

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251128

铁过载和铁死亡对自身免疫性肝炎发生发展的影响及作用机制

王柏林¹, 李玲¹, 朱金霞², 张嘉雯¹, 罗志高¹, 刘光伟²

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科三病区, 郑州 450000

2 上海中医药大学附属龙华医院肝病科, 上海 200032

通信作者: 刘光伟, liuguangwei1975@163.com (ORCID: 0000-0002-6641-1625)

摘要: 自身免疫性肝炎(AIH)是一种由免疫功能紊乱引起的炎症性疾病,其致病机制尚待系统解析。近年来,大量研究发现铁稳态失衡和铁死亡与AIH的发病机制及疾病进展密切相关。本文综述了铁过载与铁死亡在AIH中的病理机制及其作用,旨在为AIH的机制研究和临床治疗提供新的启示与理论依据。

关键词: 肝炎, 自身免疫性; 铁超负荷; 铁死亡

基金项目: 河南省自然科学基金(222300420490); 河南省科技研发计划联合基金(222301420069); 2023年度河南省中医学“双一流”创建科学研究专项课题(HSRP-DFCTCM-2023-7-24); 2023年度河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心科研专项(2023ZXZX1129)

The impact of iron overload and ferroptosis on the development and progression of autoimmune hepatitis and their mechanism of action

WANG Bolin¹, LI Ling¹, ZHU Jinxia², ZHANG Jiawen¹, LUO Zhigao¹, LIU Guangwei²

1. Third Ward of Spleen, Stomach and Hepatobiliary Department, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Department of Hepatology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: LIU Guangwei, liuguangwei1975@163.com (ORCID: 0000-0002-6641-1625)

Abstract: Autoimmune hepatitis (AIH) is an inflammatory disease caused by immune dysfunction, and its pathogenic mechanism remains unclear. In recent years, a large number of studies have shown that iron homeostasis imbalance and ferroptosis are closely associated with the pathogenesis and progression of AIH. This article reviews the pathological mechanism and impact of iron overload and ferroptosis in AIH, in order to provide new insights and theoretical bases for research on the mechanism and clinical treatment of AIH.

Key words: Hepatitis, Autoimmune; Iron Overload; Ferroptosis

Research funding: Natural Science Foundation of Henan Province (222300420490); Joint Fund for Science and Technology Research and Development Plan of Henan Province (222301420069); 2023 Annual Special Research Project for the Creation of “Double First-Class” in Henan Province’s Traditional Chinese Medicine (HSRP-DFCTCM-2023-7-24); 2023 Research Project of Henan Provincial Health Commission for the National Center of Inheritance and Innovation of Traditional Chinese Medicine (2023ZXZX1129)

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一类由免疫功能紊乱引起的肝损伤疾病,主要临床表现包括

血清转氨酶、IgG或 γ -球蛋白水平升高及界面性肝炎等^[1]。AIH早期症状隐匿,若未及时干预,可能会进展为肝硬化

甚至肝癌^[2]。AIH的发病机制复杂,受环境、性激素、遗传及免疫稳态失衡等多重因素影响^[3]。其一线治疗方案通常为单独使用泼尼松(龙)或布地奈德,或联合硫唑嘌呤治疗,但该方案存在药物依赖、耐药和疾病复发等问题^[1,4]。因此,需进一步阐明AIH的发病机制,研发更安全有效的治疗药物,以提高患者的生活质量。近年来,越来越多研究证实,铁过载和铁死亡在AIH发病过程中发挥重要作用^[5]。其中,铁过载是指全身铁储量超过生理需求的状态,主要由铁调素功能紊乱导致肠道铁吸收亢进及细胞铁释放增加所致^[6];而铁死亡是由铁稳态失衡、脂质过氧化和抗氧化系统功能丧失诱发的一种程序性细胞死亡方式,其过程受胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系统、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)^[7]、核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)^[8]、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)及血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)^[9]等多种信号分子调控。本文将简要阐述铁过载与铁死亡参与AIH发病的分子机制及其病理影响,以期对AIH的诊断与治疗提供新的思路。

1 铁过载与AIH的病理关联

1.1 AIH中铁代谢失调的临床证据 大量临床证据表明,铁离子代谢失调与AIH的发病机制密切相关^[10-11]。研究显示,未经治疗的AIH患者中,65%存在血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平升高,同时分别有58%和48%的患者出现转铁蛋白饱和度及血清铁水平异常升高,且SF水平与炎症标志物CRP和IL-6的表达呈正相关,提示铁过载不仅是AIH的常见特征,还可能通过促炎途径加速AIH的疾病进展^[12]。

