

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250835

## 核因子 $\kappa$ B信号通路调控铁死亡的机制及在肝脏疾病中的作用

程新月<sup>a</sup>, 史文杰<sup>a</sup>, 刘 熔<sup>a</sup>, 禄保平<sup>a,b</sup>

河南中医药大学, a. 第二临床医学院, b. 肝病研究所, 郑州 450046

通信作者: 禄保平, lbp1921@sohu.com (ORCID: 0000-0002-3707-2185)

**摘要:** 核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路作为一种经典的炎症反应通路,在多种生理和病理过程中发挥着关键作用。铁死亡是一种新的非凋亡性细胞死亡形式,研究发现NF- $\kappa$ B信号通路与铁死亡之间存在紧密联系,影响着肝脏系统疾病的发生发展过程。因此,靶向NF- $\kappa$ B信号通路调节铁死亡在肝脏系统疾病的治疗中有巨大潜力。本文探讨了NF- $\kappa$ B信号通路对铁死亡过程中脂质代谢、铁离子代谢等关键环节的影响,以及正向或负向调控铁死亡的作用机制。同时,探讨了该信号通路调控铁死亡在肝损伤、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病和肝细胞癌等肝脏系统疾病中的研究进展,为进一步理解肝脏疾病的发病机制以及开发新的治疗策略提供参考。

**关键词:** 核因子- $\kappa$ B; 铁死亡; 肝疾病

**基金项目:** 河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY1167, 2024ZY2156); 全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2018]119号)

### Mechanism of the nuclear factor-kappa B signaling pathway regulating ferroptosis and its role in liver diseases

CHENG Xinyue<sup>a</sup>, SHI Wenjie<sup>a</sup>, LIU Rong<sup>a</sup>, LU Baoping<sup>a,b</sup>

a. The Second Clinical Medical College, b. Institute of Hepatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Corresponding author: LU Baoping, lbp1921@sohu.com (ORCID: 0000-0002-3707-2185)

**Abstract:** As a classical inflammatory response pathway, the nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway plays a critical role in various physiological and pathological processes. Ferroptosis is a new form of non-apoptotic cell death, and recent studies have shown that there is a strong link between the NF- $\kappa$ B signaling pathway and ferroptosis, which affects the development and progression of liver diseases. Therefore, regulation of ferroptosis by targeting the NF- $\kappa$ B signaling pathway has a great potential in the treatment of liver diseases. This article discusses the influence of the NF- $\kappa$ B signaling pathway on the critical links such as lipid metabolism and iron metabolism during ferroptosis, as well as its mechanism of action in the positive and negative regulation of ferroptosis. Meanwhile, this article reviews the research advances in the role of this signaling pathway in liver diseases such as liver injury, nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and hepatocellular carcinoma through the regulation of ferroptosis, so as to provide a reference for further understanding of the pathogenesis of liver diseases and the development of new therapeutic strategies.

**Key words:** Nuclear Factor- $\kappa$ B; Ferroptosis; Liver Diseases

**Research funding:** The Special Research Project of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (2022ZY1167, 2024ZY2156); National Famous Traditional Chinese Medicine Practitioner Inheritance Workshop Construction Project (National Chinese Medicine Office Human Education Letter [2018] No.119)

肝脏作为人体重要的代谢器官,承担着众多关键生理功能。然而,多种因素都可能导致肝脏疾病的发生,严重威胁人类的健康。铁死亡作为一种新型的细胞死

亡方式,逐渐引起了广泛关注,铁死亡的主要特征是铁离子的积累和脂质过氧化,在正常生理状态下,细胞内的铁离子水平和氧化还原状态处于动态平衡之中,当平

衡被打破时,就可能引发铁死亡<sup>[1]</sup>。研究发现,铁死亡可能是导致肝细胞损伤和肝功能障碍的重要原因之一。与此同时,核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)作为一种重要的转录因子,调控众多基因的表达,参与细胞的增殖、分化、凋亡以及炎症反应等多种生理过程<sup>[2]</sup>。在肝炎、肝硬化和肝癌等肝疾病中,NF- $\kappa$ B信号通路常常处于异常激活状态,与肝脏疾病的发生发展密切相关<sup>[3]</sup>。

众多研究表明,NF- $\kappa$ B信号通路与铁死亡之间存在密切联系,可通过调控一系列基因的表达,影响细胞内铁离子的代谢和脂质过氧化水平,从而介导铁死亡的发生。在肝脏疾病中,NF- $\kappa$ B介导的铁死亡可能是疾病发生发展的关键环节之一,在肝炎病毒感染、药物性肝损伤和非酒精性脂肪性肝病等疾病中,NF- $\kappa$ B的激活可能导致铁死亡的发生,进而加重肝细胞的损伤和肝功能的障碍。深入研究NF- $\kappa$ B介导铁死亡与肝疾病的关系,对于揭示肝脏疾病的发病机制具有重要意义。通过了解这一机制,有望找到新的治疗靶点,开发出更加有效的治疗药物,为肝脏疾病的诊断和治疗提供新的方向及策略。

## 1 NF- $\kappa$ B信号通路概述

NF- $\kappa$ B是一组转录因子,由B细胞中的核因子与编码免疫球蛋白 $\kappa$ 轻链基因的 $\kappa$ 增强子结合<sup>[4]</sup>,在促进B细胞转录活性和诱导性方面具有重要性,并参与多种调控途径<sup>[5]</sup>。NF- $\kappa$ B主要由其家族成员NF- $\kappa$ B1(p105/p50)、NF- $\kappa$ B2(p100/p52)、Rel A(p65)、Rel B和c-Rel组成,涉及两种不同机制激活的主要信号通路,即经典和非经典NF- $\kappa$ B通路,这两种级联反应都包含I $\kappa$ B激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK)复合物的激活过程,此复合物由催化激酶亚基(IKK $\alpha$ 和/或IKK $\beta$ )和NF- $\kappa$ B信号必需调节剂(nuclear factor  $\kappa$ B essential modulator, NEMO,亦称IKK $\gamma$ )组成<sup>[6]</sup>。当受到外界刺激(如炎症因子、细胞凋亡信号或氧化应激)时,I $\kappa$ B被磷酸化和降解,使NF- $\kappa$ B二聚体核易位并解离,释放 $\kappa$ B转录因子并进入细胞核,与靶基因特异性位点结合,启动靶基因的转录,诱发炎症反应<sup>[7]</sup>。

