Modern Practical Medicine, July 2025, Vol. 37, No. 7

·论 著·

黄连解毒汤对肝癌小鼠模型铁死亡相关蛋白表达的影响

占小波，杨静

【摘要】目的 探讨黄连解毒汤对肝癌小鼠模型铁死亡相关蛋白表达的影响。方法 SPF 级雌性 BALB/c 小鼠 48 只，随机分为空白对照组（PBS 组，PBS 灌胃）、黄连解毒汤低剂量组（低剂量组，25 mg/kg 黄连解毒汤灌胃）、黄连解毒汤中剂量组（中剂量组，50 mg/kg 黄连解毒汤灌胃）、黄连解毒汤高剂量组（高剂量组，100 mg/kg 黄连解毒汤灌胃）、黄连解毒汤高剂量+0.9%氯化钠注射液组（NC 组，100 mg/kg 黄连解毒汤灌胃+尾静脉注射阴性对照载体）及黄连解毒汤高剂量+具有植物同源结构域和 RING 手指结构域的类泛素 1（UHRF1）组（UHRF1 组，100 mg/kg 黄连解毒汤灌胃+尾静脉注射 UHRF1 过表达载体），每组 8 只。所有小鼠均采用 MHCC97L 细胞皮下注射，构建肝癌异种移植模型，干预 3 周后，测量小鼠体质量、肿瘤体积和质量，免疫组化检测肿瘤组织中 Ki67 水平，Western blot 评估干扰素调节因子 1（IRF1）、UHRF1、谷胱甘肽 S-转移酶 zeta 1（GSTZ1）、谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）、溶质载体家族 7 成员 11（SLC7A11）蛋白表达，检测肿瘤组织 Fe^{2+} 及丙二醛（MDA）表达水平。结果 高剂量组及 NC 组肿瘤体积和质量、肿瘤组织 Ki67 阳性率、UHRF1、GSTZ1、GPX4、SLC7A11 蛋白表达水平及 Fe^{2+} 水平均低于 PBS 组（均 $P < 0.05$），IRF1 蛋白表达水平、MDA 水平高于 PBS 组（均 $P < 0.05$）。结论 黄连解毒汤可能通过下调 UHRF1 抑制 GPX4 表达来促进铁死亡，从而抑制肝癌生长。

【关键词】 肝肿瘤；癌；黄连解毒汤；铁死亡；具有植物同源结构域和 RING 手指结构域的类泛素 1
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.003
【中图分类号】 R735.7 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)07-0670-05

The effect of Huanglian Jiedu decoction on expressions of ferroptosis-related proteins in a mouse model of liver cancer

ZHAN Xiaobo, YANG Jing (Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To investigate the influence of Huanglian Jiedu decoction on the expressions of ferroptosis-related proteins in a mouse model of liver cancer. **Methods** Fourty-eight SPF grade female BALB/c mice were selected and randomly divided into blank control group (PBS group, PBS by gavage), low-dose Huanglian Jiedu decoction group (low-dose group, 25 mg/kg by gavage), medium-dose Huanglian Jiedu decoction group (medium-dose group, 50 mg/kg by gavage), high-dose Huanglian Jiedu decoction group (high-dose group, 100 mg/kg by gavage), high-dose+0.9% sodium chloride injection group (NC group, 100 mg/kg by gavage+tail vein injection of negative control vector) and high-dose+ubiquitin-like protein containing plant homeodomain and RING finger domains 1 (UHRF1) group (UHRF1 group, 100 mg/kg by gavage+tail vein injection of UHRF1 overexpression vector), with eight mice in each group. All mice were subcutaneously injected with MHCC97L cells to construct a liver cancer xenograft model. Three weeks after intervention, the body weight, tumor volume and mass of mice were measured. The level of Ki67 in tumor tissues was detected by immunohistochemistry. Western blot was used to evaluate the protein expressions of interferon regulatory factor 1 (IRF1), UHRF1, glutathione S-transferase zeta 1 (GSTZ1), glutathione peroxidase 4 (GPX4) and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11). The expression levels of Fe^{2+} and malondialdehyde (MDA) in tumor tissues were detected. **Results** The volume and mass of tumor, Ki67 positive rate of tumor tissue, protein expressions of UHRF1, GSTZ1, GPX4, SLC7A11 and the level of Fe^{2+} in high-dose group and NC group were