1.2 AIH特异性铁稳态失衡的分子机制 在健康人群中,机体铁蛋白升高会通过负反馈机制刺激肝脏铁调素的表达,以减少血清铁的吸收和释放,从而维持铁稳态。作为铁代谢的核心调控蛋白,铁调素功能受到抑制会引发肝细胞铁稳态失衡,进而导致铁过载^[13]。研究表明,AIH患者血清铁调素浓度及肝脏中铁调素mRNA转录水平明显低于健康对照组,且其血清铁调素与SF浓度的比值亦显著低于其他慢性肝病患者,表明低血清铁调素是AIH的特异性病理特征^[14]。另有研究发现,AIH患者中SF高水平组的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)浓度显著高于低水平组,且HGF浓度与铁调素水平呈负相关,提示HGF可能是抑制血清铁调素表达

的关键因子^[12]。HGF可通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶和磷脂酰肌醇-3激酶通路,抑制骨形态发生蛋白转录调节因子(Smad1/5/8)的核定位,并增强转录共抑制因子的活性,从而阻断铁调素基因表达,导致铁在肝组织中蓄积,最终加重肝炎和肝损伤^[15]。

1.3 铁过载驱动AIH免疫损伤 辅助性T细胞(Th)1和Th17在AIH发病过程中具有重要作用。相关研究显示,AIH患者血液和肝脏中Th1数量显著增多,伴随IFN- γ 、IL-2和TNF- α 等炎症因子水平升高。Th1可通过分泌IL-2和IFN- γ 实现自我扩增,进一步提升炎症因子水平^[16];IFN- γ 还能诱导肝细胞异常表达人类白细胞抗原I类分子,进而激活CD8⁺T细胞的细胞毒性应答,形成Th1-CD8⁺T-IFN- γ 的正反馈循环^[2,16]。同时,TNF- α 可上调肝脏趋化因子配体20的表达,促进CD4⁺T细胞等免疫细胞向肝脏迁移^[17]。综上所述,Th1活化会加剧炎症细胞的浸润与免疫损伤。此外,研究表明,AIH患者体内的Th17与IL-17水平显著高于其他肝病患者,且与肝纤维化程度和炎症活动度呈正相关,提示Th17在AIH的炎症反应和肝纤维化进程中发挥关键作用^[18]。Th17分泌的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可通过激活抗原呈递细胞分泌IL-6和IL-23,形成自我扩增的正反馈环路^[17]。另有研究报道,铁螯合剂环吡酮胺可逆转铁过载引起的促炎级联反应,抑制IL-2与GM-CSF的表达,显著减少IFN- γ ⁺Th1和IL-17A⁺Th17的数量,对GM-CSF⁺细胞的抑制率超过70%^[19]。相反,右旋糖酐铁诱导的铁过载可显著促进IL-2、IFN- γ 、TNF- α 及GM-CSF等炎症因子的表达。上述结果提示,铁过载可能通过促进炎症因子的产生,增强Th的致病性,进而参与AIH的免疫损伤。环吡酮胺干预实验进一步证实,调节铁代谢紊乱可有效减轻Th1和Th17的免疫紊乱与炎症因子水平,为靶向铁代谢治疗AIH提供了理论依据。

1.4 铁过载促进AIH肝纤维化 铁过载会促使铁从结合复合物中释放,完成Fe³⁺向Fe²⁺的转化,Fe²⁺通过芬顿反应促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成。ROS可通过损害细胞膜、干扰线粒体功能、破坏抗氧化系统平衡^[20]及激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)^[21]等途径推动肝纤维化进程,提示铁过载可能是AIH肝纤维化的潜在风险因子。Kaffe等^[22]研究发现,AIH患者体内的血清氧化产物[包括反式-4-羟基-2-壬烯醛、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、8-异前列腺素及蛋白质羰基化产物]水平显著升高,且与肝纤维化分期呈

正相关,表明氧化应激在AIH肝纤维化进展中发挥重要作用,也提示铁过载可能通过芬顿反应-ROS-脂质过氧化途径参与AIH肝纤维化的发展。需注意,AIH患者体内的GSH、硒及维生素A、D、E等抗氧化物质明显耗竭,其中血浆硒浓度与肝硬化程度呈负相关,表明抗氧化储备耗竭与肝纤维化发展密切相关。Chen等^[23]研究证实,中药槐苷不仅能有效抑制ROS和MDA的生成,还能通过上调GPX的活性增强总体抗氧化能力,进而遏制AIH肝纤维化的发展,因此槐苷可作为治疗AIH的理想药物。此外,Zhang等^[24]研究表明,丹参能清除肝细胞内外过量的铁离子,抑制ROS和MDA的生成,并增强GSH含量及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,重建氧化平衡,提示丹参可通过调控铁代谢改善肝纤维化进展,具有作为治疗AIH肝纤维化新方法的潜力。