经典通路的活化依赖于NF- $\kappa$ B1、Rel A与c-Rel的介导,主要由B细胞受体(B cell receptor, BCR)、IL-1 $\beta$ (白细胞介素-1 $\beta$ )、T细胞受体(T cell receptor, TCR)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和脂多糖(LPS)等激活IKK复合物,进而使I $\kappa$ B蛋白发生磷酸化,形成RelA/p50或RelA/p65异二聚体<sup>[8]</sup>。而非经典通路则主要涉及NF- $\kappa$ B2及Rel B,由CD40配体(CD40L)、淋巴毒素 $\beta$ (Lymphotoxin-beta,

LT- $\beta$ )和B淋巴细胞激活因子(B-cell activating factor, BAFF)等激活,NF- $\kappa$ B诱导激酶(NF- $\kappa$ B inducing kinase, NIK)激活IKK $\alpha$ 并磷酸化,导致Rel B/p100或Rel B/p52复合物的产生,易位至细胞核以介导下游基因转录,触发信号级联,在炎症与免疫反应的介导过程中发挥关键效能<sup>[9]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路参与炎症和免疫系统的调控,涉及能量稳态、免疫调节、肿瘤发生、衰老和干细胞更新等。因此,研究NF- $\kappa$ B信号通路诱导不同疾病分子、细胞、组织,甚至生物体改变的复杂生物学机制,均具有重要意义。

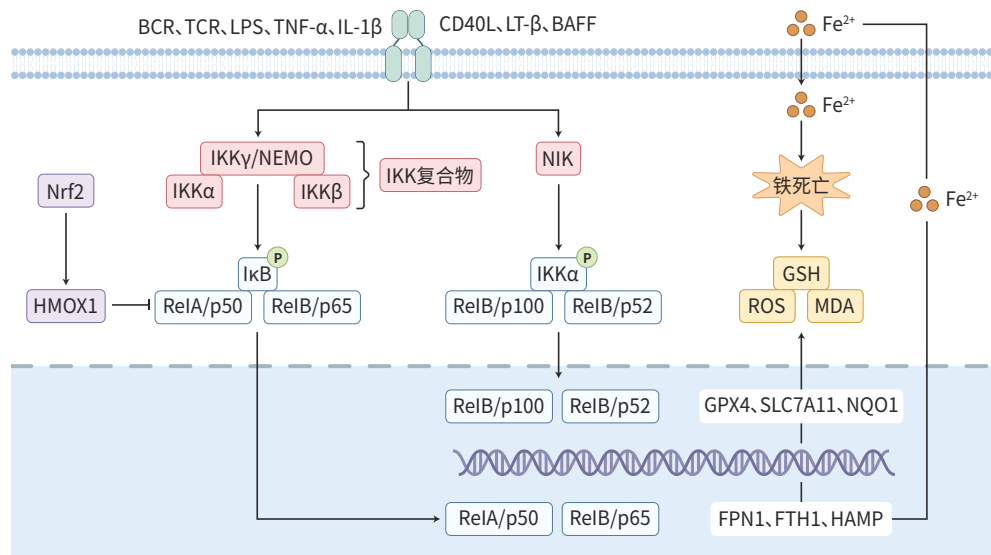
## 2 铁死亡的基本机制

铁死亡属于一种程序性细胞死亡形式,具有铁依赖性,由活性氧(ROS)过度产生以及脂质过氧化异常所驱动,细胞内铁蓄积触发芬顿反应,或氧化还原系统失调导致ROS大量产生,是细胞发生铁死亡的主要诱因<sup>[10]</sup>。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是一种重要的抗氧化酶,细胞内氧化还原稳态和铁稳态失衡,各种细胞代谢途径,以及与疾病相关的多种信号通路,可影响GPX4表达导致细胞内抗氧化能力下降,最终导致细胞铁死亡<sup>[11]</sup>。胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白系统(system xc<sup>-</sup>)介导的胱氨酸摄取,谷胱甘肽(GSH)的产生,以及GPX4活化可以保护细胞免受铁死亡。溶质载体家族成员SLC7A11(solute carrier family 7 member 11)通过对胱氨酸摄取过程的调控,进而推动GSH合成,在细胞应对氧化应激反应时,能够显著增强细胞的抗氧化能力,有效抵御氧化应激所引发的损伤效应而抑制铁死亡<sup>[11-12]</sup>。

## 3 NF- $\kappa$ B信号通路调控铁死亡的作用机制

NF- $\kappa$ B在一些基础疾病中的研究已取得一定的进展,研究发现,NF- $\kappa$ B信号通路可以通过多种途径影响铁死亡的发生和进程,NF- $\kappa$ B信号通路在铁死亡过程中,可通过调控氧化基因或铁离子代谢相关基因的表达,调节细胞内脂质代谢、铁离子代谢,从而发挥抑制和促进铁死亡的作用<sup>[13]</sup>(图1),具体取决于细胞类型及特定的刺激。NF- $\kappa$ B信号通路是一种复杂而关键的调控机制,如何通过正向或负向调控其表达,促进或抑制NF- $\kappa$ B信号通路活化介导的铁死亡可成为潜在的研究靶点。

3.1 NF- $\kappa$ B信号通路介导脂质代谢调节铁死亡 细胞脂质代谢在铁死亡过程中起着核心作用,细胞内外的氧化应激导致的氧化还原失衡造成的脂质过氧化,是引发



注: NQO1, NADPH 醌氧化还原酶 1; MDA, 丙二醛;  $\text{Fe}^{2+}$ , 二价铁离子; FPN1, 铁转运蛋白 1; FTH1, 铁蛋白重链 1。

图 1 NF- $\kappa$ B 信号通路在铁死亡中的作用

Figure 1 The role of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in ferroptosis

铁死亡发生的主要机制。在某些条件下,脂质分子受到氧化损伤,产生 ROS 或丙二醛,进一步损伤细胞膜、蛋白质和 DNA,导致细胞功能障碍,与多种疾病的发生和发展密切相关<sup>[14]</sup>。

