

· 综述 ·

铁死亡调控机制与非酒精性脂肪性肝病

杜岑 都健

中国医科大学附属第四医院第一内分泌代谢内科 110000

通信作者:都健, Email:dujian.com@medmail.com.cn

【摘要】 细胞死亡是维持生命平衡的重要机制,广泛存在于人体各种生理病理过程中,并在多种疾病的发生、发展中起重要作用。近年来发现了一种新的细胞死亡方式——铁死亡,以铁代谢和活性氧簇代谢为调控机制,通过诱发活性氧簇堆积,直接或间接影响非酒精性脂肪性肝病的发病。目前非酒精性脂肪性肝病的发病机制尚不明确,且无有效的治疗方法,通过对铁死亡的不断了解,阐明铁死亡对非酒精性脂肪性肝病的影响,可为其预防和治疗提供理论支持。

【关键词】 铁死亡;非酒精性脂肪性肝病;脂质过氧化;铁代谢

基金项目: 辽宁省教育厅项目(LQNK201715);辽宁省科技厅项目(20170520272)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191227-12074

The mechanism of ferroptosis regulation and non-alcoholic fatty liver disease Du Cen, Du Jian. Department of Endocrinology and Metabolism, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: Du Jian, Email:dujian.com@medmail.com.cn

【Abstract】 Cell death widely exists in various physiological and pathological processes of human body and plays a significant role in the occurrence and development of various diseases which is an important mechanism to maintain the balance of life. In recent years, ferroptosis, a new type of cell death mode has been found with iron metabolism and reactive oxygen metabolism as its regulation mechanisms. This type of cell death mode directly or indirectly affects the incidence of non-alcoholic fatty liver disease by inducing the accumulation of reactive oxygen species. At present, the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease is not clear, and there are no effective treatment methods. With the continuous understanding of ferroptosis, the influence of ferroptosis on non-alcoholic fatty liver disease will be clarified, providing theoretical support for its prevention and treatment.

【Key words】 Ferroptosis; Non-alcoholic fatty liver disease; Lipid peroxidation; Iron metabolism

Fund program: Education Department Project of Liaoning Province (LQNK201715); Science and Technology Department Project of Liaoning Province (20170520272)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191227-12074

在既往认知中,细胞死亡的方式可分为两种:凋亡和坏死。但随着研究的不断深入,这两种死亡途径已经无法解释所有的生命现象。许多其他细胞死亡方式被陆续发现,如细胞焦亡、自噬、铁死亡等。其中,铁死亡因涉及脂质活性氧簇堆积,对肿瘤、神经退行性病变和内分泌疾病具有重要影响而被广泛研究。铁死亡与许多内分泌疾病如非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)在发病机制上存在某些相似之处,但目前关于铁死亡影响NAFLD的研究尚不深入,本文就铁死亡对NAFLD的影响作一综述,以期后续的

治疗提供更多帮助。

1 铁死亡的概念与特点

2012年,Dixon等首次提出了铁死亡这种新的细胞死亡形式。这种死亡方式会抑制胱氨酸的输入,导致谷胱甘肽损耗和谷胱甘肽过氧化物酶失活^[1]。铁死亡形式无论从形态、调控机制上都与既往其他细胞死亡形式截然不同。从形态学上,铁死亡表现为细胞膜突起、线粒体变小、细胞核染色质凝聚消失等特点。从调控机制上来说,铁代谢失衡和脂质过氧化是铁死亡发生的核心步骤^[2]。作为一种铁依赖的死亡方式,铁在铁死亡的发生中起到了至关重要的作用,已有文献表明铁螯合剂能明显抑制铁死

亡的发生。同时,铁代谢失衡可能诱发脂质过氧化和活性氧簇堆积,从另一方面触发铁死亡的发生。目前铁死亡的所有机制均涉及活性氧簇,活性氧簇的积聚是由芬顿反应、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸依赖性脂质过氧化和谷胱甘肽耗竭共同触发^[3]。作为一种氧化型的非典型细胞死亡方式,铁死亡可能通过活性氧簇的增多,诱发细胞死亡,从而影响疾病的发生。

2 铁死亡的调控机制在 NAFLD 中的作用

2.1 脂质过氧化对 NAFLD 的影响 铁死亡最早由小分子物质 erastin 刺激 RAS 突变细胞后发现。其后研究发现,致死性的脂质过氧化是导致铁死亡发生的原因之一^[4]。脂质广泛存在于生物膜和脂蛋白中,当发生脂质过氧化时,这些成分都会成为氧化反应发生的靶点。过多活性氧簇的产生会导致氧化应激的发生。这种氧化应激造成的脂质过氧化也在 NAFLD 的形成中担任了重要角色^[5]。

