

• 综述 •

## GPX4在非酒精性脂肪肝病中的作用机制及中药提取物干预研究

马晓月<sup>1</sup>, 杨宇帆<sup>2</sup>, 陈永欣<sup>3\*</sup><sup>1</sup>广西中医药大学瑞康临床医学院, <sup>2</sup>第一临床医学院, 广西 南宁 530001; <sup>3</sup>广西中医药大学基础医学院, 广西 南宁 530200

**[摘要]** 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前全球最常见的慢性肝病,严重威胁人类健康,但其发病机制尚不完全清楚,调节性细胞死亡的研究为疾病治疗提供了新思路。铁死亡是一种依赖铁的非凋亡细胞死亡方式,铁代谢紊乱、氧化还原失衡和脂质过氧化积累均可导致铁死亡。由于肝脏在铁储存和脂质代谢中起关键作用,近年来的研究表明,铁死亡与NAFLD紧密相关。细胞内脂质异常堆积引起氧化还原失衡,可能成为脂质代谢紊乱的一个重要原因,因此,抑制铁死亡成为NAFLD的潜在治疗新策略。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是铁死亡的重要调控蛋白,能够与谷胱甘肽结合,降解活性氧和过氧化氢,从而减少脂质过氧化所造成的损伤。目前研究发现,黄芪、绿茶、黄连等中药的活性成分通过多个靶点可调节GPX4,从而影响NAFLD。文章探讨了铁死亡途径中GPX4的作用机制,并寻找通过GPX4治疗NAFLD的中药提取物。

**[关键词]** 铁死亡; GPX4; NAFLD; 中药**[中图分类号]** R285**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2025)11-1678-11**doi:** 10.7655/NYDXBNSN250099

### The mechanistic role of GPX4 in non-alcoholic fatty liver disease and intervention studies using traditional Chinese medicine extracts

MA Xiaoyue<sup>1</sup>, YANG Yufan<sup>2</sup>, CHEN Yongxin<sup>3\*</sup><sup>1</sup>Ruikang Clinical Medical College, <sup>2</sup>the First School of Clinical Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001; <sup>3</sup>School of Basic Medical Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

**[Abstract]** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most prevalent chronic liver disease worldwide, posing a significant threat to human health; however, its pathogenesis remains incompletely understood. Research on regulatory cell death has opened new avenues for disease treatment. Among these, ferroptosis is a form of iron-dependent non-apoptotic cell death, which can be triggered by disturbances in iron metabolism, redox imbalance, and the accumulation of lipid peroxides. Given the liver's critical role in iron storage and lipid metabolism, recent studies have established a close association between ferroptosis and NAFLD. Abnormal lipid accumulation within cells can lead to redox imbalance, which may be a key factor contributing to lipid metabolism disorders. Consequently, inhibiting ferroptosis has emerged as a potential therapeutic strategy for NAFLD. Glutathione peroxidase 4 (GPX4) is a pivotal regulatory protein in ferroptosis, capable of binding glutathione (GSH) to degrade reactive oxygen species (ROS) and hydrogen peroxide, thereby mitigating lipid peroxidation damage. Current research indicates that active components from traditional Chinese medicines, such as astragalus membranaceus, green tea, and coptis, can modulate GPX4 through multiple targets, thereby influencing NAFLD. This review explores the mechanisms by which GPX4 operates within the ferroptosis pathway and identifies herbal extracts that may offer therapeutic benefits for NAFLD through GPX4 regulation.

**[Key words]** ferroptosis; GPX4; NAFLD; traditional Chinese medicine

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(11): 1678-1688]

**[基金项目]** 广西自然科学基金青年科学基金(2020GXNSFBA159043); 广西中医药大学2019—2021年广西一流学科建设开放课题(2019XK083); 广西自治区级大学生创新创业训练计划(S202310600074); 广西中医药大学科研训练课题(2023DXS06)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: carolchen8811@163.com (ORCID: 0009-0005-8954-4809)

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种慢性肝病,其患病率逐年升高,非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)可以转化为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),其中一部分最终可以发展为肝硬化,甚至演变为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1]</sup>。NAFLD的发病机制尚不明确,已有众多研究发现,NAFLD与脂质过氧化、炎症反应等有关,但是目前尚无针对NAFLD的特效药。铁死亡是一种依赖铁调节的细胞死亡形式,表现为细胞中脂质过氧化物的大量积累和氧化还原状态的不平衡<sup>[2]</sup>。研究表明,与铁死亡有关的机制,如谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)调节、铁代谢、脂质过氧化等均有可能通过促使肝细胞发生铁死亡,导致有毒脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累,从而促进NAFLD的形成<sup>[3]</sup>。GPX4是铁死亡的关键调节因子,可将过氧化物还原为相应的醇,防止铁依赖性有毒脂质ROS的产生,保护细胞免于死亡。抑制GPX4可致大量过氧化物积累,诱导铁死亡发生。尽管目前对NAFLD中铁死亡的潜在机制尚不甚明确,但可以确定的是通过GPX4通路来抑制铁死亡,可以预防及治疗NAFLD。GPX4失活会诱导铁死亡发生,进一步导致NAFLD形成。肝细胞铁死亡的过程可能引发NAFLD发生脂肪变性,近年来,研究显示铁死亡在NAFLD中发挥重要作用,抑制铁死亡有望成为治疗NAFLD的一种有效途径。

中药具有多重靶点、作用途径较广、结构相对稳定和不良反应相对较少的特点,展现出良好的治疗前景。已有研究发现多种基于中药的天然分子,如青蒿素、黄芩素和丹参酮,能够通过干预肿瘤和神经系统疾病中的铁死亡而发挥重要作用<sup>[4]</sup>。然而,目前尚缺乏中医药干预铁死亡影响NAFLD的作用机制及临床应用的系统评价。文章旨在探讨NAFLD铁死亡途径中GPX4的作用机制,并综述通过上述途径治疗NAFLD的中药提取物的相关研究。