研究表明,NF- $\kappa$ B 信号通路与脂质代谢之间存在复杂的相互作用,可通过增强或抑制某些抗氧化酶基因的转录来调控细胞的抗氧化能力。富马酸二甲酯可导致 I $\kappa$ B $\alpha$  的上调和 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活抑制,促进关键的铁死亡因子血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HMOX1)、NADPH 醌氧化还原酶 1 和 GPX4 的表达,最终保护细胞免受氧化应激和铁死亡<sup>[15]</sup>,说明 NF- $\kappa$ B 信号通路通过调节抗氧化反应基因的表达,介导铁死亡的发生<sup>[16]</sup>。另外,NF- $\kappa$ B 信号通路与 ROS 存在级联交互作用,NF- $\kappa$ B 信号通路活化、炎症反应与氧化应激相互影响,促使 ROS 产生并大量蓄积<sup>[17]</sup>,并通过调控炎症介质的释放,诱导炎症介质(如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ )的表达,进一步促进氧化应激,释放 ROS,间接增加脂质过氧化程度,从而诱导细胞铁死亡<sup>[18]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路抑制或活化介导的脂质过氧化在调控铁死亡的发生过程中起着关键作用,调控 NF- $\kappa$ B 信号通路可作为铁死亡治疗疾病的潜在靶点,但其具体机制仍需进一步探究。

3.2 NF- $\kappa$ B 信号通路介导铁离子代谢调节铁死亡 铁离子在细胞中是多种生物学过程的关键组成部分,参与氧气运输、DNA 生物合成或修复、呼吸链复合物的结构和功能等,以维持细胞稳态<sup>[19]</sup>。过量的铁会增加不稳定铁池,触发芬顿反应产生 ROS,而细胞内铁过载又可产

生过多的氧自由基,进一步引起脂质过氧化物的积累,从而引发细胞铁死亡<sup>[20]</sup>。

多项研究表明,NF- $\kappa$ B 信号通路可通过调节一系列铁离子代谢相关基因的表达,影响细胞内铁的积累和利用,从而影响细胞铁死亡。IL-1 $\beta$  通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路可诱导 FPN1 的表达,促进细胞内铁的释放,从而影响细胞铁离子代谢的平衡<sup>[21]</sup>。此外,NF- $\kappa$ B 的活化可诱导铁主要储存蛋白——FTH1 的表达上调,FTH1 的增加可通过减少细胞内游离铁、阻断芬顿反应,间接抑制 ROS 积累,从而可能发挥抗铁死亡作用<sup>[22]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路受到维生素 D 活性代谢产物 1,25(OH) $_2$ D $_3$  抑制,降低 IL-6 和 IL-1 $\beta$  表达,抑制铁调素基因(hepcidin antimicrobial peptide gene, HAMP)的表达,细胞内铁离子释放,ROS 生成减少,从而减少了 GSH 过氧化物酶 4 抑制剂(RSL3)诱导的细胞铁死亡<sup>[23]</sup>。

3.3 NF- $\kappa$ B 信号通路负向调控铁死亡 NF- $\kappa$ B 作为一种序列特异性 DNA 结合转录因子,在几乎所有癌症中都过度激活<sup>[24]</sup>。研究人员发现,在多种癌细胞中 NF- $\kappa$ B RelA/p52 的表达均有不同水平升高,NF- $\kappa$ B 特异性启动子 DMP 可靶向 NF- $\kappa$ B RelA/p52 microRNA 驱动癌细胞特异性基因表达,利用铁纳米颗粒 FeNP 治疗可通过靶向 DMP 控制癌细胞抗原表达,特异性敲低癌细胞中脂质运载蛋白 2 (lipocalin-2, LCN2) 和 FPN1,导致细胞内铁离子积累和 ROS 增加,在多种癌细胞中诱导了铁死亡,而对正常细胞几乎没有影响,此项研究为癌症的治疗提供了新的手段和切入点<sup>[25]</sup>。在对乳腺癌的研究中,NF- $\kappa$ B 激活可促

进肿瘤细胞增殖,增加血管生成,抑制凋亡,并诱导上皮-间质转化和远处转移<sup>[26]</sup>。为验证二者之间的相关性,研究人员利用5-脂氧合酶先导分子A169抑制NF- $\kappa$ B的激活,诱导了乳腺癌细胞铁死亡,为乳腺癌的治疗提供了新靶点<sup>[27]</sup>。此外,异甘草苷也可通过抑制LPS诱导的NF- $\kappa$ B信号通路活化,诱导乳腺癌细胞铁死亡并减轻其对阿霉素的耐药性<sup>[28]</sup>。通过靶向NF- $\kappa$ B信号通路诱导癌细胞铁死亡,为抗癌药物的研发提供了新视角。研究发现,NF- $\kappa$ B可通过炎症途径诱导癌症干细胞中的致癌性跨膜黏蛋白MUC1-C表达,MUC1-C又可激活NF- $\kappa$ B p65转录因子促进癌症干细胞自我更新,而盐霉素和MUC1-C抑制剂均可通过下调MUC1-C表达抑制NF- $\kappa$ B激活从而诱导癌症干细胞的铁死亡<sup>[29]</sup>。抑制非经典NF- $\kappa$ B信号通路中NF- $\kappa$ B2的激活可下调LCN2和FPN1的表达,增强胶质母细胞瘤对替莫唑胺的敏感性,促进胶质母细胞瘤细胞铁死亡,增强了替莫唑胺的抗肿瘤作用,并逆转了肿瘤细胞耐药<sup>[30]</sup>。

**3.4 NF- $\kappa$ B信号通路正向调控铁死亡** 在某些炎症性疾病中,NF- $\kappa$ B信号通路活化可能具有促进细胞铁死亡的正向调节作用,而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活,可发挥其抗铁死亡作用,从而延缓疾病进展。干扰素基因刺激蛋白可增强NF- $\kappa$ B信号通路磷酸化,并下调GPX4和SLC7A11表达,加剧脂质过氧化,促进狼疮性肾炎细胞铁死亡<sup>[31]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导能够下调NF- $\kappa$ B信号通路,减少细胞自由基的产生,降低ROS水平,减少氧化应激,从而抑制ATP+LPS诱导的间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征细胞模型上皮细胞的铁死亡<sup>[32]</sup>。

