

铁死亡在急性镉诱导小鼠肝损伤中的作用

殷杞子¹, 唐玉婷², 张赛君², 郭思宇², 李婧², 王子悦¹, 姬艳丽¹

(1. 安徽医科大学公共卫生学院卫生检验与检疫学系, 合肥 230032; 2. 安徽医科大学第一临床医学院, 合肥 230032)

摘要 目的: 探讨铁死亡在急性镉诱导小鼠肝损伤中的作用。方法: 健康清洁级8~10周的ICR雄鼠, 随机分为对照组(control组)和镉暴露组。镉暴露组经腹腔注射给予等量 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ CdCl₂, 分别于CdCl₂处理6 h、12 h和24 h后取肝脏组织及血液。对照组同样处理方式给予等容量生理盐水。采用苏木精—伊红(HE)染色法观察小鼠肝脏组织的病理损伤。采用试剂盒检测小鼠血清中ALT、AST、总铁、GSH、SOD、H₂O₂和MDA的含量。采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)和蛋白质免疫印迹(western blotting)法检测小鼠肝脏组织铁死亡关键基因的表达。结果: 急性镉暴露降低小鼠肝脏重量及其脏器系数, 明显引起肝脏功能及病理损伤。与对照组相比, 镉暴露组GSH和SOD的含量降低, ALT、AST和MDA含量增加, H₂O₂的含量显著增加($P<0.05$)。此外, 镉显著增加小鼠肝脏总铁含量, 诱导小鼠肝脏组织HO-1和FTH1的蛋白表达, 而GPX4蛋白表达在镉暴露组显著降低($P<0.05$)。结论: 急性镉暴露导致肝脏氧化应激, 增加肝脏中的铁含量, 改变肝脏中与铁死亡相关的基因的转录和蛋白质的表达, 提示铁死亡可能参与急性镉暴露诱导的肝损伤。

关键词 铁死亡; 镉; 肝脏; 氧化应激

中图分类号: R575 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)12-1588-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.002

Role of ferroptosis in acute cadmium-induced liver injury in mice

YIN Qizi¹, TANG Yuting², ZHANG Saijun², GUO Siyu², LI Jing², WANG Ziyue¹, JI Yanli¹. (1. Department of Health Inspection and Quarantine, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. The First Clinical School of Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract Objective: To investigate the role of ferroptosis in acute liver injury induced by cadmium (Cd) exposure in mice. Methods: Healthy and clean male ICR mice of 8-10 weeks were randomly divided into control group, and Cd exposure group. The mice in the Cd exposure group were injected with an equal amount of CdCl₂ ($4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) intraperitoneally. Liver tissues and blood were collected after Cd treatment for 6h, 12h and 24h, respectively. The mice in the control group were injected with normal saline in the same way. The hematoxylin-eosin (HE) staining method was used to observe the pathological injury of liver. The contents of ALT, AST, total iron, GSH, SOD, H₂O₂ and MDA in serum were detected by corresponding kits. The expression of key genes of ferroptosis in liver tissues of mice were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) and western blotting. Results: The acute Cd exposure reduced liver weight and organ coefficient in mice, and significantly caused liver function and pathological damage. Compared with the control group, the contents of GSH and SOD in the Cd exposure group were decreased, the contents of ALT, AST, and MDA were increased, and the content of H₂O₂ was significantly increased ($P<0.05$). In addition, Cd significantly increased the total iron content in liver of mice, induced the protein expression of HO-1 and FTH1 in liver tissue of mice, while the protein expression of GPX4 was significantly decreased in the Cd exposure group ($P<0.05$). Conclusion: Acute Cd exposure can cause oxidative stress, increase iron content, and alter transcription and protein expression of genes associated

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No.31571557); 安徽省质量工程项目(No.2023cxtd036); 安徽医科大学2024年度大学生创新创业项目(No.X202410366070)

[通信作者] 姬艳丽, E-mail: ylji@ahmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-08-29

with ferroptosis in the liver, suggesting that ferroptosis may be involved in liver injury induced by acute Cd exposure.