## 1 铁死亡与NAFLD

铁死亡是一种由ROS过度产生和铁依赖性脂质积累引起的程序性细胞死亡,这一概念于2012年首次提出<sup>[5]</sup>。与传统细胞死亡机制不同,铁死亡过程中未观察到细胞核形态改变、DNA断裂及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate spe-

cific proteinase, caspase)激活,并且caspase抑制剂无法逆转这一过程。铁死亡的主要特征是细胞内脂质过氧化物积累和氧化还原失衡<sup>[6]</sup>。近年来,研究发现铁代谢异常与NAFLD之间存在密切联系。2011年,研究人员发现NAFLD存在铁积累现象<sup>[7]</sup>。后续研究证实,NAFLD患者肝脏中普遍存在铁离子含量过高的问题,细胞铁离子过载引发的脂质过氧化是造成NAFLD的主要原因之一<sup>[8]</sup>,此外肝脏中铁含量增加会加重肝细胞肿胀、炎症和纤维化,从而加剧NAFLD进程并导致疾病进展<sup>[9]</sup>。有学者对肝黄素沉着症和遗传性血红蛋白沉着症等代谢功能障碍疾病进行了临床研究,发现该类疾病可引起血清中铁浓度、铁蛋白和肝铁含量升高,进一步加重NASH患者的肝损伤<sup>[10]</sup>。而NAFLD患者的此种肝损伤可以通过去除铁而改善<sup>[11]</sup>。由此说明,铁过载可能参与NAFLD的病理过程。在铁死亡过程中,线粒体体积减小,并随着嵴减少和外膜破裂而浓缩,这一过程的特点是脂质过氧化物的积累,而使用去铁胺等铁螯合剂和铁死亡特异性抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)可以改善脂质过氧化<sup>[12]</sup>。相关研究表明,对铁死亡通路的调控可能成为治疗NAFLD的新策略。在饮食诱导的脂肪性肝炎小鼠模型中,铁螯合剂可以减少细胞死亡,提示与正常饮食的小鼠相比,缺乏胆碱并补充乙硫氨酸饮食的小鼠肝脏中的铁死亡途径被激活,铁死亡可能是诱发脂肪性肝炎的原因之一<sup>[13]</sup>。另有学者发现用铁死亡抑制剂可以减轻蛋氨酸和蛋氨酸胆碱缺乏(methionine-choline-deficient, MCD)饮食引起的小鼠肝脂肪变性、肝损伤和纤维化,表明铁死亡在NASH进展中起着重要作用<sup>[14]</sup>。抗氧化剂和铁螯合剂能够抑制乙硫氨酸喂养小鼠的肝脏细胞铁死亡、免疫细胞浸润和炎症细胞因子表达,而其他特异性坏死性凋亡抑制剂无法阻止细胞铁死亡<sup>[15]</sup>。这些研究结果提示,铁过载和脂质过氧化引起的铁死亡可能参与了NAFLD的病理过程,抑制铁死亡可能成为治疗NAFLD的新策略。文章重点介绍基于铁死亡通路中GPX4途径来治疗NAFLD的相关研究。

铁死亡的发生机制涉及铁离子的积累、脂质过氧化以及GPX4的调控,其核心在于细胞内铁离子的过度累积和脂质过氧化物的生成<sup>[6]</sup>。铁离子在这一过程中主要通过催化芬顿(Fenton)反应发挥作用。Fenton反应涉及铁离子与过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)的反应,生成活性极高的羟自由基(·OH)。羟自由基是一种强氧化剂,能够引发脂质过氧化反

应,特别是在细胞膜和细胞器膜上,导致多不饱和脂肪酸氧化,生成脂质过氧化物<sup>[16]</sup>。这些脂质过氧化物的积累会破坏细胞膜的结构和功能,最终导致细胞死亡。在这一过程中,GPX4扮演着至关重要的角色。GPX4能够将还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)转化为氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG),从而有效降解脂质过氧化物,保护细胞免受氧化损伤<sup>[17]</sup>。值得注意的是,GPX4的活性也受到铁离子水平的调控。研究表明,铁离子的积累可通过抑制GPX4的表达或降低其活性,进一步加剧脂质过氧化物的积累,从而促进铁死亡的发生<sup>[18]</sup>。因此,铁离子、脂质过氧化和GPX4之间形成了一个复杂的调控网络,铁离子的积累通过Fenton反应加速脂质过氧化物的生成,而GPX4则通过降解这些脂质过氧化物来抑制铁死亡的发生。当这种平衡被打破时,细胞不可避免地走向铁死亡。

## 2 GPX4调节铁死亡和NAFLD

### 2.1 Xc-/GSH/GPX4系统

GPX家族有8个成员(GPX1~8),其中GPX4与铁死亡密切相关,GPX4/GSH通路在铁死亡过程中发挥关键作用。GPX4是一种含硒蛋白,同时作为一种GSH依赖性抗氧化酶,能够促使GSH转化为GSSG。在正常状态下,细胞外的胱氨酸与细胞内的谷氨酸进行交换,进入细胞的含硫胱氨酸被还原为半胱氨酸,半胱氨酸再与谷氨酸和甘氨酸结合形成GSH。GSH在GPX4催化脂质过氧化的反应中,将脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇,从而有效减少脂质过氧化物的积累,保护细胞膜免受过氧化损伤<sup>[19]</sup>。半胱氨酸-谷氨酸交换系统(Xc-系统)是由重链亚基4F2hc(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)和轻链亚基xCT(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)通过二硫键组成的异源二聚体,可以介导细胞对胱氨酸的摄取和谷氨酸的输出,有助于维持细胞内外谷氨酸、胱氨酸和半胱氨酸的平衡<sup>[20]</sup>。胱氨酸通过Xc-系统被吸收后,经过一系列酶促反应可转化为半胱氨酸,因此介导Xc-系统的转运可加速GSH的生成,从而减轻细胞的氧化应激,保护细胞免受损伤。相反,抑制该转运将会减少GSH的生成,增加细胞氧化,最终导致细胞内GSH合成的下降,造成过氧化物积累,诱发铁死亡。细胞内GSH的水平直接影响GPX4的功能。GSH过度消耗会导致GPX4失活和脂质过氧化积累,诱导细胞发生铁死亡<sup>[18]</sup>。机体的能量代谢是在各种酶的作用下通过

氧化反应和还原反应维持的,在正常生理条件下,体内的氧化反应和还原反应处于平衡状态,特别是在糖代谢和脂质代谢过程中。GPX4能降解铁过载诱导的细胞内H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和其他过氧化小分子,防止ROS过量积累,有效减少铁死亡<sup>[21]</sup>。GPX4失活会导致细胞内过氧化物的清除能力受损,无法有效降解铁过载诱导的氧化物,最终引发ROS积累,作为关键调节因子,GPX4参与铁代谢和脂质代谢过程,抑制GPX4的合成直接导致铁死亡的发生。因此,铁死亡形成了一个由基因、铁代谢、氨基酸代谢和脂质代谢组成的复杂网络,铁代谢异常和脂质过氧化可能是导致铁死亡的主要因素,而Xc-/GSH/GPX4轴在这一过程中起着至关重要的作用。