抗氧化应激核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是细胞抗氧化反应的关键调节因子,在减轻脂质过氧化、抑制铁死亡方面起关键作用<sup>[33-34]</sup>。同时,Nrf2是NF- $\kappa$ B信号通路的上游调节因子,Nrf2上调会抑制由NF- $\kappa$ B转录调控的炎症应激和氧化损伤<sup>[35]</sup>,促进HMOX1生成和GPX4表达,保护细胞免受铁死亡。多项研究表明,特定的生物活性成分或外源性化合物可以通过上调Nrf2表达,抑制NF- $\kappa$ B信号通路的传导,发挥正向调控作用,抑制细胞铁死亡,从而延缓疾病进展。Icariside II是来源于淫羊藿的黄酮类化合物,其能够提高Nrf2蛋白活性,降低NF- $\kappa$ B p65的磷酸化水平,降低线粒体ROS产生,增强GPX4的表达,抑制脑缺血小鼠星形胶质细胞铁死亡<sup>[36]</sup>。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)是一种高度保守的核蛋白,具有促炎和促铁死亡作用<sup>[37]</sup>。膜联蛋白A5能

够上调Nrf2,抑制NF- $\kappa$ B信号通路活化,下调HMGB1的表达,从而抑制创伤性脑损伤诱导的神经元铁死亡<sup>[38]</sup>。此外,NF- $\kappa$ B信号通路的激活或抑制对铁死亡具有直接正向调控作用。依达拉奉在神经退行性疾病中具有抗炎、抗氧化和神经保护作用,研究发现,依达拉奉可通过阻止Toll样受体4(TLR4)/NF- $\kappa$ B信号通路激活,减轻脂质过氧化物的发生,抑制HT22神经元炎症体外细胞模型铁死亡,从而发挥对阿尔茨海默病的治疗作用<sup>[39]</sup>。然而,在某些肿瘤中,NF- $\kappa$ B信号通路激活亦能发挥正向调节作用,诱导肿瘤细胞铁死亡,从而抑制肿瘤进展。RSL3可导致胶质母细胞瘤细胞中脂质ROS浓度增加,GPX4、SLC7A11等铁死亡相关蛋白下调,从而诱导胶质母细胞瘤细胞铁死亡,在此过程中NF- $\kappa$ B信号通路被激活,使用NF- $\kappa$ B信号通路抑制剂BAY11-7082减轻了铁死亡,而单独敲低GPX4不能有效诱导铁死亡,揭示了NF- $\kappa$ B信号通路在RSL3诱导的胶质母细胞瘤细胞铁死亡中起着正向调节的关键作用<sup>[40]</sup>。

#### 4 NF- $\kappa$ B信号通路调控铁死亡在肝脏疾病中的作用

**4.1 肝损伤** 肝脏在代谢营养物质、药物和外源性物质以维持免疫代谢平衡中处于关键地位,肝细胞不断经历代谢应激、氧化应激和/或其他类型的细胞内应激,增加肝细胞损伤/死亡、肝脏炎症和纤维化的风险。肝脏氧化应激可导致ROS和活性氮水平升高,诱导蛋白质、膜磷脂和/或基因组DNA的修饰,导致细胞功能障碍、细胞损伤和/或死亡<sup>[41]</sup>。氧化应激驱动膜磷脂过氧化与铁过载是诱发铁死亡的主要原因。

近年来,有研究报道肝细胞铁死亡会进一步促进肝损伤,NF- $\kappa$ B信号通路活化可介导肝损伤中的肝细胞铁死亡。核苷酸结合寡聚化结构域2(nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, NOD2)是一种胞内受体,可通过不同途径调节NF- $\kappa$ B信号通路而触发炎症反应<sup>[42]</sup>。在一项研究中,组蛋白H3可通过调节NOD2介导的NF- $\kappa$ B信号通路诱导急性肝衰竭小鼠模型巨噬细胞铁死亡而进一步加重肝损伤,在此过程中伴随着NF- $\kappa$ B p65和I $\kappa$ B $\alpha$ 升高,细胞内Fe<sup>2+</sup>、ROS水平升高,以及GPX4、GSH的水平降低,证明NF- $\kappa$ B信号通路参与了肝损伤小鼠巨噬细胞铁死亡的发生<sup>[43]</sup>。进一步探究NF- $\kappa$ B相关蛋白表达与铁死亡之间的相关性发现,非经典NF- $\kappa$ B信号通路诱导激酶NIK磷酸化,激活IKK $\alpha$ 抑制剂,可发生肝脏NIK/IKK $\alpha$ 级联反应,增强了对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝脏氧化应激,并以ROS依赖性方式促进肝细胞铁死亡,

进一步促进肝损伤<sup>[44]</sup>。IKK 激酶亚基 NEMO/IKK $\gamma$  是经典 NF- $\kappa$ B 信号通路激活的必需调节剂,研究发现,肝实质细胞中 NEMO 依赖性 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,具有预防非酒精性脂肪性肝炎向 HCC 发展的生理功能<sup>[45]</sup>。在另一项研究中,对乙酰氨基酚诱导的肝损伤可由内质网应激介导的 G 蛋白亚基  $\alpha$ 12 过表达抑制 GPX4 诱导肝细胞铁死亡造成,而 NEMO 过表达可拮抗 G 蛋白亚基  $\alpha$ 12,从而保护肝细胞免受内质网应激诱导的铁死亡<sup>[46]</sup>。在肝缺血/再灌注损伤小鼠模型中,半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶 6(Caspase 6)可下调巨噬细胞中 NEMO 的表达,降低 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化水平,激活 NEK7/NLRP3 炎症小体,促进巨噬细胞释放 HMGB1,从而加剧肝细胞铁死亡<sup>[47]</sup>。铁死亡通过多途径参与肝损伤的发生和发展,NF- $\kappa$ B 信号通路可能是抑制铁死亡改善肝损伤的潜在靶点,有关 NF- $\kappa$ B 信号通路介导的铁死亡与肝损伤病理机制的相关性仍需进一步探索。

**4.2 代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)** MAFLD 曾用名非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),被定义为存在至少一种心血管代谢风险因素且没有酒精摄入的脂肪性肝病,是一种以肝脂肪变性为主要病理特征的慢性进行性肝病。其发病与许多因素有关,如炎症、氧化应激、胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、肥胖和内质网应激<sup>[48]</sup>。