Keywords ferroptosis; cadmium; liver; oxidative stress

肝脏是人体重要的代谢器官,在有毒物质的代谢中发挥关键作用^[1]。最近的数据表明,由各种肝病引起的死亡全球每年高达 200 万^[2]。目前,重金属污染已成为重要的公共卫生问题。职业和生活环境中的重金属分布广泛,并通过多种途径对机体产生毒性作用^[3]。肝脏为各种有毒重金属产生毒性的主要靶器官^[4]。镉是一种常见的环境重金属污染物之一。人类接触镉的主要途径有呼吸道、消化道、皮肤等^[5-6]。由于镉的生物半衰期较长,人体难以将其代谢排出,故镉极易在人体内蓄积,对人体多种器官系统造成影响;且与多种疾病和癌症相关,如心血管疾病、肾功能不全、软骨病、肝癌等。镉可在肝脏中蓄积,引发肝损伤、肝纤维化甚至肝癌。镉暴露可导致肝脏氧化应激、肝细胞皱缩、肝细胞凋亡加剧,引起肝功能受损^[7-8]。尽管如此,镉的肝毒性毒理机制仍待进一步探究。建立中毒性肝损伤动物模型并进行发病机制研究有助于防治药物研发、治疗及预防。在中毒性肝损伤模型中,较为常见的四氯化碳和酒精引发的肝损伤^[9]。而 2012 年 Dxion 的团队提出的铁死亡概念,他们发现小分子化合物(如 erastin)能够引起细胞铁代谢紊乱,细胞中铁含量过载,脂质过氧化物大量积聚,使膜磷脂过氧化程度加剧,致使细胞死亡。此外,铁死亡还会造成线粒体数量减少、线粒体皱缩、线粒体嵴断裂或消失等^[10]。本文旨在研究铁死亡在急性镉暴露诱导的肝脏损伤中的作用,为进一步阐明镉肝毒性分子生物学机制提供参考。

1 材料和方法

1.1 化学试剂

氯化镉(CdCl₂)购自 Sigma 公司;组织铁测定试剂盒(E1050-100)购自北京普利莱基因技术有限公司。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT,C009-2-1)、天冬氨酸氨基转移酶(AST,C010-2-1)、谷胱甘肽(GSH,A006-2)、过氧化氢(H₂O₂)(A064-1-1)、丙二醛(MDA,A003-1)和超氧化物歧化酶(SOD,A001-3)测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。谷胱甘肽过氧化酶 4(GPX4)和血红素加氧酶 1(HO-1)

抗体购自上海 Abmart 科技有限公司。FTH1 和 β -actin 抗体购自成都正能生物技术有限责任公司。实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)试剂盒(AG0304)购自山东思科捷生物技术有限公司。

1.2 实验动物和处理

健康清洁级 8~10 周的 ICR 雄鼠,体重 30~35 g,购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司,生产许可证号为 SCXK(豫)2020-005。实验前适应性喂养 1 周,自由饮食,昼夜均衡,温度 20~25 °C,湿度为(50±5)%。将小鼠分为对照组(control 组),Cd-6h 组,Cd-12h 组和 Cd-24h 组,每组 6 只小鼠。control 组腹腔注射生理盐水,其余 3 组经腹腔注射给予 4 mg·kg⁻¹ CdCl₂,分别于处理 6 h、12 h 和 24 h 后称重并剖杀取材。记录小鼠的体重和肝脏的重量;肝脏组织在冰上迅速分离后,一部分用于苏木精—伊红(HE)染色,另一部分,储存在-80 °C 冰箱用于组织总铁含量检测、蛋白质免疫印迹(western blotting)法和 RT-qPCR 等。血液样本以 4 000 r/min 离心 10 min,取上层血清用于 ALT、AST、GSH、SOD、MDA 和 H₂O₂ 的含量测定。

1.3 小鼠血清中 ALT、AST 活力测定

本次血清中 ALT、AST 检测按试剂盒说明书,先制作标准曲线,再进行样品测试,按其操作表依次添加试剂,用酶标仪(波长 510 nm)测定 OD 值,根据标准曲线,计算出相应的 ALT、AST 活性值。

1.4 小鼠血清中 GSH、MDA 含量的测定

GSH 采用微量酶标法,依照试剂盒说明书操作。先制作 GSH 标准曲线,再按照试剂盒说明书配制血清样品,用酶标仪(波长 412 nm)测定并计算 GSH 含量。MDA 采用 TBA 法按照试剂盒说明书配制各离心管血清样品,95 °C 水浴 40 min,冷却后 3 500~4 000 r/min 离心,取上清液 0.2 mL,于 532 nm 测吸光度值。

1.5 HE 染色

每组取 3 只小鼠的肝脏进行组织病理学检查。采用 4% 多聚甲醛将取出的新鲜肝脏组织固定,按照标准病理程序制备切片,将切片用梯度乙醇脱水,经苏木精和伊红染料染色后继续用分级梯度乙醇脱水、二甲苯透明,最后用中性树胶固定后封片,