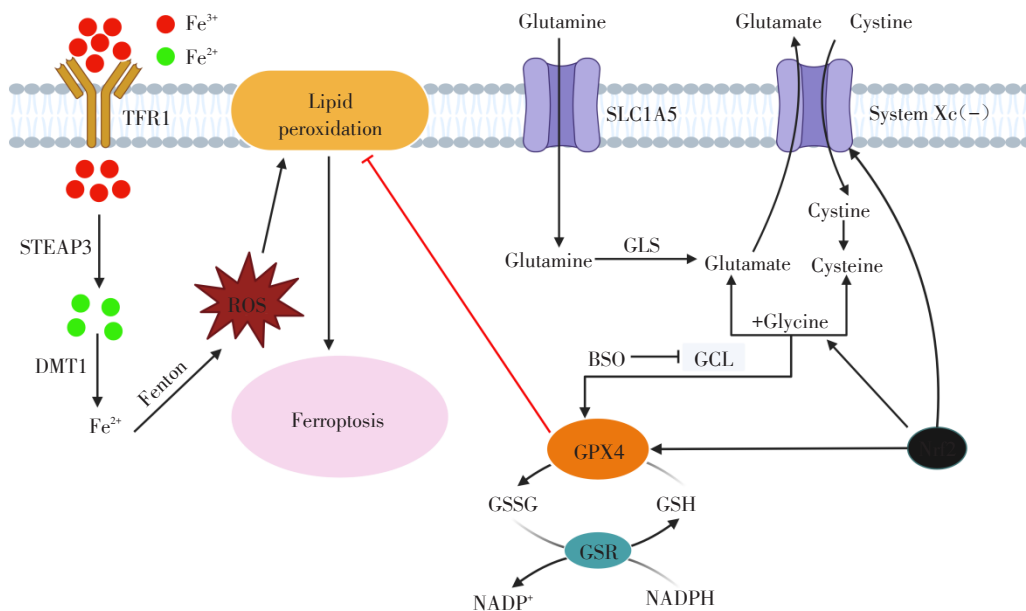
### 2.2 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/GSH/GPX4系统

氧化应激相关的转录因子可以抑制或激活铁死亡相关基因的表达,从而调控铁死亡过程。Nrf2是GPX4通路的上游因子,在氧化应激情况下,Nrf2进入细胞核,结合到多个相关基因启动子区域的抗氧化反应元件上,从而促进GPX、血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic, GCLC)等靶基因的表达,发挥维持细胞抗氧化/氧化平衡的关键作用<sup>[22]</sup>。细胞的抗氧化和铁代谢均受Nrf2调控。在正常情况下,Nrf2与其负调节因子Keap1结合,随后被蛋白酶体泛素化并最终降解,磷酸化形式的Nrf2可以从Keap1中释放并转运到细胞核中,促进下游靶基因的转录<sup>[23]</sup>。此外,Nrf2通过调控GSS、GPX4、GCLC、SLC7A11等相关基因维持氧化还原平衡,同时也是调控铁稳态靶基因的主要转录因子<sup>[24]</sup>。Nrf2活性的启动不仅上调SLC7A11、GPX4及自噬相关蛋白的表达,还通过诱导自噬破坏SLC7A11与BECN1的结合,从而促进SLC7A11膜转移和GSH合成,最终抑制铁死亡。Nrf2也可以促进下游HO-1、GSH和GPX4的表达,有效减少肝脏中ROS的积累,降低丙二醛(malonaldehyde, MDA)的水平<sup>[25]</sup>。关于Nrf2/GSH/GPX4系统,多数学者证实了其在铁死亡诱导肝损伤中的作用。Liu等<sup>[26]</sup>研究发现,Glyphosate通过阻断Nrf2的磷酸化和核易位来抑制GSH的生物合成,导致GSH消耗诱导的肝细胞铁死亡,这是第一个揭示Glyphosate通过抑制Nrf2/GSH/GPX4轴而引发肝细胞铁死亡加剧肝毒性的研究。因此,Nrf2是铁死亡的负性调节因子,通过调节Nrf2的活性,可以影响下游因子GPX4水平,进

而实现对铁死亡的控制与调节。GPX4调控铁死亡的分子机制见图1。

### 2.3 GPX4参与NAFLD的演变

当NAFLD控制不当时,就会演变为NASH。



The figure depicts the molecules and pathways involved in ferroptosis, a form of regulated cell death characterized by the inhibition of the systemic Xc-/GSH/GPX4 axis or the accumulation of  $Fe^{2+}$  and lipid peroxidation (created with Biorender.com). TFR1, a regulator of iron metabolism, plays a crucial role in the regulation of ferroptosis by enhancing the labile iron pool-mediated Fenton reaction. BSO, a specific inhibitor of GCL, plays a crucial role in inhibiting GSH synthesis and decreasing GPX4 activity, ultimately leading to ferroptosis.

DMT1: divalent metal transporter 1; STEAP3: six transmembrane epithelial antigen of prostate 3; GPX4: glutathione peroxidase 4; GSR: glutathione-disulfide reductase; GSH: glutathione; GCL: glutamate-cysteine ligase; GSSG: oxidized glutathione; GLS: glutaminase; BOS: buthionine sulfoximine; TFR1: transferrin receptor 1; SLC1A5: recombinant solute carrier family 1, member 5; Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2; ROS: reactive oxygen species.

图1 GPX4调控铁死亡的机制

Figure 1 The mechanism of GPX4 regulating ferroptosis

NAFLD从最初的诊断到死亡,肝组织损伤并不是从NAFL到NASH和纤维化的平稳过渡,而是更倾向于在纤维化与消退之间交替炎症发作的综合结果。NASH患者血清铁蛋白水平升高不仅与疾病严重程度有关,还与肝铁沉积有关。Li等<sup>[14]</sup>在MCD饮食诱导的小鼠NASH模型中发现,增加花生四烯酸代谢可以促进小鼠肝细胞中铁死亡的发生。此外,添加RSL-3(一种死亡诱导剂)会加剧小鼠血清转氨酶水平升高、肝脏脂肪变性、炎症和细胞凋亡水平增加,而使用亚硒酸钠(一种GPX4激活剂)处理MCD饲养的小鼠,肝脏病理损伤明显减轻,故GPX4可以抑制NASH中的铁死亡发生<sup>[27]</sup>。研究还发现,代谢调节关键分子成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)能够促进HO-1的泛素化降解,从而通过激活Nrf2通路抑制肝细胞铁死亡,改善肝纤维化<sup>[28]</sup>。此外,铁死亡抑制剂Fer-1处理能够明显抑制高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养引发的小鼠