研究发现,MAFLD 患者肝脏中存在铁积累,铁过载可加重非酒精性脂肪性肝炎患者的肝损伤,此外 MAFLD 患者的脂质过氧化标志物也有一定程度的升高,而减少铁积累和脂质过氧化可改善肝损伤<sup>[49]</sup>。动物实验发现,牙龈卟啉单胞菌能够激活小鼠肝脏中 NF- $\kappa$ B 信号通路,影响肝细胞炎症反应并致使 GPX4 和 SLC7A11 表达减少,铁死亡关键调控蛋白酰基辅酶 A 合酶 4 表达增加,导致 MAFLD 肝细胞发生铁死亡,而使用 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制剂抑制了由牙龈卟啉单胞菌引发的肝细胞铁死亡,表明 NF- $\kappa$ B 信号通路激活引起的炎症反应与肝细胞铁死亡有关,调节 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制铁死亡可能成为治疗 MAFLD 的新策略<sup>[50]</sup>。由于铁在介导 ROS 的产生和脂质过氧化中酶活性的作用,铁死亡受到参与铁代谢调节剂的严格控制,荧光蛋清基碳点(fluorescent egg white-based carbon dots, EWCD)是一种高灵敏度铁螯合剂,涉及铁的摄取、储存、利用和外排,研究发现,EWCD 可调节 Nrf2 下游的 NF- $\kappa$ B 信号通路活化,减少 ROS 的产生,缓解内质网应激反应<sup>[51]</sup>。Yuan 等<sup>[52]</sup>研究发现,在高脂肪饮食喂养小鼠中,HMOX1 可通过在体内、体外下调 NF- $\kappa$ B

和 IKK $\beta$  表达,IKB $\alpha$  表达显著增加,激活系统 system xc<sup>-</sup>/GSH/GPX4 轴,上调脂肪性肝细胞中 SLC7A11 和 GPX4 的表达水平,抑制铁沉积依赖性氧化应激介导的铁死亡来改善非酒精性脂肪性肝炎。综上所述,NF- $\kappa$ B 信号通路的激活诱导铁死亡的发生能够影响 MAFLD 进展,调控 NF- $\kappa$ B 信号通路从而抑制铁死亡是改善 MAFLD 的潜在靶标。

**4.3 酒精性肝病(ALD)** ALD 的特征是长期大量饮酒诱导的慢性代谢紊乱、过氧化损伤和抗氧化系统功能障碍,初期通常表现为脂肪肝,进而可发展成酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化,其发病率不断上升,成为我国常见的肝脏疾病之一,严重危害人类健康。

研究发现,ALD 中的代谢不平衡及其他病理反应可诱导和调节铁死亡,从而参与氧化应激、脂肪变性和纤维化的病理生理进程,HAMP 在 ALD 中通过 NF- $\kappa$ B 通路扰乱铁离子代谢并诱导 ALD 中的铁死亡<sup>[53]</sup>。HAMP 在 NF- $\kappa$ B 通路中异常调节,在 LPS 诱导的巨噬细胞中,HAMP mRNA 转录依赖于激活 B 细胞的 NF- $\kappa$ B 轻链增强子<sup>[54]</sup>。长期饮酒可抑制野生型小鼠肝脏中 HAMP mRNA 的表达,且 NF- $\kappa$ B p65 亚基蛋白发生磷酸化和核转位,同时酒精在野生型小鼠中可诱导 NF- $\kappa$ B p50 亚基蛋白与 HAMP 基因启动子的结合,从而降低 HAMP 总转录水平<sup>[55]</sup>。作为铁代谢核心调节因子,HAMP 表达下调导致血清铁水平升高和肝脏铁蓄积,进而可诱发铁死亡。因此,通过靶向 NF- $\kappa$ B 信号通路,调节 HAMP 表达和铁代谢障碍来抑制铁死亡可能为 ALD 提供新的治疗方法。

**4.4 肝细胞癌(HCC)** HCC 是一种高病死率的原发性肝癌,是世界上第六大常见癌症,在癌症相关死亡率中排名第三<sup>[56]</sup>,HCC 的发生发展涉及多种分子机制,如细胞凋亡、细胞增殖和血管生成等,为 HCC 的治疗提供了新前景,正确认识 HCC 发生发展的分子机制,对于探索生物分子靶向疗法至关重要。

研究发现,白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)在 HCC 中表达常下调,Yao 等<sup>[57]</sup>利用肝细胞 LIFR 敲除小鼠模型,通过激活 NF- $\kappa$ B 信号传导,致铁螯合细胞因子 LCN2 上调,铁离子消耗增加,减弱铁死亡敏感性,证实了 NF- $\kappa$ B 在 HCC 铁死亡中的调节作用。进一步探究 NF- $\kappa$ B 信号通路与 HCC 铁死亡的相关性发现,NF- $\kappa$ B 抑制剂 Bay11-7082 可下调 HepG2 细胞 GPX4 的表达水平,使细胞内 ROS、MDA 和 Fe<sup>2+</sup> 升高,GSH 显著消耗,促进铁死亡的发生<sup>[58]</sup>。阿司匹林作为常用处方药,被证实可预防 HCC 的发展,在人肝癌 HepG2 细胞

中,阿司匹林通过直接抑制NF-κB的激活,限制SLC7A11转录诱导了HCC细胞铁死亡<sup>[59]</sup>。此外,白术内酯II下调TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)/NF-κB信号通路,提高ROS和MDA水平,降低GSH、SLC7A11和GPX4的表达,从而促进HCC铁死亡<sup>[60]</sup>。索拉非尼是晚期HCC的常用药物,研究发现,在晚期HCC中DEAD盒解旋酶5(DEAD-box helicase 5, DDX5)下调可通过触发Wnt/β-catenin信号传导,驱动非经典NF-κB信号通路p52/RelB激活,介导Nrf2转录,抑制了索拉非尼治疗诱导的肿瘤细胞铁死亡,从而促进HCC进展<sup>[61]</sup>。值得注意的是,有研究发现,与无铁死亡或铁死亡高度激活的HCC患者相比,肿瘤细胞中低至中度激活的铁死亡患者复发风险最高,其机制在于癌细胞铁死亡释放的透明质酸片段通过NF-κB依赖性途径上调巨噬细胞中的IL-1β,触发中性粒细胞介导的窦状血管重塑,为肿瘤侵袭性生长和转移创造了有利条件,且铁死亡引发的细胞炎症,导致HCC对索拉非尼的治疗产生耐药性。通过靶向NF-κB信号通路,消耗或中和IL-1β,抑制了HCC肿瘤细胞低-中程度铁死亡所造成的肿瘤复