基金项目： 浙江省中医药科技计划项目（2025ZL022）
作者单位： 310012 杭州，浙江省立同德医院
通信作者： 杨静，Email：13738126458@163.com

lower than those in PBS group (all $P < 0.05$), while the protein expression of IRF1 and level of MDA were higher than those in PBS group (all $P < 0.05$). **Conclusions**　Huanglian Jiedu decoction can promote ferroptosis by down-regulating UHRF1 and inhibiting GPX4 expression, thereby suppressing the growth of hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Liver neoplasm; Carcinoma; Huanglian Jiedu decoction; Ferroptosis; Ubiquitin-like protein containing plant homeodomain and RING finger domains 1

[Modern Practical Medicine,2025,37(7):670-674]

铁死亡参与了肿瘤的生长和进展，在肝癌的相关研究中备受关注[1-2]。具有植物同源结构域和 RING 手指结构域的类泛素 1（ubiquitin-like protein containing plant homeodomain and RING finger domains 1，UHRF1）是一种多功能蛋白，在 DNA 损伤修复和细胞增殖中起关键作用，可调节糖尿病肾病中的铁死亡，参与多种恶性肿瘤进展[3-4]。中医学认为，肝癌属“胁痛”、“积聚”等范畴，多见于阴虚热毒证型[5]。黄连解毒汤是一种中药复方，具有清热解毒的功效，被广泛用于多种炎症性疾病的治疗。研究表明，黄连解毒汤可抑制肿瘤进展，也认为能通过调控铁死亡信号通路改善肺损伤[6-7]。本研究拟探讨黄连解毒汤对肝癌小鼠模型铁死亡相关蛋白表达的影响，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　材料

1.1.1　细胞及动物　SPF 级雌性 BALB/c 小鼠，6 周龄，体质量 20 ～ 25 g，来源于北京维通利华实验动物技术有限公司 [实验动物许可证号：SYXK（浙）2024-0010]。饲养环境 24 ℃恒温，12 h 光照/黑暗循环，小鼠可随意摄食饮水。人低转移肝癌细胞系 MHCC97L，购买于武汉尚恩生物技术有限公司。本研究获得浙江省中医药研究院实验动物福利伦理委员会批准（浙中研动物伦理审字第[2025]034 号）。

1.1.2　药品及试剂　黄连解毒汤（成都九芝堂金鼎药业有限公司，国药准字：Z20025356，丸剂，规格：3 g/袋×6 袋/盒），取 180 g 丸剂加入底部直径为 15 cm 陶瓷容器煎煮，蒸馏水没过饮片 3 ～ 5 cm，浸泡 0.5 h 后煎 30 min，滤出药液；再加水没过饮片 3 ～ 5 cm，煎 30 min 后滤取药液。混合两次药液并在 60 ℃水浴锅中浓缩，最终浓度为 1 g/ml。浓缩药液分装后保存于－ 20℃冰箱，待用时取出解冻，用 0.9%氯化钠注射液稀释至 125、250 及 500 mg/ml 备用。

UHRF1 过表达质粒的慢病毒及阴性对照载体，上海吉凯基因医学科技股份有限公司提供。增殖细胞相关抗原 Ki67、干扰素调节因子 1（interferon regulatory factor 1，IRF1）、UHRF1、谷胱甘肽 S-转移酶 zeta 1（glutathione S-transferase zeta 1，GSTZ1）、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）、溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）兔抗、辣根过氧化物酶二抗标记 IgG，均为 Abcam 公司产品（批号 ab15580、ab243895、ab153995、ab125066、ab307601、ab8245 及 ab6721）。FerroOrange 亚铁离子荧光探针，上海懋康生物科技有限公司产品（批号 MX4559-25UG）。丙二醛（malondialdehyde，MDA）检测试剂盒，南京建成生物工程研究所产品（批号 A003-4-1）。