肝纤维化<sup>[29]</sup>。随着肥胖问题的日益普遍,NAFLD相关的HCC发病率呈指数级增长,导致疾病负担加重。索拉非尼是一种常用于治疗晚期HCC的药物,其作用机制主要是通过抑制SLC7A11来诱导癌细胞发生铁死亡。这一作用机制主要涉及P62-Keap1-Nrf2抗氧化信号通路,然而,Nrf2的激活会减少索拉非尼在HCC细胞中引起的GSH耗损,从而抑制癌细胞的铁死亡,导致癌细胞对索拉非尼产生耐药<sup>[30]</sup>。而作为一种抗精神病药物,氟哌啶醇能够通过影响Nrf2、HO-1和GPX4等途径促进肝癌细胞的铁死亡,并且能够以相对低的剂量增强索拉非尼诱导的细胞死亡<sup>[31]</sup>。因此,GPX4通路可用于抑制铁死亡,这可能成为NAFLD的一个潜在有效治疗靶点。

### 3 通过GPX4调节铁死亡干预NAFLD的中药提取物

#### 3.1 黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)

AS-IV是一种从黄芪中纯化的重要生物活性成

分,功效与黄芪相似,具有调控免疫炎症因子、抗炎、抗氧化应激、抗衰老,调控血脂水平,减轻肝脏脂质沉积以及保护肝脏等多种药理作用<sup>[30]</sup>。AS-IV为升阳补气之药,善益脾肺之气,故AS-IV可散肝脾之湿邪,调节中焦气机以促使水津布散,减少痰浊内蕴于体,从而达到治疗NAFLD的目的。以往研究表明,AS-IV可以调节与抗炎损伤相关的炎症因子、信号通路和凋亡相关基因,从而发挥抗炎作用<sup>[32]</sup>。Liang等<sup>[33]</sup>用AS-IV在不同疾病模型中进行测试,发现AS-IV可以降低棕榈酸处理的LO2细胞上清液中的ROS和MDA水平,恢复GSH-Px的活性。而GSH-Px和MDA的浓度变化与NAFLD密切相关,ROS和MDA的升高以及GSH-Px活性的恢复表明细胞的抗氧化能力得到了增强,细胞应激损伤有所缓解。相比直接调节GPX4,AS-IV也可以通过调节GPX4的上游基因Nrf2来控制铁死亡。有学者通过收集PM<sub>2.5</sub>刺激后小鼠的支气管肺泡灌洗液和血清来检测氧化应激和细胞因子,发现AS-IV通过Nrf2/SLC7A11/GPX4轴调节铁死亡信号通路,改善氧化应激水平,恢复GSH水平,降低肺组织中的铁含量<sup>[34]</sup>。因此,AS-IV通过上调Nrf2、GSH和GPX4基因,抑制铁死亡的发生,缓解NAFLD引起的肝脏氧化损伤与脂质代谢紊乱,使其成为NAFLD的潜在治疗选择。

### 3.2 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)

EGCG是绿茶中最丰富的抗氧化剂儿茶素,在对肝损伤和保护肝功能完整性方面具有重要意义。EGCG在B环的碳3'、4'和5'处有3个羟基,在C环的碳3'处有酯化的没食子酸酯部分,该结构有助于其清除自由基和螯合过渡金属离子的能力<sup>[35]</sup>。EGCG可以通过调节脂肪沉积和甘油三酯积累来减轻NAFLD<sup>[36]</sup>。近年来发现,EGCG是一种新型的铁死亡抑制剂<sup>[37]</sup>。EGCG可以抑制肠道对非血红素形式铁的吸收,促进铁螯合来减少肝铁含量<sup>[38]</sup>。在EGCG诱导的亚急性肝损伤过程中,Nrf2的激活代表了一种救援反应,而Nrf2靶基因的升高可作为肝损伤程度的一种生物标志物。Yang等<sup>[38]</sup>建立EGCG与铁过载小鼠模型,发现EGCG可以增加铁过载小鼠中Nrf2和GPX4的表达,从而调节铁代谢,减轻铁过载引起的氧化损伤。他们从两个方面解释了这一现象:一方面,EGCG通过P62-Nrf2途径诱导GSH的表达;另一方面,SLC7A11和SLC3A2则维持GSH的产生,GSH的增加进一步提高了下游GPX4的表达。在铁死亡过程中,erastin处理会导致氧化应激抑制Xc-系统,

从而抑制GSH的合成<sup>[39]</sup>。因此,EGCG对NAFLD的调控与其抑制铁死亡的功效密不可分。值得注意的是,在致死剂量(200 mg/kg,腹腔注射)下,单次EGCG处理不仅显著削弱抗氧化功能,还明显降低了Nrf2靶基因的表达水平,这表明毒性水平的EGCG能够引起Nrf2的双相反应<sup>[40]</sup>,因此在应用时需要考虑安全剂量范围。

### 3.3 槲皮素(querceetin, QE)

QE是一种丰富的多酚类黄酮,广泛分布于各种绿叶蔬菜、番茄、浆果、水果、植物制剂和红酒中<sup>[41]</sup>,其分子在苯环C环的2位和3位之间有1个双键,在4位有1个氧,这些结构为QE提供了抗氧化的基础<sup>[42]</sup>。由各种饮食引起的营养过剩是NAFLD产生的主要原因,QE可以减少高脂、高糖、混合饮食导致的肝脏脂肪堆积与变性而缓解疾病<sup>[43]</sup>。此外,QE还是一种天然的铁螯合剂,它B环的儿茶酚部分和多个自由羟基,可以将Fe<sup>3+</sup>还原为Fe<sup>2+</sup><sup>[44]</sup>,有效防止过量铁引起的氧化应激。Huang等<sup>[45]</sup>发现QE在体内和体外减少铁死亡的机制涉及抑制ROS产生和MDA含量,同时增加GPX4和GSH蛋白水平。Jiang等<sup>[1]</sup>研究表明QE对HFD诱发的NAFLD具有有益作用,具体表现为抑制铁死亡,他们发现QE能够降低血清和肝脏中的总甘油三酯和总胆固醇,减少线粒体中的ROS、脂质过氧化和肝脏铁的含量,提高GPX4蛋白水平和GSH/GSSG比值。另有学者报道QE可以增加小鼠肠道GPX4蛋白水平,抑制铁死亡,减轻小鼠肠道损伤<sup>[46]</sup>,通过肠肝循环增加对肝脏的保护,有效治疗NAFLD。总之,QE可以通过多种分子机制预防NAFLD的发生和进展,包括抗氧化应激、抗炎、改善脂肪酸代谢和调节肠道微生物群等。因此,QE有潜力成为治疗NAFLD的有效药物。