发,并逆转了治疗耐药性,提高索拉非尼的体内抗肿瘤疗效<sup>[62]</sup>。

综上所述,在铁死亡的调控网络中,不同因子可通过NF-κB信号通路发挥抑制或促进作用(表1)。其相关分子的多维度调控为肝脏系统疾病的病理机制深入研究提供了重要线索,同时为治疗策略的创新提供了思路。

## 5 小结与展望

近年来,铁死亡在疾病治疗中的作用日益凸显,为治疗策略的创新提供了新思路,铁死亡过程中涉及复杂的分子机制。本文阐述了NF-κB信号通路在细胞铁死亡中的作用机制及在肝脏疾病中的研究现状,NF-κB信号通路通过调节脂质代谢、铁离子代谢等方面发挥正向或负向调控铁死亡的关键作用,参与肝损伤、MAFLD、ALD、HCC等病理生理过程,从而影响疾病进展。但关于NF-κB如何精确调控铁死亡的具体分子机制尚未完全阐明,仍有待进一步探索。基于对NF-κB信号通路调控细胞铁死亡作用机制的深入理解,明确各关键因子的

表1 肝疾病中基于NF-κB信号通路的铁死亡调控分子及调控机制

Table 1 Regulatory molecules and mechanisms of ferroptosis based on NF-κB signalling pathway in liver diseases

疾病类型	第一作者及年份	药物靶点	作用机制	NF-κB表达	作用影响	作用结果
肝损伤	Chen <sup>[43]</sup> 2022	组蛋白H3	NOD2/IκBα/ NF-κB p65	激活	Fe <sup>2+</sup> 、ROS ↑ GPX4、GSH ↓	诱导急性肝衰竭肝巨噬细胞铁死亡
肝损伤	Zhong <sup>[44]</sup> 2021	NF-κB 诱导 激酶NIK	NIK/IKKα/ROS	激活	ROS ↑	促进肝细胞铁死亡,加重肝损伤
肝损伤	Tak <sup>[46]</sup> 2024	NEMO	NEMO/Gα12/ GPX4	抑制	GPX4 ↑	保护肝细胞免受内质网应激诱导的铁死亡
肝损伤	Lin <sup>[47]</sup> 2023	Caspase 6	NEMO/RIPK1/ IκBα	激活	ASCL4 ↑ GPX4 ↓	促进肝细胞铁死亡
MAFLD	Yao <sup>[50]</sup> 2024	牙龈卟啉单 胞菌	NF-κB/GPX4/ SLC7A11	激活	GPX4、SLC7A11 ↓	诱导MAFLD细胞铁死亡
MAFLD	Yu <sup>[51]</sup> 2021	EWCD	Nrf2/NF-κB/ROS	抑制	ROS ↓	抑制MAFLD细胞铁死亡
MAFLD	Yuan <sup>[52]</sup> 2023	HMOX1	NF-κB/SLC7A11/ GPX4	抑制	SLC7A11、GPX4 ↑	抑制铁死亡,缓解非酒精性脂肪性肝炎
ALD	Zmijewski <sup>[55]</sup> 2014	酒精	HAMP mRNA/ NF-κB/Fe <sup>2+</sup>	激活	Fe <sup>2+</sup> ↑	促进酒精性肝病细胞铁死亡
HCC	Yao <sup>[57]</sup> 2021	LIFR	LIFR/NF-κB/ LCN2	激活	Fe <sup>2+</sup> ↓	减弱HCC对铁死亡的敏感性
HCC	Sun <sup>[58]</sup> 2024	Bay11-7082	NF-κB/GPX4/ ROS	抑制	ROS、MDA、Fe <sup>2+</sup> ↑	促进HepG2细胞铁死亡
HCC	Wang <sup>[59]</sup> 2023	阿司匹林	NF-κB/SLC7A11	抑制	SLC7A11 ↓	促进HCC细胞铁死亡
HCC	Lin <sup>[60]</sup> 2023	白术内酯II	TRAF6/NF-κB/ ROS	抑制	ROS、MDA ↑,GSH、 SLC7A11、GPX4 ↓	促进HCC细胞铁死亡
HCC	Li <sup>[61]</sup> 2024	DDX5	Wnt/β-catenin/ NIK/p52/RelB	激活	Nrf2 ↑	抑制索拉非尼诱导的HCC细胞铁死亡

注:Gα12,G蛋白亚基α12;Bay11-7082,NF-κB抑制剂;↑,上升或激活;↓,下降或抑制。

功能及其相互作用,进一步揭示NF- $\kappa$ B信号通路在铁死亡中的具体机制,并不断深化研究和药物开发,以干预上述潜在分子机制,调节相关因子活性,从而发挥疾病保护作用,未来有望为临床治疗肝脏系统疾病提供新的治疗思路和理论基础。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 程新月负责撰写论文及绘制图片;史文杰负责课题设计及修改论文;刘熔负责文献检索及整理;禄保平负责拟定写作思路及最后定稿。

