutr, 2022, 34(12):7602-7615.

[22] 赵丽梅，郭晓红，刘立新. 非酒精性脂肪性肝病患者血清铁代谢及氧化应激相关指标变化的Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2022，31(10)：1113-1122.

Zhao LM, Guo XH, Liu LX. Changes of serum iron metabolism and oxidative stress-related indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2022, 31(10):1113-1122.

[23] Zhang LJ, Dai XZ, Wang L, et al. Iron overload accelerated lipid metabolism disorder and liver injury in rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Nutr, 2022, 9:961892.

[24] Ding H, Zhang Q, Yu X, et al. Lipidomics reveals perturbations in

the liver lipid profile of iron-overloaded mice[J]. Metallomics, 2021, 13(10): mfab057.

[25] Liang DG, Minikes AM, Jiang XJ. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. Mol Cell, 2022, 82(12): 2215-2227.

[26] Liu B, Yi W, Mao XX, 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.

[27] Jiang JJ, Zhang GF, Zheng JY, et al. Targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis by quercetin alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 876550.

[28] Dai X, Zhang R, Wang BM. Contribution of classification based on ferroptosis-related genes to the heterogeneity of MAFLD[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 55.

[29] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1[J]. Redox Biol, 2020, 28: 101328.

[30] Li XY, Wang TX, Huang XM, et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient (MCD)-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity[J]. Liver Int, 2020, 40(6): 1378-1394.

[31] Zhu ZX, Zhang Y, Huang XH, et al. Thymosin beta 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 908: 174351.

[32] Fan BY, Pang YL, Li WX, et al. Liproxstatin-1 is an effective inhibitor of oligodendrocyte ferroptosis induced by inhibition of glutathione peroxidase 4[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(3): 561-566.

[33] Tong J, Lan XT, Zhang Z, et al. Ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in mice: potential involvement of PANoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(5): 1014-1028.

[34] Lu YZ, Hu JJ, Chen L, et al. Ferroptosis as an emerging therapeutic target in liver diseases[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1196287.

[35] Yan HF, Liu ZY, Guan ZA, et al. Deferoxamine ameliorates adipocyte dysfunction by modulating iron metabolism in ob/ob mice[J]. Endocr Connect, 2018, 7(4): 604-616.

[36] Chen HQ. Iron metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: a promising therapeutic target[J]. Liver Res, 2022, 6(4): 203-213.

[37] Jomen W, Ohtake T, Akita T, et al. Iron chelator deferasirox inhibits NF-κB activity in hepatoma cells and changes sorafenib-induced programmed cell deaths[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113363.

[38] Jones G, Goswami SK, Kang H, et al. Combating iron overload: a case for deferoxamine-based nanochelators[J]. Nanomedicine, 2020, 15(13): 1341-1356.

[39] Abbina S, Abbasi U, Gill A, et al. Active transport nanochelators for the reduction of liver iron burden in iron overload[J]. J Control Release, 2022, 350: 857-869.

[40] 吴 珺，张馨元，任月乔，等. 中医药调控铁死亡治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报，2024(2024-04-24). https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240423.1600.009.html.

Wu J, Zhang XY, Ren YQ, et al. Research Progress in Regulation Ferroptosis by Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease[J/OL]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024 (2024-04-24). https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240423.1600.009.html.

[41] 吕 琨，李 婵，谢 萍. 姜黄素对非酒精性脂肪肝细胞模型铁负荷的影响[J]. 中国老年学杂志，2024，44(7)：1735-1738.

Lü K, Li C, Xie P. Effect of curcumin on iron load in cell model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(7): 1735-1738.

[42] 秦 智，周 敏. 丹参酮ⅡA通过Nrf2信号通路抑制肝组织铁死亡对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏的保护作用[J]. 中国中药杂志，2024，49(6)：1611-1620.

Qin Z, Zhou M. Tanshinone ⅡA inhibits ferroptosis via Nrf2 signaling pathway to protect liver in rats of non-alcoholic fatty liver disease[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(6): 1611-1620.

[43] 叶苗青，薛敬东，李粉萍，等. 化脂复肝颗粒对非酒精性脂肪肝TLR4/NF-κB通路及脂肪铁死亡的调控及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志，2021，30(30)：3307-3312.

Ye MQ, Xue JD, Li FP, et al. Study on regulation and mechanism of Huazhi Fugan Granules on TLR4/NF-κB pathway and fatty iron death in non-alcoholic fatty liver[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(30): 3307-3312.

[44] 肖倩倩，王梦雨，范建高. 亚太肝病研究学会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南(治疗部分)简介[J]. 临床肝胆病杂志，2021，37(1)：41-45.

Xiao QQ, Wang MY, Fan JG. Brief introduction of APASL clinical practice guidelines on metabolic associated fatty liver disease (Treatment Part)[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(1): 41-45.

[45] 倪文婧，李 婕，范建高.《2023年美国肝病学会实践指导：非酒精性脂肪性肝病的临床评估和管理》意见简介[J]. 临床肝胆病杂志，2023，39(5)：1049-1055.

Ni WJ, Li J, Fan JG. A brief introduction of AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2023[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(5): 1049-1055.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

雒世婷，史晓燕. 铁代谢异常对代谢相关脂肪性肝病的影响及治疗研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(7)：945-950.