1.2　方法

1.2.1　分组、造模与干预　48 只小鼠在编号、称质量后，采用“RAND()”函数生成随机数升序排列，由上至下每 8 只划分为一组，分别设为空白对照组（PBS 组）、黄连解毒汤低剂量组（低剂量组）、黄连解毒汤中剂量组（中剂量组）、黄连解毒汤高剂量组（高剂量组）、黄连解毒汤高剂量+0.9%氯化钠注射液组（NC 组）及黄连解毒汤高剂量+UHRF1 组（UHRF1 组）。所有小鼠适应性饲养 5 d，在左腰部皮下注射 0.2 ml 的 MHCC97L 细胞悬液（5×10^7 个/ml），构建肝癌异种移植模型，继续喂养 7 d，若肉眼观察到接种部位有皮下瘤产生，即为模型建立成功。干预方法：低、中、高剂量组在皮下注射 MHCC97L 细胞悬液 7 d 后，分别用 25、50 及 100 mg/kg 黄连解毒汤灌胃[8]，隔日 1 次，持续 3 周。PBS 组以 0.2 ml 磷酸盐缓冲盐水（PBS 缓冲液）灌胃，隔日 1 次，持续 3 周。NC 组及 UHRF1 组皮下注射 MHCC97L 细胞悬液前，分别通过尾静脉注射 0.1 ml 阴性对照载体或 UHRF1 过表达质粒的慢病毒（1×10^8 TU/ml）；皮下注射 MHCC97L 细胞悬液 7 d 后，予 100 mg/kg 黄连解毒

汤灌胃，隔日 1 次，持续 3 周。

6 组末次给药 2 h 后，1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉小鼠（50 mg/kg），取移植瘤体进行测量，采集腹主动脉采血，静置 2 h 后 3 000 r/min 离心 20 min 分离血清。小鼠颈椎脱臼处死，实验过程中，动物均按照国际实验动物护理伦理准则进行处理。

1.2.2　小鼠体质量、肿瘤体积和质量测量　麻醉小鼠前，用电子秤测量每只小鼠体量。测量移植瘤长、宽及肿瘤质量，肿瘤体积=（长×宽^2）/2。将测量后的移植瘤组切分成 3 部分，一部分置于 4%多聚甲醛中固定，一部分保存于−80 ℃冰箱用于蛋白及 MDA 检测，一部分制备单细胞悬液用于 Fe^{2+}检测。

1.2.3　免疫组化检测肿瘤组织中 Ki67 水平　肿瘤组织用 4%多聚甲醛固定 24 h，常规制备石蜡切片。将石蜡切片脱蜡后，高温修复抗原，加入 3%过氧化氢消除内源性过氧化物酶活性，孵育 Ki67 抗体，4 ℃过夜后，室温孵二抗 30 min，显色后在显微镜下观察细胞。若细胞染色为棕黄色则为阳性。对 5 个不同视野下的细胞进行计数，计算 Ki67 的阳性率。

1.2.4　Western blot 检测蛋白表达　将肿瘤组织与裂解液按 1∶10 比例进行匀浆、裂解，水浴变性后进行蛋白定量。制备电泳凝胶，将蛋白样品加入电泳凝胶上样孔，80 V 电泳至 marker 蓝色染料前沿进入分离胶，改为 110 V 继续电泳直至蓝色染料前沿到达凝胶末端，转膜。5%脱脂奶粉溶液封闭 1.5 h，分别孵育 IRF1、UHRF1、GSTZ1、GPX4 及 SLC7A11 抗体稀释液（1∶800），4 ℃过夜，孵育二抗 2 h，显色后采集图像。Image J 软件分析蛋白条带灰度值，以 GAPDH 为内参计算各蛋白相对表达水平。