铁过载状态下,SF水平显著升高^[25]。多项研究证实,SF水平与AIH患者肝纤维化的进展密切相关。未经治疗的AIH患者中,SF含量升高是晚期肝纤维化发生的独立风险因素^[26];高SF水平与肝硬化的严重程度显著相关,提示铁过载可能通过破坏SF稳态,诱导AIH肝纤维化出现不可逆的进展^[27]。在分子机制层面,SF可激活蛋白激酶C ζ 、Tim-2非依赖性的磷脂酰肌醇-3激酶磷酸化及p44/p42丝裂原活化蛋白激酶等信号通路,诱导HSC中核因子 κ B亚基p50/p65的激活,并显著增强肝纤维化相关促炎介质的表达,包括IL-6、细胞间黏附分子1、核因子 κ B抑制蛋白 α 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、趋化因子配体5及IL-1 β ^[28]。上述研究提示,铁过载可通过SF-核因子 κ B信号网络促进AIH肝纤维化的发展。

综上所述,铁过载可能通过多种机制加剧AIH肝损伤和肝纤维化进展,包括调控免疫反应、触发炎症细胞因子释放的级联反应、诱导氧化应激以及破坏SF稳态。需注意,铁过载可通过芬顿反应积累ROS、诱导脂质过氧化,最终引发铁死亡^[29]。这一过程提示,铁死亡可能在AIH的疾病进展中同样发挥关键作用。因此,深入研究铁死亡在AIH中的作用及其机制,对研发新型AIH治疗方案具有重要意义。

2 铁死亡与AIH

由刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)和肝抗原S100蛋白构建的肝损伤小鼠模型,是研究AIH发病机制与治疗策略的常用动物模型。近年来,多项研究发现,在ConA、S100诱导的AIH动物模型中,肝组织出现活性铁

蓄积、MDA水平升高及抗氧化系统功能衰竭,提示铁死亡可能是AIH发病的重要驱动因素。信息学分析结果显示^[30],在ConA诱导的AIH模型中,miR-193b-3p的靶基因显著富集于铁死亡通路(KEGG mmu04216)。另有研究报道,铁死亡抑制剂UAMC-3203可保护小鼠免受致死剂量ConA的影响,进一步证明铁死亡在促进AIH发生发展中具有重要作用^[31]。

2.1 铁死亡参与AIH的分子机制 Deng等^[32]发现,在ConA诱导的肝炎中,铁死亡与小窝蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)下调及Kupffer细胞增多相关。机制研究表明,Cav-1缺失可抑制胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(cystine/glutamate antiporter, xCT)和GPX4活性,加重活性氮物质(reactive nitrogen species, RNS)蓄积并触发铁死亡;而Kupffer细胞抑制剂氯化钆可通过上调Cav-1表达降低iNOS水平,从而阻断铁死亡,表明Kupffer细胞-Cav-1-iNOS轴可能是调控AIH铁死亡的关键通路。另有研究报道,在ConA诱导的AIH中,铁死亡发生时伴随成纤维细胞生长因子4(fibroblast growth factor 4, FGF4)和铁硫结构域蛋白3(CDGS iron-sulfur domain-containing protein 3, Cisd3)表达下调;而人重组FGF4治疗可通过激活Cisd3表达调节Nrf2/HO-1通路,进而上调xCT和GPX4水平以阻断铁死亡,反向验证了FGF4表达下调会抑制Cisd3激活,导致细胞抗氧化防御能力降低,最终促进铁死亡发生^[33]。Zhu等^[34]研究表明,在S100诱导的AIH中,GPX4表达被抑制,同时环氧酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和酰基辅酶A长链家族成员4表达显著上调,提示GPX4抑制会导致铁死亡。