### 3.4 小檗碱(berberine, BBR)

BBR是一种从天然植物黄连的根茎中提取的生物碱,已有3 000多年的历史,在中医中被广泛用于治疗腹泻和多种感染性肠道疾病,具有抗氧化应激、抗炎、降血糖等药理作用<sup>[47]</sup>。以往研究表明,BBR通过调节肠道微生物组和减轻肝脂肪变性,从而积极影响NAFLD的脂质代谢,且这一作用已在临床中得到证实<sup>[48]</sup>。GSH不仅可以直接清除自由基,还作为GPX的共同底物,对过氧化物进行解毒。有学者评估了氯化小檗碱(berberine chloride, BC)对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肝脏的影响,发现BC处理导致GSH、GPX水平升高,通过恢复氧化还原状态保护细胞膜免受氧化损伤<sup>[49]</sup>。BBR可以恢复

部分GPX4敲低的胰岛β细胞中的GPX4表达,显著增加细胞活力和胰岛的增殖能力,减少Fe<sup>2+</sup>和ROS的含量,从而抑制细胞的铁死亡<sup>[50]</sup>。Deng等<sup>[51]</sup>也证明在HFD诱导的NAFLD大鼠模型中,用BBR治疗8周,可显著降低肝脏脂肪变性程度和肝脏脂肪水平,增加肝组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和GSH水平,降低MDA水平,提示BBR可能通过激活Nrf2/ARE信号通路来预防与治疗NAFLD。

### 3.5 五味子素B(schisandrin B, SchB)

SchB是一种从五味子果实中分离得到的活性二苯并二辛二烯木脂素,广泛应用于滋补处方中<sup>[52]</sup>。五味子对化学性肝炎、病毒性肝炎及多种肝毒素引起的肝损伤具有潜在的保护作用<sup>[53]</sup>。近年来,SchB在代谢性疾病中的保护作用已在体内外实验中得到了证实,SchB可以抑制游离脂肪酸诱导的肝细胞LO2中的脂肪变性,可以降低高胆固醇血症小鼠模型肝脏中胆固醇和甘油三酯含量<sup>[54]</sup>。机制研究表明,细胞色素P-450介导的SchB代谢可导致ROS产生,引发GSH抗氧化反应<sup>[55]</sup>。有学者探讨了五味子木脂素对对乙酰氨基酚引发的肝脏毒性的保护作用,发现五味子木脂素可以防止对乙酰氨基酚诱导的肝脏GSH耗竭,从而减轻肝损伤<sup>[56]</sup>。另SchB还通过影响Nrf2来增强对肝脏的保护。Bai等<sup>[57]</sup>发现SchB能通过激活Nrf2/ARE信号通路上调多种抗氧化酶的表达,提高机体抗氧化应激能力,进而保护肝脏细胞免受ROS损伤。以上说明SchB是一种潜在的NAFLD治疗药物,值得注意的是单次推注高剂量的SchB可能提高小鼠血清和肝脏中的脂质水平<sup>[58]</sup>,故应用SchB时建立最佳剂量和持续时间尤为重要。

### 3.6 银杏内酯B(ginkgolide B, GB)

GB是银杏叶提取物的主要活性成分之一,研究表明,GB不仅具有抗血小板聚集、抗肿瘤、抗氧化、抗炎等药理作用<sup>[59]</sup>,还在细胞层面上展现出显著的保护效果。具体而言,GB能够有效降低ROS对细胞的损伤,减少炎症反应的发生频率,具备抑制细胞铁死亡的能力<sup>[60]</sup>。Yang等<sup>[61]</sup>建立HFD诱导的载脂蛋白E基因敲除小鼠模型,并用棕榈酸及油酸联合处理HepG2细胞,进行体内外实验时发现,Fe<sup>2+</sup>浓度显著降低,而Fe<sup>3+</sup>浓度明显增加,Nrf2水平下降,服用GB后,逆转效应明显,Nrf2表达增强,且GB可以通过Nrf2途径有效上调GPX4/HO-1等与Nrf2激活密切相关的蛋白,从而提高对铁死亡的耐受性,

促进肝脏铁代谢,抑制氧化应激和相关的脂质过氧化。GB主要通过影响Nrf2活性来调动下游基因GPX4等,阻断氧化应激与脂质过氧化引起的铁死亡,同时实现铁代谢和脂质过氧化的平衡。

### 3.7 其他

近年来研究表明,除了AS-IV、QE外,多种中药活性成分通过调控铁死亡通路对NAFLD发挥干预作用。丹参酮II A(tanshinone II A, Tan II A)是丹参的主要脂溶性活性成分,具有抗炎、抗氧化和抗纤维化的作用,其通过激活PI3K/Akt/mTOR途径抑制缺血再灌注诱导的炎症、铁死亡和细胞凋亡<sup>[62]</sup>。白藜芦醇(resveratrol, Res)是一种天然多酚化合物,广泛存在于葡萄、虎杖等植物中,它可通过激活Nrf2/GPX4信号通路抑制脂质过氧化物的产生和铁的积累<sup>[63]</sup>。在棕榈酸诱导的肝细胞模型中,Res通过下调转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)的表达,减少细胞内游离铁的含量,从而抑制铁死亡<sup>[64]</sup>。淫羊藿苷(Icariin)是中草药淫羊藿的生物活性成分,研究表明Icariin能调控Nrf2/GPX4通路,在MCD饮食诱导的NASH模型小鼠中,上调xCT、Nrf2和GPX4的蛋白水平,同时下调与铁死亡相关的标志物蛋白ACSL4和ALOX12,从而抑制铁死亡,此外,研究还证实Icariin能够恢复线粒体的形态变化,从而减轻NASH的进展<sup>[65]</sup>。姜黄素(curcumin, Cur)是从姜黄根茎中提取分离出来的一种含有二酮结构的天然植物色素,已有研究表明Cur通过介导小鼠铁死亡和Nrf2通路,减轻黄曲霉毒素B1诱导的肝损伤<sup>[66]</sup>。Wu等<sup>[67]</sup>发现Cur通过抑制ROS和降低MDA水平以及激活Nrf2途径来减轻氨诱导的氧化应激,并对氨诱导的银鲫急性肝损伤中的铁死亡具有拮抗作用。脱氢枞酸(dehydroabietic acid, DHA)是一种源自松香的二萜树脂酸,它可以通过结合Keap1,促进Nrf2核转位并激活Nrf2/ARE通路,上调HO-1/GPX4和铁死亡抑制蛋白1的表达,抑制氧化损伤与铁死亡,改善HFD诱导的NAFLD<sup>[25]</sup>。苍术素(atractylodin, ATR)作为苍术核心活性成分,通过降低Fe<sup>2+</sup>浓度、ROS及MDA水平,同步上调GPX4、FTH1和SLC7A11,调控铁代谢并抑制炎症-氧化应激网络,从而阻断肝细胞铁死亡进程,显著缓解NAFLD。这些活性成分通过多个靶点调控铁死亡,但其临床转化仍需进一步验证,包括剂量依赖性、复方协同效应等<sup>[68]</sup>。上述中药活性成分的化学结构式见图2,通过GPX4调节铁死亡对NAFLD的干预机制总结见表1。