1.2.5　肿瘤组织 Fe^{2+}检测　修剪新鲜肿瘤组织，取出坏死部分、血管等，剪碎后用预冷的 0.9%氯化钠注射液漂洗，加入消化酶 37 ℃水浴消化 30 min，收集单细胞悬液，350 目尼龙网过滤后制备单细胞悬液。将细胞接种于荧光培养皿中，在培养箱中常规培养过夜，加入 Ferro Orange 工作液，继续培养 30 min，在 Cy3 激发滤光片通过荧光显微镜观察 Fe^{2+}的荧光。

1.2.6　肿瘤组织 MDA 检测　肿瘤组织匀浆裂解后，加入 MDA 工作液混匀，100 ℃水浴 15 min，冷却至室温，3 000 r/min 离心 10 min，取上清液，检测 532 nm 处吸光度。

1.3　统计方法　数据采用 SPSS 26.0 软件分析，计量资料采用均数±标准差表示，多组间比较采用 F 检验，多重比较采用 LSD-t 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　6 组体质量、肿瘤体积和质量比较　实验期间，PBS 组、低剂量组及 UHRF1 组各有 2 只小鼠死亡，中剂量组 1 只小鼠死亡。6 组小鼠体质量差异无统计学意义（$P > 0.05$），肿瘤体积和质量差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），其中高剂量组及 NC 组肿瘤体积和质量均低于 PBS 组（均 $P < 0.05$），UHRF1 组肿瘤体积和质量均高于高剂量组（均 $P < 0.05$），见表 1。

黄连解毒汤各剂量组中，高剂量组肿瘤体积和质量均小于低、中剂量组，后续实验选择高剂量组作为研究对象。

2.2　4 组小鼠肿瘤组织中 Ki67 水平比较　PBS 组、高剂量组、UHRF1 组及 NC 组肿瘤组织 Ki67 阳性率分别为（37.01±3.95）%、（30.74±4.64）%、（38.89±5.96）%、（31.43±3.78）%，差异有统计学意义（F=5.30，$P < 0.05$）。高剂量组、NC 组 Ki67 阳性率低于 PBS 组及 UHRF1 组（均 $P < 0.05$），见封三图 1。

2.3　4 组小鼠铁死亡相关蛋白表达水平比较　高剂量组及 NC 组肿瘤组织 UHRF1、GSTZ1、GPX4、SLC7A11 蛋白相对表达量低于 PBS 组及 UHRF1 组，IRF1 蛋白相对表达量高于 PBS 组（均 $P < 0.05$）；UHRF1 组肿瘤组织 UHRF1、GSTZ1、GPX4、SLC7A11 蛋白相对表达量高于高剂量组，GPX4 蛋白相对表达量高于 PBS 组（均 $P < 0.05$），IRF1 蛋白相对表达量低于高剂量组（$P < 0.05$），见表 2、图 1。

2.4　4 组小鼠肿瘤组织 Fe^{2+}及 MDA 水平比较　高剂量组及 NC 组肿瘤组织 Fe^{2+}平均荧光强度水平低

表 1　6 组小鼠体质量、肿瘤体积和质量比较

组别	例数	小鼠体质量（g）	肿瘤体积（cm^3）	肿瘤质量（g）
PBS 组	6	30.59±2.58	1.84±0.06	2.36±0.42
低剂量组	6	30.77±1.99	1.86±0.10	2.18±0.50
中剂量组	7	31.47±1.48	1.65±0.23	1.86±0.41
高剂量组	8	31.72±1.56	1.51±0.17	1.62±0.33
UHRF1 组	6	30.12±1.30	1.97±0.12	2.47±0.51
NC 组	8	31.04±1.72	1.49±0.20	1.59±0.37
F 值		0.72	10.18	5.56
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2　4 组小鼠铁死亡相关蛋白表达水平比较