最新研究发现,吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)和干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)参与了AIH中铁死亡的发生。研究显示,在ConA诱导的AIH模型中,IDO1水平显著升高;而使用1-甲基色氨酸抑制IDO1或敲除IDO1基因后,受损肝脏表现出RNS水平降低、xCT表达上调及铁死亡抵抗增强,提示IDO1高表达会促进铁死亡的发生^[35]。体外实验进一步分析其机制,发现IDO1过表达能通过iNOS显著增强RNS积累,进而驱动铁死亡。此外,STING作为一种在巨噬细胞中高表达的免疫调节蛋白,与多种免疫相关疾病密切相关^[36]。STING与NCOA4结合后,可启动铁蛋白自噬并诱导铁死亡^[37]。相关研究发现,AIH中铁死亡发生时伴随STING表达上调,表明STING蛋白激活可诱发AIH中的铁死亡^[38];而STING基因敲除可显著减轻AIH模型中的铁蓄积和巨噬细胞活

化。同时,Kupffer细胞中STING缺失可降低转铁蛋白、铁蛋白重链及铁离子含量,提示肝脏巨噬细胞中激活的STING同样会促进铁死亡的发生。综上所述,STING信号通路是介导AIH中铁死亡发生的关键途径,为靶向STING治疗AIH提供了新的研究思路。

2.2 铁死亡在AIH病理进展中的作用

2.2.1 铁死亡驱动AIH炎症和肝损伤

铁死亡通过多重机制驱动免疫炎症及肝细胞损伤。研究显示,敲除GPX4基因诱导铁死亡后,肝损伤指标(ALT、AST、IgG)、炎症介质(IFN- γ 、TNF- α 、IL-17)及促纤维化细胞因子(TGF- β)水平明显升高,表明铁死亡可能具有促炎-促纤维化的双重效应^[34]。通过对参与AIH铁死亡的关键分子(如rFGF4治疗、STING基因敲除等)进行调控,可显著降低巨噬细胞数量及肝损伤程度,同时有效抑制炎症介质的生成,提示铁死亡可通过激活抗原呈递细胞和炎症因子表达的双重机制促进免疫炎症损伤^[33,38]。相关研究发现,敲除NADPH细胞色素P450还原酶/NADH细胞色素b5还原酶基因以阻断铁死亡,能够显著抑制H₂O₂、MDA及COX-2的生成,减轻肝脏坏死程度,进一步证实铁死亡会加剧肝细胞损伤^[39]。Khaleel等^[40]研究显示,COX-2抑制剂塞来昔布可通过激活Nrf2/HO-1信号通路来抑制氧化应激,从而降低MDA和NO水平,并提高GSH和SOD含量,进而减轻肝损伤。值得注意的是,Nrf2/HO-1通路是铁死亡的关键负调控因子^[9],提示塞来昔布的保护作用可能与其间接抑制铁死亡有关。另有研究发现,茵陈蒿汤的关键成分槲皮素在ConA诱导的AIH模型中,能有效降低铁死亡相关指标(Fe²⁺、ROS、MDA)及血清ALT、AST、IL-1 β 水平,提示茵陈蒿汤可作为抑制铁死亡、减轻AIH炎症和肝损伤的理想方药^[41]。进一步深入机制研究表明,茵陈蒿汤可通过调节xCT和GPX4水平阻断铁死亡,进而改善AIH肝损伤,为中药复方靶向铁死亡治疗AIH提供了直接证据^[42]。此外,多项研究证实,铁死亡可激活巨噬细胞并促进其介导的炎症反应^[43],而巨噬细胞(如Kupffer细胞)能够通过Cav-1或STING信号通路诱导铁死亡,加重肝损伤^[32,38],提示二者之间的相互作用可能共同促进AIH炎症损伤。因此,铁死亡可能通过促进炎症因子分泌及激活巨噬细胞免疫应答等途径,驱动AIH炎症反应和肝损伤的发展。