在光学显微镜下观察。

1.6 SOD 活力测定

实验操作严格按照说明书进行。先进行预试验:取若干例血清样本,分别稀释成不同浓度进行预实验,选择抑制率在40%~60%的这一孔的浓度,进行正式批量试验。

1.7 H₂O₂含量测定

在正式测定H₂O₂含量前,取每组1号管中血清样本0.01 mL,进行预试验,确保各组吸光度值大致在0.05~0.80,若不在此范围内,则应适当增加样本取样量或对样本进行一定程度稀释,以保证实验结

果测定的准确性。预试完成后对各组样本H₂O₂水平进行正式测定,于96孔酶标中依次加入试剂和样本,具体操作严格按照说明书进行。

1.8 采用 RT-qPCR 法测定铁死亡相关基因的表达

将RNA逆转录成cDNA后,用SYBR Premix Ex Taq II对得到的cDNA用罗氏荧光定量PCR仪(LightCycler® 480 PCR仪)进行扩增。最后将靶基因的cq值与内参基因 β -actin的进行均一化比对,用2^{-ΔΔCT}法计算目的基因的相对表达量。本研究所用到的引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	上游引物/5'~3'	下游引物/5'~3'
β -actin	CTCTCCCTCACGCCATC	ACGCACGATTCCCTTC
Dmt1	CCTGTGGCTGATGGTGGAGTTG	GGAGATTGATGGCGATGGCTGAG
FTH1	CGAGATGATGTGGCTCTGAA	GTGCACACTCCATTGCATTC
GPX4	ACTGCAACAGCTCCGAGTTC	CGATGTCCCTGGCTGAGAAT
Hmox1	TCCTTG TACCATATCTACACGG	GAGACGCTTACATAGTGCTGT
TfR1	AATGGTTCGTACAGCAGCGGAAG	CACGAGCGGAATACAGCCACTG

1.9 采用 western blotting 检测铁死亡相关蛋白的表达

肝脏总蛋白样品经10%的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶恒压电泳分离,在恒流下工作90~150 min使蛋白转移至PVDF膜上,用5%脱脂牛奶封闭后,进行一抗孵育。其中GPX4、FTH1和HO-1抗体稀释比为1:1 000的, β -actin抗体稀释比为1:2 000。漂洗后采用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG、山羊抗小鼠IgG室温孵育1 h。最后采用ECL试剂显影并进行蛋白条带分析。

1.10 肝组织总铁的测定

本次肝脏中铁含量采用北京普利莱基因技术有限公司组织铁离子检测试剂盒进行测定。按照说明书的指示,稀释标准品,制作标准曲线,并进行样品测定。同时用BCA蛋白定量法测定样品蛋白浓度,用标准曲线法测定的铁的含量比上相应的蛋白浓度得到铁的最终含量。

1.11 统计学方法

使用SPSS 23.0对数据进行统计分析。多组间比较采用方差(ANOVA)分析。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性镉暴露对肝脏的损伤作用

镉处理后小鼠的肝脏重量、脏器系数显著下降(图1)。与对照组相比,Cd-6h组与Cd-12h组小鼠血清中ALT和AST均显著增加(P<0.05),Cd-24h组血清ALT和AST进一步升高(P<0.01)(图1),且显著呈现时间依赖关系。此外,Cd-12h组小鼠肝脏组织出现炎性浸润和细胞核畸形,Cd-24h组上述情况进一步加重,同时伴随着肝脏空泡样病变产生(图2)。以上结果表明,在本实验条件下,镉能致小鼠肝损伤,且随着暴露时间的增加,小鼠肝脏的损伤越严重。

2.2 急性镉暴露对氧化应激和肝脏总铁含量的影响

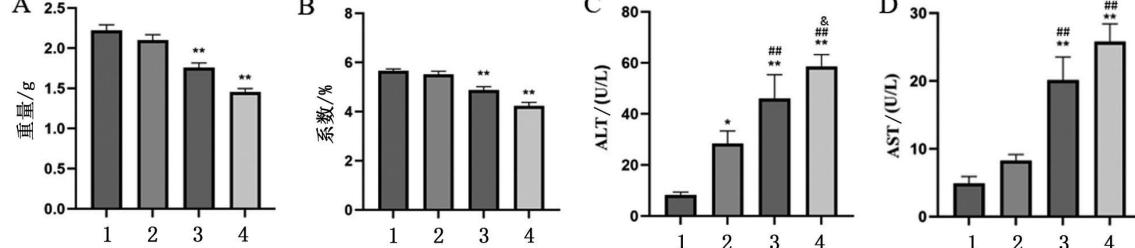
GSH耗竭是铁死亡的经典表现之一,因此本研究检测了血清中铁死亡相关的氧化应激分子生物学标志物。结果如图3所示,与对照组相比,镉暴露组血清中GSH和SOD下降,而血清中H₂O₂和MDA含量在12 h显著上升(P<0.05),其中12 h达到高值,而在24 h略有降低。此外,经CdCl₂处理12 h和24 h后的小鼠肝脏组织总铁含量显著升高(P<