组别	例数	IRF1	UHRF1	GSTZ1	GPX4	SLC7A11
PBS 组	6	1.00±0.02	1.00±0.01	1.00±0.03	1.01±0.02	0.99±0.01
高剂量组	8	1.56±0.23	0.62±0.14	0.59±0.13	0.71±0.08	0.54±0.10
UHRF1 组	6	0.79±0.14	1.22±0.23	1.36±0.38	1.56±0.29	1.09±0.21
NC 组	8	1.51±0.35	0.65±0.18	0.62±0.10	0.70±0.13	0.56±0.12
F 值		17.78	21.57	23.25	43.91	34.26
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

注：IRF1 为干扰素调节因子 1，UHRF1 为具有植物同源结构域和 RING 手指结构域的类泛素 1，GSTZ1 为谷胱甘肽 S-转移酶 zeta 1，GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4，SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11

于 PBS 组，MDA 水平高于 PBS 组（均 $P < 0.05$），UHRF1 组肿瘤组织 Fe^{2+}平均荧光强度高于高剂量组，MDA 水平低于高剂量组（均 $P < 0.05$），见表 3、图 2。

3　讨论

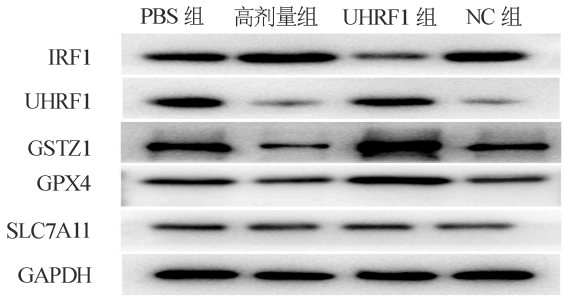
黄连解毒汤中黄连、黄芩及黄柏均能清热燥湿，泻火解毒，可清三焦之热，栀子清热泻火，可辅助三黄引热外出，防止毒热内陷，通过清肝癌之热毒，从而达到消散肝部瘀毒积聚的效果[9-10]。现代药理学研究显示，黄连中的小檗碱可通过调节肝内 T 细胞异质性来延缓肝细胞癌进展[11]。小檗碱和黄芩中的黄芩苷均具有抑制抗氧化相关信号通路诱导肿瘤细胞铁死亡的作用[12-13]。黄柏中的黄柏酮可通过调节雷帕霉素 B/p53 信号通路诱导卵巢癌细胞铁死亡[14]。本研究结果显示，黄连解毒汤能显著抑制肝癌移植瘤的增长，并降低肿瘤组织中 Ki67 的阳性率。

表 3　4 组小鼠肿瘤组织 Fe^{2+}及 MDA 水平比较

组别	例数	Fe^{2+}平均荧光强度（%）	MDA（μmol/L）
PBS 组	6	100.26±5.33	37.23±5.12
高剂量组	8	68.98±14.68	48.59±3.38
UHRF1 组	6	111.93±12.59	36.00±3.86
NC 组	8	67.11±15.95	47.82±4.27
F 值		19.60	17.96
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05

注：MDA 为丙二醛

铁死亡是依赖于铁和脂质过氧化，其特征是 GPX4 活性降低，细胞内脂质过氧化物积累，可通过提高细胞内活性氧水平，破坏肿瘤细胞膜，导致细胞死亡，亦能阻断肿瘤细胞的代谢和增殖信号通路，进而抑制肿瘤的进展[15]。本研究结果显示，黄连解毒汤能降低肿瘤组织中 UHRF1、GSTZ1、GPX4 及 SLC7A11 蛋白相对表达水平以及 Fe^{2+}水平，提高 IRF1 蛋白及 MDA 表达水平，表明其可能通过激活铁死亡，调控铁死亡相关蛋白来抑制肝癌的进展。分析原因，IRF1 作为转录因子，可以促进抗氧化应答和免疫调节基因的表达，增强细胞的抗肿瘤能力[16]。