#### 4 小结和展望

随着生活水平的提高以及生活方式的改变, NAFLD 已经成为世界上最常见的肝病, 其发病机制复杂, 治疗方法有限, 因此寻找有效的预防和治疗

措施非常重要。铁死亡作为一种区别于自噬、凋亡、调亡及坏死的铁依赖性的新型程序性细胞死亡方式, 自2012年初次发现到如今已有12年, 尽管铁死亡一直是科学研究的热点, 但是人们对于铁死亡的探究尚处于起步阶段。近年来研究发现铁死亡

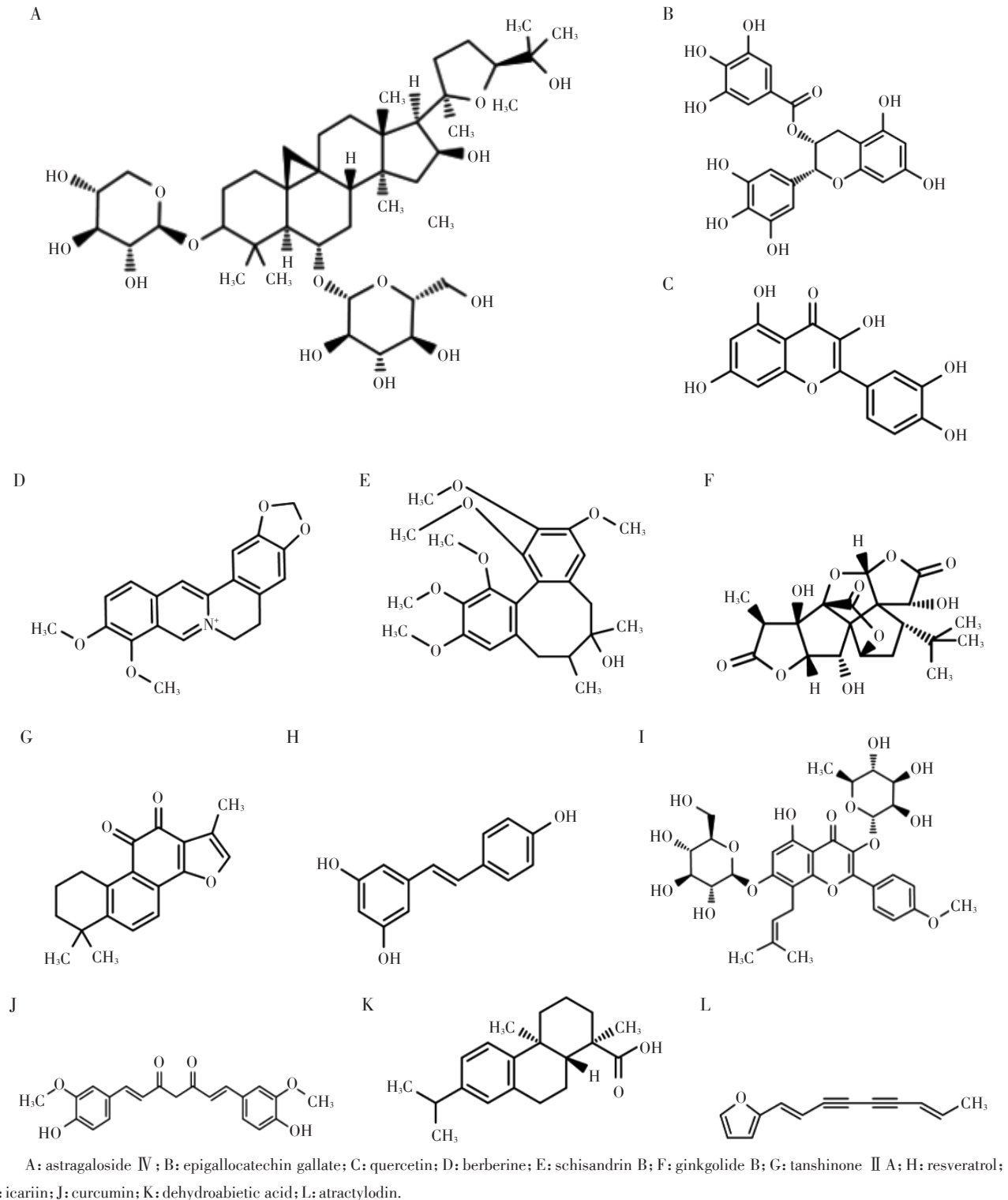


图2 中药活性成分的化学结构式

Figure 2 Chemical structures of active ingredients in traditional Chinese medicine

表1 中药通过 GPX4 调节铁死亡对 NAFLD 的干预效果

Table 1 Effects of traditional Chinese medicine on NAFLD via GPX4-mediated ferroptosis regulation

Name of traditional Chinese medicine	Active ingredient	Mechanism	References
Astragalus	AS-IV	Inhibiting Xc(-)system, restoring GSH levels	[33]
Green tea	EGCG	Preventing GSH depletion and GPX4 inactivation, reducing lipid peroxidation	[38]
Quercetin	QE	Targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis	[45]
Coptis	BBR	Activating Nrf2 pathway, reducing lipid peroxidation	[50]
Schisandra chinensis	SchB	Enhancing GSH antioxidant response and reducing cell oxidative damage	[54]
Ginkgo leaf	GB	Activating Nrf2 pathway, reducing lipid peroxidation	[61]
Salvia miltiorrhiza	Tan IIA	Activating PI3K/Akt/mTOR pathway, inhibiting inflammation and ferroptosis	[62]
Resveratrol	Res	Activating Nrf2/GPX4 pathway, down-regulating TFR1 expression, and reducing iron accumulation	[63]
Epimedium	Icariin	Regulating the Nrf2/GPX4 pathway to upregulate antioxidant proteins and inhibiting the expression of markers associated with ferroptosis	[65]
Turmeric	Cur	Mediating the Nrf2 pathway to inhibit ROS and MDA levels, thus antagonizing ferroptosis	[67]
Rosin	DHA	Binding Keap1 to activate Nrf2/ARE pathway, upregulating HO-1/GPX4, and inhibiting both oxidation and ferroptosis	[25]
Atractylodesrhizoma	ATR	Reducing Fe <sup>3+</sup> , ROS, and MDA levels while upregulating GPX4/FTH1/SLC7A11 to block the progression of ferroptosis	[68]