2.2 铁过载对 NAFLD 的影响 不仅脂代谢异常参与了 NAFLD 的发生,铁稳态的失衡也能够影响 NAFLD 的发生。由于铁具有两种不同价态,因此铁在体内具有参与氧化还原反应的能力,这种能力也使铁能够产生氧化自由基。铁过载将通过产生活性氧簇,诱导氧化应激。肝脏是铁重要的储存场所之一,人体约有四分之一的铁贮存在肝脏的铁蛋白中。越来越多的证据表明,与正常肝脏相比,病变肝脏中的铁与活性氧簇含量升高,提示铁死亡可能与肝脏疾病存在一定联系^[6]。

Yang 等^[7]针对铁与 NAFLD 的流行率进行了一项横断面研究,该研究纳入了 5 445 名试验对象,通过半定量食物频率问卷得到试验对象从饮食中摄入的铁含量,结果发现,饮食中铁的摄入量与 NAFLD 的发生率成正比。Pan 等^[8]针对中国人体内的铁贮存量与发生 NAFLD 的风险进行研究发现,血清铁蛋白量的升高与 NAFLD 的风险升高明显相关(校正 $OR = 1.619$, 95% CI : 1.158 ~ 2.267)。Rostoker 等^[9]应用核磁共振分析对 68 例透析患者的肝铁浓度和肝质子密度脂肪分数(PDFF)进行前瞻性分析。对其中 17 例透析患者在铁治疗期间进行了肝铁浓度和 PDFF 的随访。结果发现,中度或重度铁超载患者的脂肪含量[PDFF: 7.9% (0.5% ~ 14.8%)]高于正常患者[PDFF: 5% (0.27% ~ 11%)]或轻度铁超载患者[PDFF: 5% (0.30% ~ 11.6%)], $P < 0.05$ 。在 7 例接受铁治疗的患者中,肝铁浓度

和 PDFF 同时升高(PDFF: 初始为 2.5%, 最终为 8%, $P < 0.05$),表明肝铁负荷影响透析患者的肝脂肪含量。铁治疗引起的铁超载可能加重或触发透析患者 NAFLD 的发生。

胰岛素抵抗是 NAFLD 形成的重要机制^[10]。研究发现,过量的铁聚集会影响胰岛素的合成与分泌,同时会干扰胰岛素受体,形成胰岛素抵抗。胰岛 β 细胞因其能高表达二价铁离子转运体,对铁离子有着高度敏感性,且胰岛 β 细胞能表达铁调素,使铁过载得到缓解。但过多的铁离子会通过氧化应激和损伤线粒体功能,损害胰岛 β 细胞功能并且通过损伤肝脏细胞,导致胰岛素抵抗^[11-12]。铁不仅能够影响胰岛 β 细胞的功能,还能通过影响脂肪因子的分泌,发生胰岛素抵抗。脂联素是脂肪组织分泌的一种脂肪因子,研究发现脂联素的减少是胰岛素抵抗的原因之一^[13]。而铁元素可以通过多种途径影响脂联素的分泌:(1)通过影响叉头转录因子-1(FOXO-1)调控脂联素。铁通过 FOXO-1 负调控脂联素,使脂联素分泌减少。(2)铁可以通过影响骨钙素的表达,调控脂联素的分泌^[14]。骨钙素是由成骨细胞合成和分泌的一种非胶原骨蛋白,可以增加脂肪组织分泌脂联素。(3)铁还可以通过影响肿瘤坏死因子、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 等炎症因子的分泌,抑制脂联素的表达。

上述证据表明,铁代谢和脂质过氧化作为铁死亡的核心环节均能影响 NAFLD 的发生、发展,而 NAFLD 的发病机制也与铁死亡的关键步骤有所重叠,二者相互关联。

3 铁死亡对 NAFLD 的影响

NAFLD 是导致慢性肝病的最常见原因,是肥胖在肝脏的表现形式。目前 NAFLD 的发病机制尚不明确,主要以“二次打击”假说为主。“第一次打击”为胰岛素抵抗造成的肝脏脂肪堆积;“第二次打击”为线粒体功能障碍、炎症细胞因子、脂质过氧化和氧化应激的相互作用,导致肝细胞损伤、炎症反应和纤维化^[15]。该病的疾病谱包括非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化和肝细胞癌。其中以 NASH 的发病率最高。

近期日本研究者 Tsurusaki 等^[16]发现铁死亡是导致单纯性脂肪肝发展为 NASH 的诱因。对小鼠投喂添加了乙硫氨酸但缺乏胆碱的食物,短时间内模型小鼠会发生脂肪肝并发展成肝炎,铁死亡则是在这个过程中最早发现的细胞死亡方式。另外,抑制