2.2.2 铁死亡促进AIH肝纤维化进程

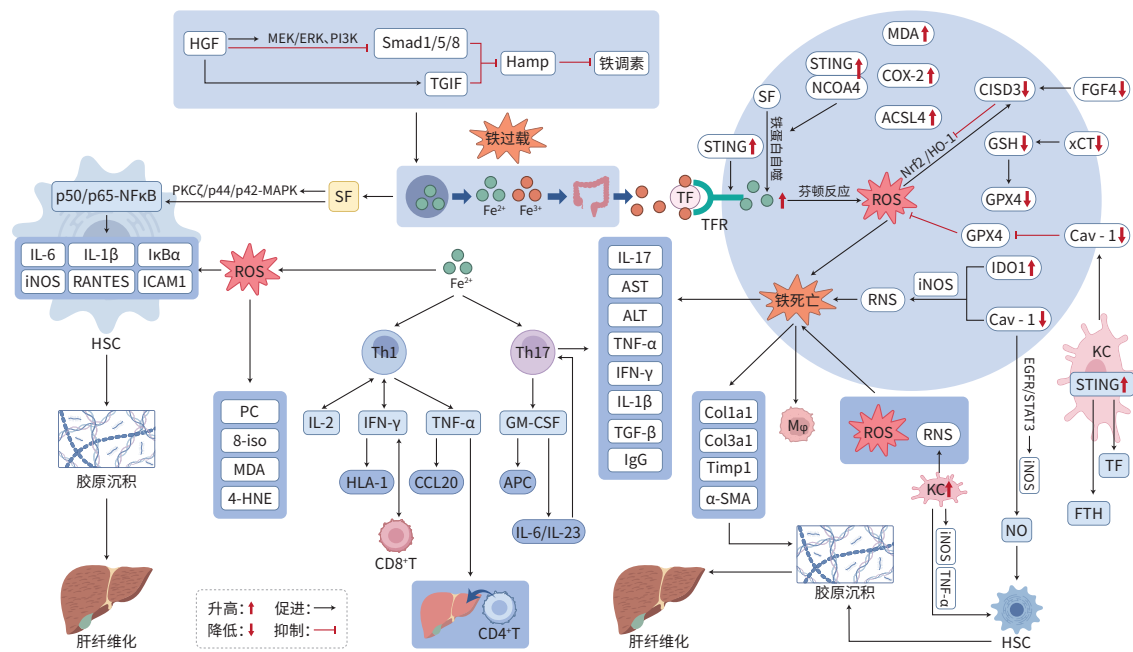
肝细胞发生铁死亡后,可促进TGF- β 等促纤维化因子的分泌,提示铁死亡可能加剧AIH肝纤维化的进展。有研究显示,在铁过载诱导的铁死亡模型中,I型胶原蛋白 α 1链、III型胶原蛋白 α 1链、金属蛋白酶组织抑制因子1及 α -平滑肌肌

动蛋白的mRNA转录水平显著升高,表明铁过载驱动的铁死亡可激活肝纤维化相关基因的表达,二者在纤维化病理进程中发挥关键作用^[29]。Yu等^[44]研究发现,转铁蛋白缺失小鼠可通过铁过载诱导铁死亡,加剧肝纤维化的发展,进一步验证了铁死亡对肝纤维化的促进作用。研究还发现,巨噬细胞中STING蛋白表达下调可通过抑制铁死亡显著减缓肝纤维化的进展,提示阻断铁死亡相关通路或可成为改善AIH肝纤维化的潜在治疗策略^[45]。此外,靶向AIH中铁死亡的上游调控因子Cav-1和Kupffer细胞可能同步阻断铁死亡及肝纤维化的进展:Cav-1缺失可通过表皮生长因子受体/信号转导与转录激活因子3信号轴增加iNOS表达,导致NO等RNS的生成^[46]。Beyazit等^[47]研究发现,AIH患者血清中NO水平与界面性肝炎和肝纤维化的严重程度呈正相关。此外,研究显示,活化的Kupffer细胞可分泌iNOS、TNF- α 等细胞因子,激活HSC,进而促进肝纤维化的发展^[48]。因此,靶向Cav-1或Kupffer细胞活性的研究,可能为未来开发兼具抗炎、抗铁死亡及抗肝纤维化作用的AIH治疗药物提供理论依据。基于前文所述,铁过载及铁死亡影响AIH的作用机制见图1。

3 小结与展望

综上所述,铁过载与铁死亡通过多种分子机制参与AIH的发病及病理进展。低血清铁调素水平是AIH的特异性病理改变,可能是驱动铁过载发生的核心因素,但其上游调控网络尚待深入解析。现有证据提示,HGF可能是抑制铁调素表达的关键介质,但其具体作用机制仍需更多实验验证。铁过载会通过增强Th的致病性、上调SF水平以及破坏抗氧化系统平衡等途径,加剧AIH的病理损伤。然而,铁过载影响Th及炎症因子的分子机制,以及SF水平升高促进肝纤维化的具体机制,仍需进一步研究明确。目前普遍认为,铁过载会通过芬顿反应引发ROS和脂质过氧化水平升高,进而促进铁死亡。多项研究已证实AIH中存在铁死亡现象,其发生依赖于Cav-1、FGF4、GPX4表达下调及IDO1、STING表达上调等蛋白的协同作用。铁死亡不仅能通过促进炎症因子分泌及巨噬细胞活化等加重AIH肝损伤,还可通过上调相关基因表达、增加胶原沉积等途径促进肝纤维化。因此,铁代谢紊乱是AIH的重要危险因素,临床上需对其进行针对性防控。