注：IRF1 为干扰素调节因子 1，UHRF1 为具有植物同源结构域和 RING 手指结构域的类泛素 1，GSTZ1 为谷胱甘肽 S-转移酶 zeta 1，GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4，SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11

图 1　4 组小鼠铁死亡相关蛋白条带图

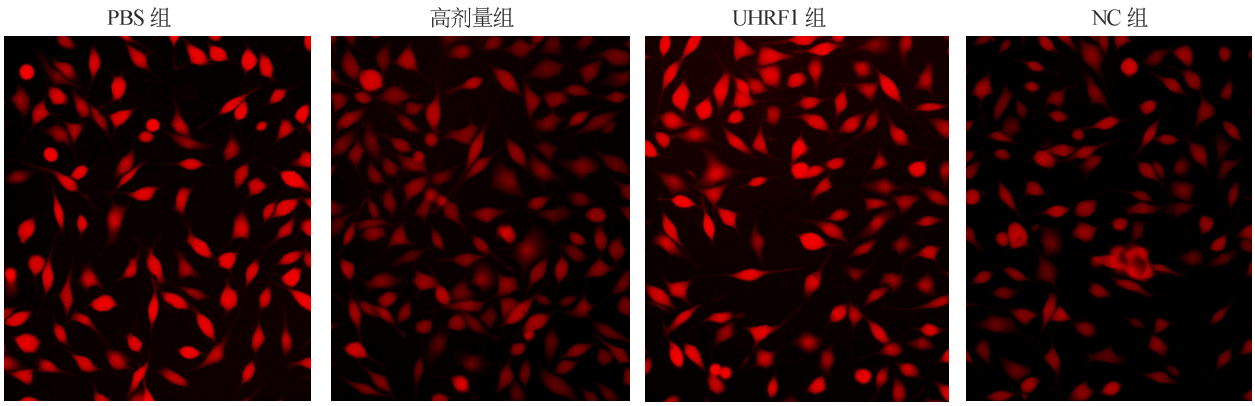


图 2　4 组小鼠肿瘤组织中 Fe^{2+}荧光变化（×200）

UHRF1 的高表达通常与抑制铁死亡有关，因为它可以通过上调抗氧化和细胞保护基因的表达来阻止铁死亡的发生[17]。GSTZ1 通过调节谷胱甘肽的代谢，影响抗氧化能力，进而参与铁死亡。GPX4 是铁死亡的关键调控因子，通过还原细胞膜脂质过氧化物，防止细胞膜受到损伤，SLC7A11 负责细胞内半胱氨酸的摄取和谷氨酸的排出，是合成谷胱甘肽的重要途径[18-19]。MDA 为脂质过氧化物，参与细胞铁死亡过程[20]。黄连解毒汤可能通过上调 IRF1 的表达，抑制 UHRF1，从而降低 GSTZ1 的甲基化水平，恢复其抗氧化功能；同时，下调 GPX4 和 SLC7A11 的表达，削弱细胞的抗氧化能力和脂质过氧化物还原能力，促进脂质过氧化物的积累，导致 MDA 水平上升，最终激活铁死亡。本研究结果显示，UHRF1 过表达载体可逆转黄连解毒汤对上述铁死亡相关蛋白表达的调控作用，抑制了铁死亡的激活，也证实了黄连解毒汤对肝癌细胞铁死亡的调控作用。

综上所述，黄连解毒汤能够通过下调 UHRF1，激活铁死亡，抑制肝癌的生长。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 占小波：实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析；杨静：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] CHEN C, WANG Z, DING Y, et al. Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1133308.

[2] ZHENG Y M, WANG Y N, LU Z, et al. PGAM1 inhibition promotes HCC ferroptosis and synergizes with anti-PD-1 immunotherapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(29): e2301928.