0.05)。以上结果表明,镉暴露可能通过干扰肝脏组织铁稳态、诱导肝脏氧化应激和减弱肝脏抗氧化能力引起肝损伤。

2.3 急性镉暴露对肝脏铁死亡相关分子标志物的影响

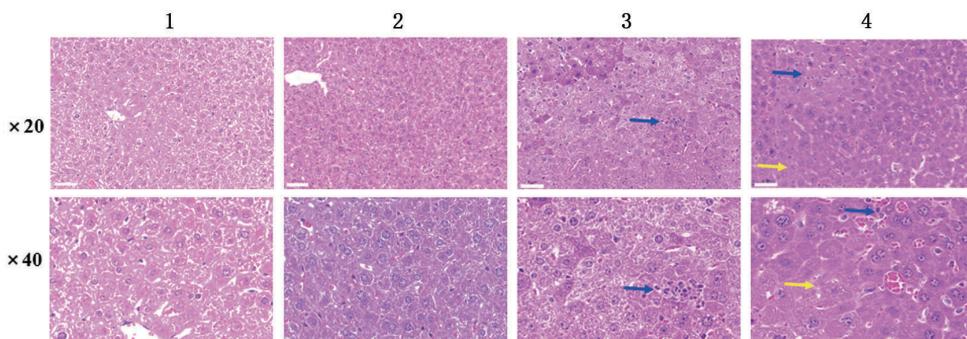
镉暴露显著上调 *Dmt1*、*FfR1*、*FTH1* 和 *Hmox1*

mRNA 的转录表达($P<0.05$),而明显抑制 *GPX4* mRNA 的表达($P<0.05$)(图4)。急性镉暴露能够显著增加 *FTH1* 和 *HO-1* 的蛋白表达($P<0.05$)(图5)。然而,与对照组相比,镉暴露组 *GPX4* 蛋白表达量显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)(图5)。



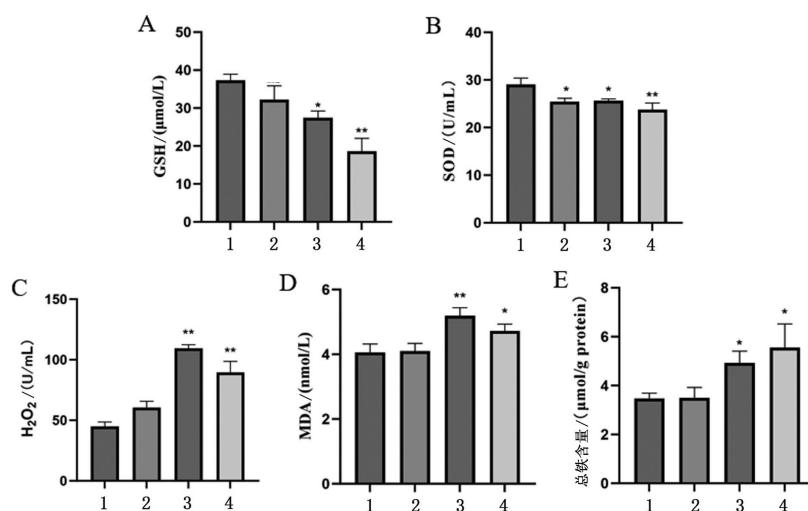
A: CdCl_2 对肝脏重量的影响;B: CdCl_2 对肝脏系数的影响;C 和 D: CdCl_2 对血清 ALT 和 AST 含量的影响;1:control 组;2:Cd-6h 组;3:Cd-12h 组;4:Cd-24h 组;与 control 组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 Cd-6h 组相比, *** $P<0.01$;与 Cd-12h 组相比, ** $P<0.05$ 。