不同于在其他肝病中的作用,铁过载增强Th的致病性,以及铁死亡促进巨噬细胞的募集和激活,共同构成了二者对免疫炎症损伤的独特影响。同时,铁过载和铁死亡



注: MEK/ERK, 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶; PI3K, 磷脂酰肌醇-3 激酶; TGIF, 转录共抑制因子; Hamp, 铁调素基因; 4-HNE, 反式-4-羟基-2-壬烯醛定量检测; 8-iso, 8-异前列腺素; PC, 蛋白质羰基化产物; HLA-I, 人类白细胞抗原 I 类分子; CCL20, 趋化因子配体 20; APC, 抗原呈递细胞; PKC ζ , 蛋白激酶 C ζ ; p50/p65-NF κ B, 核因子 κ B 亚基 p50/p65; ICAM1, 细胞间黏附分子 1; I κ B α , 核因子 κ B 抑制蛋白 α ; RANTES, 趋化因子配体 5; ACSL4, 酰基辅酶 A 长链家族成员 4; TF, 转铁蛋白; TFR, 转铁蛋白受体; p44/p42-MAPK, p44/p42 丝裂原活化蛋白激酶; FTH, 铁蛋白重链; M ϕ , 巨噬细胞; Col1a1, I 型胶原蛋白 α 1 链; Col3a1, III 型胶原蛋白 α 1 链; Timp1, 金属蛋白酶组织抑制因子 1; α -SMA, α -平滑肌肌动蛋白; EGR/STAT3, 表皮生长因子受体/信号转导与转录激活因子 3; KC, Kupffer 细胞。

图 1 铁过载及铁死亡影响 AIH 的作用机制

Figure 1 Mechanism diagram of the roles of iron overload and ferroptosis in AIH

均可推动 AIH 肝纤维化进程。已有研究发现,铁过载诱导的铁死亡会进一步加速肝纤维化的发展。然而,二者影响 AIH 病理进程的内在联系及其确切分子机制尚未完全阐明。例如,铁过载驱动的铁死亡是否通过激活 HSC 或异常分泌炎症因子等途径促进肝纤维化,仍有待研究验证。此外,Cav-1、FGF4、GPX4、IDO1 及 STING 等蛋白在 AIH 铁死亡调控中的作用及其上游信号通路,均亟待深入研究探讨。在干预层面,部分调控铁代谢的铁螯剂与中药复方已展现出改善 AIH 的良好潜力,提示靶向铁过载及铁死亡可能成为治疗 AIH 的新策略。但目前铁过载与铁死亡影响 AIH 的相关研究尚处于初步阶段,仍需更多系统性研究加以剖析,这将为 AIH 病理机制的阐明及治疗策略的开发提供新的视角和理论依据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王柏林负责构建写作思路,撰写全文;李玲、朱金霞负责优化文章结构并进行必要的修订;张嘉雯、罗志高负责文献资料的整理与分析;刘光伟对文章的撰写和修改过程进行指导。

参考文献:

- [1] YANG XY, DANG XH, JIANG Y. Research advances in pharmacotherapy for autoimmune hepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(4): 915-921. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.026. 杨秀英, 党小红, 姜洋. 自身免疫性肝炎的药物治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 915-921. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.026.
- [2] MIELI-VERGANI G, VERGANI D, CZAJA AJ, et al. Autoimmune hepatitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18017. DOI: 10.1038/nrdp.2018.17.
- [3] MACK CL, ADAMS D, ASSIS DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 671-722. DOI: 10.1002/hep.31065.
- [4] ZHANG KH, LI JC, SHI Z, et al. Ginsenosides regulates innate immunity to affect immune microenvironment of AIH through hippo-YAP/TAZ signaling pathway[J]. Front Immunol, 2022, 13: 851560. DOI: 10.3389/fimmu.2022.851560.
- [5] MANCARDI D, MEZZANOTTE M, ARRIGO E, et al. Iron overload, oxidative stress, and ferroptosis in the failing heart and liver[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(12): 1864. DOI: 10.3390/antiox10121864.
- [6] LI YK, HUANG XL, WANG JJ, et al. Regulation of iron homeostasis and related diseases[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 6062094. DOI: 10.1155/2020/6062094.
- [7] SHEN L, WANG XH, ZHAI CL, et al. Ferroptosis: A potential therapeutic target in autoimmune disease (Review) [J]. Exp Ther Med, 2023, 26(2): 368. DOI: 10.3892/etm.2023.12067.
- [8] LI JY, FENG YH, LI YX, et al. Ferritinophagy: A novel insight into the double-edged sword in ferritinophagy-ferroptosis axis and human diseases[J]. Cell Prolif, 2024, 57(7): e13621. DOI: 10.1111/cpr.13621.
- [9] ANANDHAN A, DODSON M, SHAKYA A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. Sci Adv, 2023, 9(5): eade9585. DOI: 10.1126/sciadv.ade9585.
- [10] YAZDALI KOYLU N, KOYLU B, SOKMENSUER C, et al. In the presence of autoantibodies and iron overload, do not judge a book by its cover: A case report[J]. Hepatol Forum, 2021, 2(2): 76-79. DOI: 10.14744/hf.2021.2021.0013.