参与 NAFLD 的病理生理过程, 在 NAFLD 向 NASH 发展过程中起着关键作用。因此, 它可能是治疗 NAFLD 的一个重要靶点。GPX4 是调控铁死亡的关键蛋白, 作为 GPX 家族的成员之一, 比其他同类成员更容易参与铁死亡。GPX4 利用其催化活性, 削弱脂质过氧化物毒性, 参与调节脂质代谢。文章总结了铁死亡通路中 GPX4 在 NAFLD 中的作用机制, 并以此为基础探讨了利用这一途径治疗 NAFLD 的中药。

在治疗 NAFLD 时, 铁死亡表现出双重作用。首先, 通过抑制正常细胞中的铁死亡可以有效预防 NAFLD 的发生。其次, 在病变细胞或肿瘤细胞中促进铁死亡则有助于减缓疾病进展, 从而为治疗提供一种新策略。对于铁死亡中 GPX4 的研究是近年来的热点, GPX4 上游基因 Nrf2 也得到了广泛关注。两者均是铁死亡的抑制剂, 机制研究主要集中在阻断脂质过氧化, 然而, GPX4 是否具有其他机制阻断和预防 NAFLD 仍需进一步探讨。铁死亡发生发展的完整机制尚未明确, GPX4 是否还可以激活或者抑制其他靶点蛋白来治疗 NAFLD 尚缺乏深入研究。尽管铁死亡在 NAFLD 治疗中已被证实具有重要作用, 但目前仍无靶向铁死亡治疗 NAFLD 的药物进入临床试验, 大多数已知药物和靶点仍处于临床前研究阶段。此外, 基于铁死亡治疗 NAFLD 的中药

研究报道主要涉及动物和细胞实验, 故中药在人体内的作用需要进一步验证, 中药治疗的安全性和有效性尚未得到完全验证, 仍需深入研究。

深入探讨铁死亡的分子调节机制将有助于揭示 NAFLD 的发病机制, 并推动靶向铁死亡治疗 NAFLD 的创新药物研发, 从多角度、多层次、多因素入手, 系统观察铁死亡全程变化与 NAFLD 的关联, 动态检测靶点间的联系, 为 NAFLD 的防治提供新的策略与思路。

**利益冲突声明:**

所有作者声明无利益冲突。

**Conflict of Interests:**

All the authors declare no conflicts of interests.

**作者贡献声明:**

马晓月负责文献检索、数据整理及初稿撰写, 参与论文框架设计与内容修订; 杨宇帆参与文献分析与关键章节撰写, 协助整合研究思路与逻辑梳理; 陈永欣提出研究主题与框架设计, 指导全文撰写与修订, 并负责最终审核与投稿协调。

**Author's Contribution:**

MA Xiaoyue contributed to literature search, data organization, initial draft writing, participated in framework design and content revision. YANG Yufan engaged in literature analysis and key section writing, assisted in integrating research concepts and logical structuring. CHEN Yongxin proposed the research topic and framework design, supervised manuscript writ-

ing and revision, and finalized the review and submission coordination.

## [参考文献]

- [1] JIANG J J, ZHANG G F, ZHENG J Y, et al. Targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis by quercetin alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 876550
- [2] PAN Q, LUO Y, XIA Q, et al. Ferroptosis and liver fibrosis [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(15): 3361–3366
- [3] ZHANG H, ZHANG E X, HU H B. Role of ferroptosis in non-alcoholic fatty liver disease and its implications for therapeutic strategies [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1660
- [4] WU L J, LIU M J, LIANG J T, et al. Ferroptosis as a new mechanism in Parkinson's disease therapy using traditional Chinese medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659584
- [5] 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
- [6] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401–2421
- [7] BRUNT E M. Pathology of hepatic iron overload [J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(4): 392–401
- [8] TAO L, YANG X Q, GE C D, et al. Integrative clinical and preclinical studies identify FerroTerminator1 as a potent therapeutic drug for MASH [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(10): 2190–2206
- [9] GAO H, JIN Z M, 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
- [10] DU K, WANG L Y, JUN J H, et al. Aging promotes metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by inducing ferroptotic stress [J]. *Nat Aging*, 2024, 4(7): 949–968
- [11] JIANG T Y, XIAO Y, ZHOU J F, et al. Arbutin alleviates fatty liver by inhibiting ferroptosis via FTO/SLC7A11 pathway [J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102963
- [12] ZHANG L, LUO Y L, XIANG Y, et al. Ferroptosis inhibitors: past, present and future [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1407335
- [13] CHENG Z L, CHU H K, ZHU Q J, et al. Ferroptosis in non-alcoholic liver disease: molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1090338
- [14] LI X Y, WANG T X, HUANG X M, et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient (MCD)-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity [J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1378–1394
- [15] MAO L H, ZHAO T M, SONG Y, et al. The emerging role of ferroptosis in non-cancer liver diseases: hype or increasing hope? [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 518
- [16] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1077–1087
- [17] LI H O, SUN Y S, YAO Y M, et al. USP8-governed GPX4 homeostasis orchestrates ferroptosis and cancer immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(16): e2315541121
- [18] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282
- [19] SOKOL K H, LEE C J, ROGERS T J, et al. Lipid availability influences ferroptosis sensitivity in cancer cells by regulating polyunsaturated fatty acid trafficking [J]. *Cell Chem Biol*, 2025, 32(3): 408–422. e6
- [20] 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
- [21] HUANG B, WANG H, LIU S, et al. Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 867
- [22] XU S X, CHEN Y E, MIAO J D, et al. Esculin inhibits hepatic stellate cell activation and CCL<sub>4</sub>-induced liver fibrosis by activating the Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155465
- [23] LU J, ZHAO Y N, LIU M T, et al. Toward improved human health: Nrf2 plays a critical role in regulating ferroptosis [J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 9583–9606
- [24] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107–125
- [25] GAO G, XIE Z S, LI E W, et al. Dehydroabietic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through activating the Keap1/Nrf2-ARE signaling pathway to reduce ferroptosis [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(3): 540–552
- [26] LIU J B, YANG G C, ZHANG H N. Glyphosate-triggered hepatocyte ferroptosis via suppressing Nrf2/GSH/GPX4 axis exacerbates hepatotoxicity [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 862: 160839
- [27] QI J, KIM J W, ZHOU Z X, 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
- [28] WU A M, 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
- [29] LUO Y L, CHEN H J, LIU H, et al. Protective effects of ferroptosis inhibition on high fat diet-induced liver and renal injury in mice [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(8): 2041-2049
- [30] SUN X F, OU Z H, CHEN R C, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184
- [31] BAI T, WANG S, ZHAO Y P, et al. Haloperidol, a sigma receptor 1 antagonist, promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 919-925
- [32] GUO J, XU S. Astragaloside IV suppresses histamine-induced inflammatory factors and mucin 5 subtype AC overproduction in nasal epithelial cells *via* regulation of inflammation-related genes [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6045-6056
- [33] LIANG X Y, HONG F F, YANG S L. Astragaloside IV alleviates liver inflammation, oxidative stress and apoptosis to protect against experimental non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1871-1883
- [34] WANG X M, WANG Y L, HUANG D M, et al. Astragaloside IV regulates the ferroptosis signaling pathway *via* the Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis to inhibit PM<sub>2.5</sub>-mediated lung injury in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109186
- [35] LEGEAY S, RODIER M, FILLON L, et al. Epigallocatechin gallate: a review of its beneficial properties to prevent metabolic syndrome [J]. *Nutrients*, 2015, 7(7): 5443-5468
- [36] NAITO Y, USHIRODA C, MIZUSHIMA K, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates non-alcoholic fatty liver disease *via* modulating the interaction between gut microbiota and bile acids [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2020, 67(1): 2-9
- [37] HE H, WANG L, QIAO Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate pretreatment alleviates doxorubicin-induced ferroptosis and cardiotoxicity by upregulating AMPK $\alpha$ 2 and activating adaptive autophagy [J]. *Redox Biol*, 2021, 48: 102185
- [38] YANG C J, WU A M, TAN L Q, et al. Epigallocatechin-3-gallate alleviates liver oxidative damage caused by iron overload in mice through inhibiting ferroptosis [J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1993
- [39] WANG L Y, LIU Y C, DU T T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675
- [40] WANG D X, WEI Y Q, WANG T T, et al. Melatonin attenuates(-)-epigallocatechin-3-gallate-triggered hepatotoxicity without compromising its downregulation of hepatic gluconeogenic and lipogenic genes in mice [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(4): 497-507
- [41] SHOROBI F M, NISA F Y, SAHA S, et al. Quercetin: a functional food-flavonoid incredibly attenuates emerging and re-emerging viral infections through immunomodulatory actions [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 938
- [42] QI W D, QI W X, XIONG D W, et al. Quercetin: its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6545
- [43] LI N C, CUI C, XU J, et al. Quercetin intervention reduced hepatic fat deposition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 120(3): 507-517
- [44] YANG D Y, WANG T C, LONG M, et al. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8825387
- [45] HUANG T W, ZHANG K, WANG J Q, et al. Quercetin alleviates acrylamide-induced liver injury by inhibiting autophagy-dependent ferroptosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(19): 7427-7439
- [46] YE Y R, JIANG M Z, HONG X Y, et al. Quercetin alleviates deoxynivalenol-induced intestinal damage by suppressing inflammation and ferroptosis in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(28): 10761-10772
- [47] AN N, ZHANG G X, LI Y J, et al. Promising antioxidative effect of berberine in cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865353
- [48] YANG S, CAO S J, LI C Y, et al. Berberubine, a main metabolite of berberine, alleviates non-alcoholic fatty liver disease *via* modulating glucose and lipid metabolism and restoring gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 913378
- [49] CHANDIRASEGARAN G, ELANCHEZHIAN C, GHOSH K. Effects of berberine chloride on the liver of streptozotocin-induced diabetes in albino Wistar rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 227-236
- [50] BAO L, JIN Y X, HAN J N, et al. Berberine regulates GPX4 to inhibit ferroptosis of islet  $\beta$  cells [J]. *Planta Med*, 2023, 89(3): 254-261
- [51] DENG Y J, TANG K R, CHEN R S, et al. Berberine attenuates hepatic oxidative stress in rats with non-alcoholic