### 参考文献:

- [1] JIANG XJ, STOCKWELL BR, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [2] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.
- [3] LUEDDE T, SCHWABE RF. NF- $\kappa$ B in the liver: Linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213.
- [4] ZHANG Q, LENARDO MJ, BALTIMORE D. 30 years of NF- $\kappa$ B: A blossoming of relevance to human pathobiology[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 37-57. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.012.
- [5] KAILEH M, SEN R. NF- $\kappa$ B function in B lymphocytes[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 254-271. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01106.x.
- [6] KARIN M, BEN-NERIAH Y. Phosphorylation meets ubiquitination: The control of NF- $\kappa$ B activity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 621-663. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.621.
- [7] GAMBHIR S, VYAS D, HOLLIS M, et al. Nuclear factor kappa B role in inflammation associated gastrointestinal malignancies[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(11): 3174-3183. DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3174.
- [8] ISRAËL A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(3): a000158. DOI: 10.1101/cshperspect.a000158.
- [9] SUN SC. Non-canonical NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Cell Res*, 2011, 21(1): 71-85. DOI: 10.1038/cr.2010.177.
- [10] YAN HF, ZOU T, TUO QZ, et al. Ferroptosis: Mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49. DOI: 10.1038/s41392-020-00428-9.
- [11] LIU MR, ZHU WT, PEI DS. System Xc<sup>-</sup>: A key regulatory target of ferroptosis in cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1123-1131. DOI: 10.1007/s10637-021-01070-0.
- [12] LIU J, KANG R, TANG DL. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-7050. DOI: 10.1111/febs.16059.
- [13] CHEN Y, FANG ZM, YI X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 205. DOI: 10.1038/s41419-023-05716-0.
- [14] LIANG DG, MINIKES AM, JIANG XJ. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- [15] YAN N, XU ZP, QU CH, et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107844. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107844.
- [16] CHEN DD, GENG Y, DENG ZW, et al. Inhibition of TLR4 alleviates heat stroke-induced cardiomyocyte injury by down-regulating inflammation and ferroptosis[J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2297. DOI: 10.3390/molecules28052297.
- [17] MIN YQ, LI S, LIU XH, et al. Research advances in the cascade interaction between reactive oxygen species/reactive nitrogen species and the NF- $\kappa$ B signaling pathway in liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
- [18] 闵远寒, 李姝, 刘湘花, 等. 活性氧/活性氮与NF- $\kappa$ B信号通路级联交互在肝纤维化中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
- [19] 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. DOI: 10.1038/s41392-020-00253-0.
- [20] ZHANG CG. Essential functions of iron-requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(10): 750-760. DOI: 10.1007/s13238-014-0083-7.
- [21] CHEUNG JCT, DENG GZ, WONG N, et al. More than a duologue: In-depth insights into epitranscriptomics and ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 982606. DOI: 10.3389/fcell.2022.982606.
- [22] PERSICHINI T, MAIO N, DI PATTI MCB, et al. Interleukin-1 $\beta$  induces ceruloplasmin and ferroportin-1 gene expression via MAP kinases and C/EBP $\beta$ , AP-1, and NF- $\kappa$ B activation[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 484(2): 133-138. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.08.034.
- [23] PHAM CG, BUBICI C, ZAZZERONI F, et al. Ferritin heavy chain up-regulation by NF-kappaB inhibits TNFalpha-induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species[J]. *Cell*, 2004, 119(4): 529-542. DOI: 10.1016/j.cell.2004.10.017.
- [24] CHENG K, HUANG YQ, WANG CF. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibited ferroptosis in zebrafish liver cells (ZFL) by regulating Keap1-Nrf2-GPx4 and NF- $\kappa$ B-hepcidin axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11334. DOI: 10.3390/ijms222111334.
- [25] BEN-NERIAH Y, KARIN M. Inflammation meets cancer, with NF- $\kappa$ B as the matchmaker[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 715-723. DOI: 10.1038/ni.2060.
- [26] GAO JL, LUO T, WANG JK. Gene interfered-ferroptosis therapy for cancers[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5311. DOI: 10.1038/s41467-021-25632-1.
- [27] ZHANG SW, LI D, HE J, et al. Mechanism of ferroptosis mediated by the bromodomain protein subfamily 4/nuclear factor-kappa B signaling pathway in chemotherapy resistance of triple-negative breast cancer[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2024, 49(7): 844-852. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003536.
- [28] 张硕稳, 李丹, 贺静, 等. BRD4/NF- $\kappa$ B信号通路介导的铁死亡参与三阴性乳腺癌化疗耐药的机制[J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(7): 844-852. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003536.
- [29] KUNDU S, N S, T DAK. Discovery of pharmacological agents for triple-negative breast cancer (TNBC): Molecular docking and molecular dynamic simulation studies on 5-lipoxygenase (5-LOX) and nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2024, 42(17): 9076-9089. DOI: 10.1080/07391102.2023.2250449.
- [30] WANG JG, LI Y, ZHANG J, et al. Isoliquiritin modulates ferroptosis via NF- $\kappa$ B signaling inhibition and alleviates doxorubicin resistance in breast cancer[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(4): 443-454. DOI: 10.1080/08923973.2023.2165943.
- [31] DAIMON T, BHATTACHARYA A, WANG KY, et al. MUC1-C is a target of salinomycin in inducing ferroptosis of cancer stem cells[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 9. DOI: 10.1038/s41420-023-01772-9.
- [32] LAN YF, YANG T, YUE Q, et al. IRP1 mediated ferroptosis reverses temozolomide resistance in glioblastoma via affecting LCN2/FPN1 signaling axis depended on NFKB2[J]. *iScience*, 2023, 26(8): 107377. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107377.
- [33] CHEN JS, CHEN PH, SONG YJ, et al. STING upregulation mediates ferroptosis and inflammatory response in lupus nephritis by upregulating TBK1 and activating NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *J Biosci*, 2024, 49: 9.
- [34] FANG WL, SONG X, LI HL, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling inhibits oxidative stress-induced ferroptosis to improve interstitial cystitis/bladder pain syndrome by reducing NF- $\kappa$ B[J]. *Biochim Biophys Acta*