铁死亡几乎可以完全阻止肝炎的发生。该研究结果首次阐明了铁死亡与 NASH 之间的关联。铁死亡作为导致脂肪性肝炎的诱因,能够导致肝损伤、免疫细胞渗透和炎症反应,这为治疗 NASH 提供了新的治疗靶点。

肝纤维化是一个复杂的病理生理过程,是多种慢性肝病的中间环节。肝星状细胞的活化是肝纤维化发展进程中的关键一步。对于肝纤维化晚期的患者,肝移植是目前唯一有效的临床治疗方法,然而供体短缺和移植后续风险使得肝纤维化患者治疗受限,因此,寻找新的治疗策略迫在眉睫。铁死亡这种新的细胞死亡,伴有谷胱甘肽过氧化物酶失活和谷胱甘肽缺失,因此可以以阻断胱氨酸/谷氨酸反转运系统、抑制谷氨酸-半胱氨酸连接酶、抑制芬顿反应、促进细胞内铁螯合为突破口来触发铁死亡,进一步影响肝纤维化的进程^[17]。

铁死亡可直接影响 NASH 及肝纤维化的发生,而参与铁死亡进程的某些关键蛋白及酶也与 NAFLD 的发生、发展存在一定的联系。胱氨酸/谷氨酸转运蛋白(SLC7A11)是溶质载体家族中的一种氨基酸转运蛋白,在肝组织中广泛表达,参与半胱氨酸、谷氨酸在质膜上的转运。有研究表明,SLC7A11 通过参与谷胱甘肽的生物合成,防止脂质过氧化产物过度累积来抑制细胞铁死亡的发生。Birerdinc 等^[18]发现 SLC7A11 DNA 甲基化与肝纤维化风险相关,在肝癌细胞中 SLC7A11 表达升高,并且与脂代谢相关基因表达相关。这项研究揭示了 SLC7A11 在 NAFLD 中的重要作用,并为 NAFLD 提供了铁死亡这一潜在机制。另一种与铁死亡相关的酶——酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4),是一种细胞内调节花生四烯酸水平的重要酶,能影响多不饱和脂肪酸的跨膜及磷脂酰乙醇胺的合成,降低其表达可减少脂质过氧化底物积聚从而抑制铁死亡的发生^[19]。曾有研究表明,在非裔美国 NAFLD 或 NASH 患者中,ACSL4 表达升高^[20]。ACSL4 低甲基化可能是 NASH 发生的危险因素^[21]。

既往研究证实了 NAFLD 与肥胖密切相关,而铁死亡机制可能通过影响肥胖进一步影响 NAFLD 的发生。研究发现,铁螯合剂具有治疗肥胖的潜力。根据结合铁方式的不同,铁螯合剂可以分为 3 种,其代表物质分别为:去铁胺、去铁酮和地拉罗司^[22]。Yan 等^[23]对肥胖小鼠进行去铁胺治疗后,小鼠体内的解耦联蛋白-1、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 、

过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子 1 α 含量增加,附睾脂肪组织的线粒体生物活性增加,并可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶-缺氧诱导因子 1 α 通路使局部炎症反应减弱。去铁胺通过减少 NADPH 氧化酶的活性和超氧化物的产生进而减少氧化应激,同时减少肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子,从而抑制炎症反应。这种铁螯合剂还能够减少人体脂肪细胞生脂基因的表达,同时降低线粒体生物合成相关基因的表达,从而达到治疗肥胖的效果^[24]。Ma 等^[25]以多基因肥胖小鼠为实验模型,发现高铁浓度与小鼠脂肪组织重塑相关,并伴随局部脂肪组织胰岛素抵抗。通过对铁死亡的抑制来改善肥胖和胰岛素抵抗,势必能对 NAFLD 的改善产生积极作用。

4 总结与展望

从提出铁死亡的概念至今已有 7 年的时间,作为一种新发现的细胞死亡方式,铁死亡在多种疾病的发病机制及过程中均有体现。目前就 NAFLD 而言,铁死亡的核心步骤参与了 NAFLD、NASH 的发生。但对铁死亡的认识仍存在许多未知领域,例如铁死亡如何参与 NAFLD 的发生、发展,铁死亡受到何种因素的调节以及如何抑制铁死亡的发生都值得研究者进行更深入的探究。

参 考 文 献

- [1] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. Cell, 2014, 156 (1-2):317-331. DOI:10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [2] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017, 1861 (8):1893-1900. DOI:10.1016/j.bbagen.2017.05.019.
- [3] 姜懿纳, 阳松威, 张欣, 等. 铁死亡的机制及其在神经疾病中的作用 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34 (2):166-170. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2018.02.005.
- [4] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. Cell, 2017, 171 (2):273-285. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [5] Masarone M, Rosato V, Dallio M, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:9547613. DOI:10.1155/2018/9547613.
- [6] 李余佳, 王玲, 金春, 等. 铁死亡的调控机制及其在肝疾病中的作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33 (4):307-313. DOI:10.3867/j.issn.1000-3002.2019.04.010.
- [7] Yang Z, Wu J, Li X, et al. Association between dietary iron intake and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a

- cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(43): e17613. DOI:10.1097/MD.00000000000017613.
- [8] Pan X, Chen B, Liu W, et al. Circulating iron levels interaction with central obesity on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study in southeast China[J]. *Ann Nutr Metab*, 2019,74(3):207-214. DOI:10.1159/000497228.
- [9] Rostoker G, Loridon C, Griuncelli M, et al. Liver iron load influences hepatic fat fraction in end-stage renal disease patients on dialysis: a proof of concept study[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 461-471. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.11.020.
- [10] Kitade H, Chen G, Ni Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments[J]. *Nutrients*, 2017,9(4):387. DOI:10.3390/nu9040387.
- [11] Ma W, Feng Y, Jia L, et al. Dietary iron modulates glucose and lipid homeostasis in diabetic mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019,189(1):194-200. DOI:10.1007/s12011-018-1446-3.
- [12] Backe MB, Moen IW, Ellervik C, et al. Iron regulation of pancreatic beta-cell functions and oxidative stress[J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 241-273. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071715-050939.
- [13] Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, et al. Drug development research for novel adiponectin receptor-targeted antidiabetic drugs contributing to healthy longevity[J]. *Diabetol Int*, 2019,10(4):237-244. DOI:10.1007/s13340-019-00409-6.
- [14] Magni P, Macchi C, Sirtori CR, et al. Osteocalcin as a potential risk biomarker for cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016,54(10):1579-1587. DOI:10.1515/ccm-2015-0953.
- [15] Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019,76(1):99-128. DOI:10.1007/s00018-018-2947-0.
- [16] Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(6):449. DOI:10.1038/s41419-019-1678-y.
- [17] 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. DOI:10.1016/j.biopha.2018.06.060.
- [18] Bircerdinc A, Younossi ZM. Epigenome-wide association studies provide insight into the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Ann Hepatol*, 2018,17(1):11-13. DOI:10.5604/01.3001.0010.7530.
- [19] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3):1338-1343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124.
- [20] Stepanova M, Hossain N, Afendy A, et al. Hepatic gene expression of Caucasian and African-American patients with obesity-related non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Obes Surg*, 2010,20(5):640-650. DOI:10.1007/s11695-010-0078-2.
- [21] Zhang RN, Pan Q, Zheng RD, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation in human peripheral leukocytes identifies potential biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Med*, 2018,42(1):443-452. DOI:10.3892/ijmm.2018.3583.
- [22] Di Maggio R, Maggio A. The new era of chelation treatments: effectiveness and safety of 10 different regimens for controlling iron overloading in thalassaemia major[J]. *Br J Haematol*, 2017,178(5):676-688. DOI:10.1111/bjh.14712.
- [23] 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. DOI:10.1530/EC-18-0054.
- [24] Rodrigues de Moraes T, Gambero A. Iron chelators in obesity therapy-old drugs from a new perspective? [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019,861:172614. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172614.
- [25] Ma X, Pham VT, Mori H, et al. Iron elevation and adipose tissue remodeling in the epididymal depot of a mouse model of polygenic obesity[J]. *PLoS One*, 2017,12(6):e0179889. DOI:10.1371/journal.pone.0179889.

(收稿日期:2019-12-27)

(本文编辑:饶颖)

· 消息 ·

2020 年第 6 期部分文题介绍

1. 血新型炎症指标与糖尿病性心肌病的相关性研究 2. 血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的相关性 3. 二氢杨梅素通过抑制脂质合成途径改善非酒精性脂肪肝 4. miRNA-192 靶向调控 WT1 在高糖诱导足细胞 EMT 中的作用 5. 应重视对新型冠状病毒肺炎患者活性维生素 D 的应用 6. 雌激素和新型冠状病毒肺炎的相关性推测 7. 姜黄素对非酒精性脂肪性肝病的调控作用研究进展 8. m6A 甲基化在非酒精性脂肪肝病中的研究进展 9. P62-Nrf2 通路在非酒精性脂肪肝炎中的作用 10. 人工智能在糖尿病视网膜病变诊断中的应用研究进展 11. 暴发性 1 型糖尿病合并重度脂肪肝 1 例并文献复习 12. 1 例误诊为 PCOS 的非经典型 21-羟化酶缺陷症病例报道 13. 国际糖尿病足工作组《糖尿病足感染诊断与治疗指南(2019 版)》解读

本刊编辑部