- [11] CHAUHAN S, ZACKRIA R, MUKHOPADHYAY DK. Autoimmune hepatitis in the setting of iron overload secondary to heterozygous HFE gene mutation[J]. *Cureus*, 2022, 14(8): e27614. DOI: 10.7759/cureus.27614.
- [12] TAUBERT R, HARDTKE-WOLENSKI M, NOYAN F, et al. Hyperferritinemia and hypergammaglobulinemia predict the treatment response to standard therapy in autoimmune hepatitis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179074. DOI: 10.1371/journal.pone.0179074.
- [13] ZHENG H, YANG F, DENG K, et al. Relationship between iron overload caused by abnormal hepcidin expression and liver disease: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(11): e33225. DOI: 10.1097/MD.00000000000033225.
- [14] LYBEROPOULOU A, CHACHAMI G, GATSELIS NK, et al. Low serum hepcidin in patients with autoimmune liver diseases[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135486. DOI: 10.1371/journal.pone.0135486.
- [15] GOODNOUGH JB, RAMOS E, NEMETH E, et al. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1): 291-299. DOI: 10.1002/hep.25615.
- [16] BOVENSIEPEN CS, SCHAKAT M, SEBODE M, et al. TNF-producing Th1 cells are selectively expanded in liver infiltrates of patients with autoimmune hepatitis[J]. *J Immunol*, 2019, 203(12): 3148-3156. DOI: 10.4049/jimmunol.1900124.
- [17] CHEN HR, HAN ZY, FAN YY, et al. CD4⁺ T-cell subsets in autoimmune hepatitis: A review[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(10): e0269. DOI: 10.1097/HJC9.0000000000000269.
- [18] ZHAO L, TANG YL, YOU ZR, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18909. DOI: 10.1371/journal.pone.0018909.
- [19] WANG ZZ, YIN WJ, ZHU LZ, et al. Iron drives T helper cell pathogenicity by promoting RNA-binding protein PCBP1-mediated proinflammatory cytokine production[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 80-92. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.008.
- [20] CZAJA AJ. Review article: Iron disturbances in chronic liver diseases other than haemochromatosis-pathogenic, prognostic, and therapeutic implications[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(6): 681-701. DOI: 10.1111/apt.15173.
- [21] 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.006.
- [22] KAFFE ET, RIGOPOULOU EI, KOUKOULIS GK, et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with autoimmune liver diseases[J]. *Redox Rep*, 2015, 20(1): 33-41. DOI: 10.1179/1351000214Y.0000000101.
- [23] CHEN Y, LEI Y, WANG H, et al. Sphingosine attenuates autoimmune-mediated liver injury through the regulation of oxidative stress and the NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(3): 78. DOI: 10.3892/ijmm.2023.5281.
- [24] ZHANG Y, ZHANG YY, XIE Y, et al. Multitargeted inhibition of hepatic fibrosis in chronic iron-overloaded mice by *Salvia miltiorrhiza*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2): 671-681. DOI: 10.1016/j.jep.2013.05.028.
- [25] GARCIA-CASAL MN, PASRICHA SR, MARTINEZ RX, et al. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD011817. DOI: 10.1002/14651858.CD011817.pub2.
- [26] CHEN QL, GAO M, YANG H, et al. Serum ferritin levels are associated with advanced liver fibrosis in treatment-naive autoimmune hepatitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 23. DOI: 10.1186/s12876-022-02098-z.
- [27] SUNGKAR T, ROZI MF, DAIRI LB, et al. Serum ferritin levels: A potential biomarker to represent Child-Turcotte-Pugh score among decompensated liver cirrhosis patients[J]. *Malays J Med Sci*, 2019, 26(2): 59-65. DOI: 10.21315/mjms2019.26.2.7.
- [28] RUDDLELL RG, HOANG-LE D, BARWOOD JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent PKC- ζ /NF κ B-regulated signalling in rat hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 887-900. DOI: 10.1002/hep.22716.
- [29] WU AM, 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. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102131.
- [30] LIU Y, CHEN H, HAO JH, et al. Characterization and functional prediction of the microRNAs differentially expressed in a mouse model of concanavalin A-induced autoimmune hepatitis[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(15): 2312-2327. DOI: 10.7150/ijms.47766.
- [31] DEVISSCHER L, van COILLIE S, HOFMANS S, et al. Discovery of novel, drug-like ferroptosis inhibitors with in vivo efficacy[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(22): 10126-10140. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01299.