- Mol Cell Res, 2024, 1871(7): 119766. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2024.119766.
- [33] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. Redox Biol, 2019, 23: 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
- [34] YANG HR, WU SN, GAO Q. Dexmedetomidine alleviates ferroptosis in rat cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the Nrf2 pathway[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2025, 30(7): 921-928. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.07.006.  
杨焕然, 吴胜男, 高琴. 右美托咪定抑制Nrf2通路减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤铁死亡[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(7): 921-928. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.07.006.
- [35] SIVANDZADE F, PRASAD S, BHALERAO A, et al. NRF2 and NF- $\kappa$ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: Molecular mechanisms and possible therapeutic approaches[J]. Redox Biol, 2019, 21: 101059. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.017.
- [36] GAO JM, MA CJ, XIA DY, et al. Icariside II preconditioning evokes robust neuroprotection against ischaemic stroke, by targeting Nrf2 and the OXPHOS/NF- $\kappa$ B/ferroptosis pathway[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(3): 308-329. DOI: 10.1111/bph.15961.
- [37] ZHU KY, ZHU X, LIU SQ, et al. Glycyrrhizin attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation in neonatal rats via the HMGB1/GPX4 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8438528. DOI: 10.1155/2022/8438528.
- [38] GAO YL, ZHANG HJ, WANG JW, et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF- $\kappa$ B/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109619. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109619.
- [39] GUO SL, LEI Q, GUO HN, et al. Edaravone attenuates  $\alpha$ B 1-42-induced inflammatory damage and ferroptosis in HT22 cells[J]. Neurochem Res, 2023, 48(2): 570-578. DOI: 10.1007/s11064-022-03782-y.
- [40] LI SB, HE YP, CHEN KX, et al. RSL3 drives ferroptosis through NF- $\kappa$ B pathway activation and GPX4 depletion in glioblastoma[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 2915019. DOI: 10.1155/2021/2915019.
- [41] ARAUZ J, RAMOS-TOVAR E, MURIEL P. Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: From bench to bedside[J]. Ann Hepatol, 2016, 15(2): 160-173. DOI: 10.5604/16652681.1193701.
- [42] GIRARDIN SE, BONECA IG, VIALA J, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection[J]. J Biol Chem, 2003, 278(11): 8869-8872. DOI: 10.1074/jbc.C200651200.
- [43] CHEN Q, ZHANG QQ, CAO P, et al. NOD2-mediated HDAC6/NF- $\kappa$ B signalling pathway regulates ferroptosis induced by extracellular histone H3 in acute liver failure[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(21): 5528-5538. DOI: 10.1111/jcmm.17582.
- [44] ZHONG X, ZHANG ZG, SHEN H, et al. Hepatic NF- $\kappa$ B-inducing kinase and inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase subunit  $\alpha$  promote liver oxidative stress, ferroptosis, and liver injury[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(10): 1704-1720. DOI: 10.1002/hep4.1757.
- [45] LUEDDE T, BERAZA N, KOTSIKORIS V, et al. Deletion of NEMO/I $\kappa$ B-gamma in liver parenchymal cells causes steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2007, 11(2): 119-132. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.12.016.
- [46] TAK J, JOO MS, KIM YS, et al. Dual regulation of NEMO by Nrf2 and miR-125a inhibits ferroptosis and protects liver from endoplasmic reticulum stress-induced injury[J]. Theranostics, 2024, 14(5): 1841-1859. DOI: 10.7150/thno.89703.
- [47] LIN YB, SHENG MW, QIN H, et al. Caspase 6 promotes innate immune activation by functional crosstalk between RIPK1-I $\kappa$ B $\alpha$  axis in liver inflammation[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 282. DOI: 10.1186/s12964-023-01287-x.
- [48] GUO XY, YIN XZ, LIU ZJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15489. DOI: 10.3390/ijms232415489.
- [49] ZHANG H, ZHANG EX, HU HB. Role of ferroptosis in non-alcoholic fatty liver disease and its implications for therapeutic strategies[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1660. DOI: 10.3390/biomedicines9111660.
- [50] YAO C, LAN DM, LI X, et al. Porphyromonas gingivalis triggers inflammation in hepatocyte depend on ferroptosis via activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Oral Dis, 2024, 30(3): 1680-1694. DOI: 10.1111/odi.14537.
- [51] YU LD, HE MY, LIU SH, et al. Fluorescent egg white-based carbon dots as a high-sensitivity iron Chelator for the therapy of nonalcoholic fatty liver disease by iron overload in zebrafish[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(46): 54677-54689. DOI: 10.1021/acsami.1c14674.
- [52] YUAN XW, LI L, ZHANG Y, et al. Heme oxygenase 1 alleviates non-alcoholic steatohepatitis by suppressing hepatic ferroptosis[J]. Lipids Health Dis, 2023, 22(1): 99. DOI: 10.1186/s12944-023-01855-7.
- [53] CHEN LJ, ZHOU HJ, CHENG ZY, et al. Role of ferroptosis in ALD: Focusing on hepcidin and besides hepcidin[J]. Curr Med Chem, 2024. DOI: 10.2174/0109298673317526240924050651.
- [54] WU XG, YUNG LM, CHENG WH, et al. Hepcidin regulation by BMP signaling in macrophages is lipopolysaccharide dependent[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44622. DOI: 10.1371/journal.pone.0044622.
- [55] ZMIJEWSKI E, LU SZ, HARRISON-FINDIK DD. TLR4 signaling and the inhibition of liver hepcidin expression by alcohol[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(34): 12161-12170. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12161.
- [56] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [57] YAO F, DENG YL, ZHAO Y, et al. A targetable LIFR-NF- $\kappa$ B-LCN2 axis controls liver tumorigenesis and vulnerability to ferroptosis[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 7333. DOI: 10.1038/s41467-021-27452-9.
- [58] SUN YW, HUANG D, LI JZ, et al. Inhibition of STAT3-NF- $\kappa$ B pathway facilitates SSPH I-induced ferroptosis in HepG2 cells[J]. Med Oncol, 2024, 41(7): 184. DOI: 10.1007/s12032-024-02425-2.
- [59] WANG YF, FENG JY, ZHAO LN, et al. Aspirin triggers ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells through restricting NF- $\kappa$ B p65-activated SLC7A11 transcription[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(8): 1712-1724. DOI: 10.1038/s41401-023-01062-1.
- [60] LIN YJ, CHEN K, ZHU M, et al. Atractylenolide II regulates the proliferation, ferroptosis, and immune escape of hepatocellular carcinoma cells by inactivating the TRAF6/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2024, 397(10): 7697-7710. DOI: 10.1007/s00210-024-03046-2.
- [61] LI ZL, KIM W, UTTURKAR S, et al. DDX5 deficiency drives non-canonical NF- $\kappa$ B activation and NRF2 expression, influencing sorafenib response and hepatocellular carcinoma progression[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(8): 583. DOI: 10.1038/s41419-024-06977-z.
- [62] MU M, HUANG CX, QU C, et al. Targeting ferroptosis-elicited inflammation suppresses hepatocellular carcinoma metastasis and enhances sorafenib efficacy[J]. Cancer Res, 2024, 84(6): 841-854. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1796.

收稿日期: 2024-11-25; 录用日期: 2025-01-07

本文编辑: 王莹

引证本文: CHENG XY, SHI WJ, LIU R, et al. Mechanism of the nuclear factor-kappa B signaling pathway regulating ferroptosis and its role in liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1700-1707.

程新月, 史文杰, 刘榕, 等. 核因子 $\kappa$ B信号通路调控铁死亡的机制及在肝脏疾病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1700-1707.