- fatty liver disease *via* the Nrf2/ARE signalling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):2091-2098
- [52] NASSER M I, ZHU S J, CHEN C, et al. A comprehensive review on schisandrin B and its biological properties [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2172740
- [53] FENG Y B, LI H, CHEN C, et al. Study on the hepatoprotection of schisandra chinensis caulis polysaccharides in nonalcoholic fatty liver disease in rats based on metabolomics[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 727636
- [54] PAN S Y, DONG H, ZHAO X Y, et al. Schisandrin B from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(3):399-403
- [55] CHEN N, CHIU P Y, LEUNG H Y, et al. Cytochrome P-450-catalyzed reactive oxygen species production mediates the (-) schisandrin B-induced glutathione and heat shock responses in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(2):204-209
- [56] JIANG Y M, FAN X M, WANG Y, et al. Hepato-protective effects of six schisandra lignans on acetaminophen-induced liver injury are partially associated with the inhibition of CYP-mediated bioactivation [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 231: 83-89
- [57] BAI H Y, FENG S. Protection effects of schisandrin B against liver injury induced by clozapine in mice [J]. *Acta Pharm Sin*, 2017, 52(3):390-396
- [58] LEONG P K, KO K M. Schisandrin B: a double-edged sword in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6171658
- [59] LAI D W, CHU P Y, SHEU M L, et al. The potential immunotherapy effect of ginkgolide B thwarts oral squamous cell carcinoma progression by targeting the SREBP1/KLK8/CCL22 axis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156249
- [60] SHAO L, DONG C, GENG D Q, et al. Ginkgolide B protects against cognitive impairment in senescence-accelerated P8 mice by mitigating oxidative stress, inflammation and ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 572: 7-14
- [61] YANG Y W, CHEN J, GAO Q, et al. Study on the attenuated effect of ginkgolide B on ferroptosis in high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Toxicology*, 2020, 445: 152599
- [62] ZHANG R, LIU Y N, YOU J H, et al. Tanshinone II A inhibits ischemia-reperfusion-induced inflammation, ferroptosis and apoptosis through activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271231180864
- [63] NI C T, YE Q, MI X D, et al. Resveratrol inhibits ferroptosis *via* activating NRF2/GPX4 pathway in mice with spinal cord injury [J]. *Microsc Res Tech*, 2023, 86(10): 1378-1390
- [64] LI T, TAN Y, OUYANG S, et al. Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis [J]. *Gene*, 2022, 808: 145968
- [65] CHOI J, CHOI H, CHUNG J. Icariin supplementation suppresses the markers of ferroptosis and attenuates the progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice fed a methionine choline-deficient diet [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12510
- [66] WANG Y J, LIU F J, LIU M R, et al. Curcumin mitigates aflatoxin B1-induced liver injury *via* regulating the NLRP3 inflammasome and Nrf2 signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 161: 112823
- [67] WU L Y, DONG B, CHEN Q Z, et al. Effects of curcumin on oxidative stress and ferroptosis in acute ammonia stress-induced liver injury in gibel carp (*Carassius gibelio*) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6441
- [68] YE Q Y, JIANG Y, WU D, et al. Atractylodin alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2-mediated ferroptosis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e18321

[收稿日期] 2025-01-22

(本文编辑: 陈汐敏)