- [32] DENG GH, LI YJ, MA SY, et al. Caveolin-1 dictates ferroptosis in the execution of acute immune-mediated hepatic damage by attenuating nitrogen stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 148: 151-161. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.026.
- [33] JIANG HM, FANG Y, WANG YX, et al. FGF4 improves hepatocytes ferroptosis in autoimmune hepatitis mice via activation of C1SD3[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109762. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109762.
- [34] ZHU LJ, CHEN DZ, ZHU Y, et al. GPX4-regulated ferroptosis mediates S100-induced experimental autoimmune hepatitis associated with the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6551069. DOI: 10.1155/2021/6551069.
- [35] ZENG T, DENG GH, ZHONG WC, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 enhances hepatocytes ferroptosis in acute immune hepatitis associated with excess nitrate stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 668-679. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.009.
- [36] DECOUT A, KATZ JD, VENKATRAMAN S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548-569. DOI: 10.1038/s41577-021-00524-z.
- [37] WU J, LIU QJ, ZHANG XF, et al. The interaction between STING and NCOA4 exacerbates lethal sepsis by orchestrating ferroptosis and inflammatory responses in macrophages[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 653. DOI: 10.1038/s41419-022-05115-x.
- [38] ZHAO JM, YI ZY, DENG GH, et al. STING modulates iron metabolism to promote liver injury and inflammation in acute immune hepatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 210: 367-377. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.038.
- [39] YAN B, AI YW, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-369. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.11.024.
- [40] KHALEEL A, EL-SHEAKH AR, SUDEK GM. Celecoxib abrogates concanavalin A-induced hepatitis in mice: Possible involvement of Nrf2/HO-1, JNK signaling pathways and COX-2 expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110442. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110442.
- [41] HOU YW, CHEN C, LI ZR, et al. Protective effect of quercetin against macrophage-mediated hepatocyte injury via anti-inflammation, anti-apoptosis and inhibition of ferroptosis[J]. *Autoimmunity*, 2024, 57(1): 2350202. DOI: 10.1080/08916934.2024.2350202.
- [42] LI ZR, CHEN C, GUO D, et al. Role and mechanism of action of Yinchenhao Decoction in inhibiting ferroptosis of hepatocytes in mice with autoimmune hepatitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3): 502-508. DOI: 10.12449/JCH240311.
- [43] YANG Y, WANG Y, GUO L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 355. DOI: 10.1038/s41419-022-04775-z.
- [44] YU YY, JIANG L, WANG H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis[J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739. DOI: 10.1182/blood.2019002907.
- [45] SU WT, GAO WC, ZHANG R, et al. TAK1 deficiency promotes liver injury and tumorigenesis via ferroptosis and macrophage cGAS-STING signalling[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(5): 100695. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100695.
- [46] FERNANDEZ-ROJO MA, RAMM GA. Caveolin-1 function in liver physiology and disease[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(10): 889-904. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.08.007.
- [47] BEYAZIT Y, EFE C, TANOGLU A, et al. Nitric oxide is a potential mediator of hepatic inflammation and fibrogenesis in autoimmune hepatitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 204-210. DOI: 10.3109/00365521.2014.974203.
- [48] SEO HY, LEE SH, HAN E, et al. Evogliptin directly inhibits inflammatory and fibrotic signaling in isolated liver cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11636. DOI: 10.3390/ijms231911636.

收稿日期: 2025-03-17; 录用日期: 2025-05-06

本文编辑: 葛俊

引证本文: WANG BL, LI L, ZHU JX, et al. The impact of iron overload and ferroptosis on the development and progression of autoimmune hepatitis and their mechanism of action[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2384-2389.

王柏林, 李玲, 朱金霞, 等. 铁过载和铁死亡对自身免疫性肝炎发生发展的影响及作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2384-2389.