[3] JI H F, ZHAO Y Y, MA X J, et al. Upregulation of UHRF1 promotes PINK1-mediated mitophagy to alleviates ferroptosis in diabetic nephropathy[J]. Inflammation, 2024, 47(2): 718-732.

[4] YANG R X, ZHOU Y, ZHANG T J, et al. The transcription factor HBP1 promotes ferroptosis in tumor cells by regulating the UHRF1-CDO1 axis[J]. PLoS Biol, 2023, 21(7): e3001862.

[5] 朱钧晶,舒琦瑾.舒琦瑾教授“澄源固本”法辨治原发性肝癌的用药特色[J].浙江中医药大学学报,2024,48(9):1149-1153.

[6] 熊致立,王瑞,朱晓云,等.黄连解毒汤对脂多糖诱导的小鼠急性肾损伤治疗作用及机制[J].中草药,2024,55(3):853-860.

[7] 龙敏,刘克琴,岳煜,等.黄连解毒汤调控 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路改善大鼠脓毒症急性肺损伤[J/OL].中国实验方剂学杂志,2024:1-10.[2025-01-14](2024-09-30). https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20241513.

[8] ZHOU X W, LIU B J, NING Q, et al. Combination of Huanglian Jiedu Decoction and erlotinib delays growth and improves sensitivity of EGFR-mutated NSCLC cells in vitro and in vivo via STAT3/Bcl-2 signaling[J]. Oncol Rep, 2021, 45(1): 217-229.

[9] 刘妍君.原发性肝癌以阴虚热毒为主证的机理探讨[J].中医药导报,2020,26(9):115-117.

[10] 籍胤玺,徐娜,金毅,等.黄连解毒汤治疗湿热毒盛证糖尿病足感染患者临床疗效评价[J].中华医院感染学杂志,2024,34(8):1178-1182.

[11] HU J X, SHI Q M, XUE C, et al. Berberine protects against hepatocellular carcinoma progression by regulating intrahepatic T cell heterogeneity[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(39): e2405182.

[12] WU Y, JIA Q Y, TANG Q, et al. Berberine-mediated ferroptosis through system xc-/GSH/GPX4 axis inhibits metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer, 2024, 15(3): 685-698.

[13] WEN R J, DONG X, ZHUANG H W, et al. Baicalin induces ferroptosis in osteosarcomas through a novel Nrf2/xCT/GPX4 regulatory axis[J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154881.

[14] ZHAO Y, LIANG H Y, CUI X M. Obacunone regulates ferroptosis in ovarian cancer through the Akt/p53 pathway[J]. N-S ARCH PHARMACOL, 2025, 398(6): 7027-7039.

[15] HE F, ZHANG P, LIU J L, et al. ATF4 suppresses hepatocarcinogenesis by inducing SLC7A11 (xCT) to block stress-related ferroptosis[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 362-377.

[16] LANG Z C, YU S H, HU Y H, et al. Ginsenoside Rh2 promotes hepatic stellate cell ferroptosis and inactivation via regulation of IRF1-inhibited SLC7A11[J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154950.

[17] 孙晓男,周洋,王秋艳,等.LINC00240 调节 miR-124-3p/UHRF1 轴对食管癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J].四川医学,2024,45(2):145-150.

[18] LUO W, WU H, YANG Z, et al. Machine learning and experimental validation identified ferroptosis signature and innovative biomarkers (ESR1 and GSTZ1) in liver fibrosis[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 10313-10332.

[19] 蔡华俊，陈致岐，胡文婷，等. 鼠曲草总黄酮通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX-4 信号通路抑制肝细胞铁死亡缓解对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤[J]. 南方医科大学学报,2024,44(11):2201-2208.

[20] 王潇亮,熊剑.乙醛脱氢酶 2 在高糖诱导神经元损伤中的作用[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,23(2):7-12.

收稿日期：2025-02-14

（本文编辑：钟美春）