图1 急性镉暴露对肝脏的损伤作用



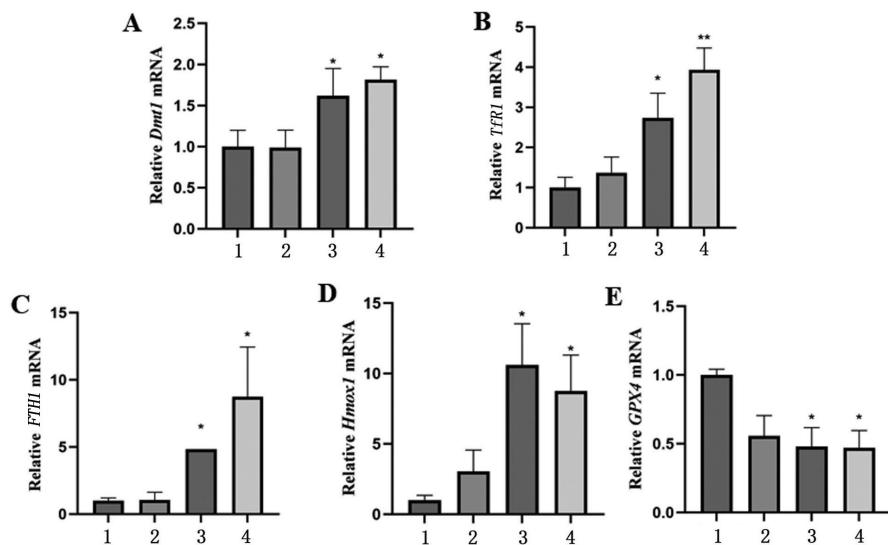
1:control 组;2:Cd-6h 组;3:Cd-12h 组;4:Cd-24h 组;蓝色箭头代表炎性浸润和细胞核畸形,黄色箭头代表肝脏空泡样病变。

图2 急性镉暴露对肝脏的病理损伤作用



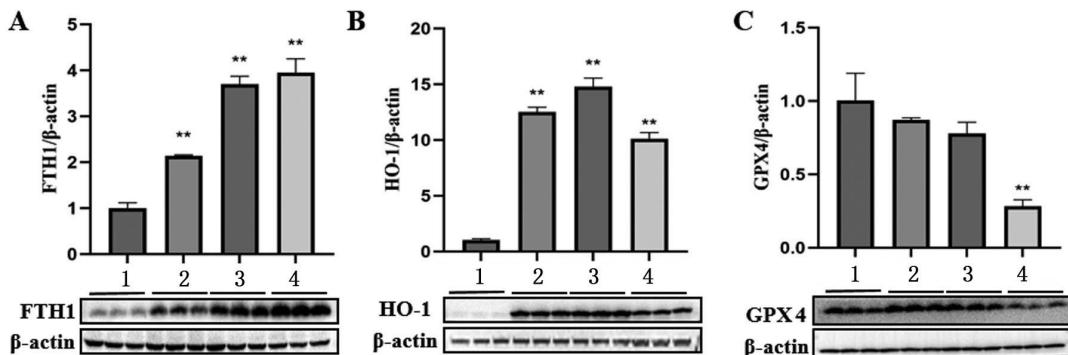
A: GSH; B: SOD; C: H_2O_2 ; D: MDA; E: 肝组织总铁含量;1:control 组;2:Cd-6h 组;3:Cd-12h 组;4:Cd-24h 组;与 control 组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图3 急性镉暴露对氧化应激和肝脏组织总铁含量的影响



A: *Dmt1* mRNA; B: *Tfrl* mRNA; C: *FTH1* mRNA; D: *Hmox1* mRNA; E: *GPX4* mRNA 含量的影响; 1: control 组; 2: Cd-6h 组; 3: Cd-12h 组; 4: Cd-24h 组; 与 control 组相比, *P<0.05, **P<0.01。

图4 急性镉暴露对肝脏铁死亡相关基因表达的影响



A: FTH1 蛋白条带及定量分析; B: HO-1 蛋白条带及定量分析; C: GPX4 蛋白条带及定量分析; 1: control 组; 2: Cd-6h 组; 3: Cd-12h 组; 4: Cd-24h 组; 与 control 组相比, **P<0.01。

图5 急性镉暴露对肝脏铁死亡相关蛋白的影响

3 讨 论

镉是一种有毒的重金属元素，在环境中广泛存在，其在电镀、冶炼、燃料、电池等工业应用加重了环境中的镉污染。镉对人体健康的影响已经引起了广泛关注，肝脏是镉毒性作用的主要靶器官。镉暴露会促进非酒精性脂肪肝、慢性脂肪性肝炎等慢性肝病的发生^[11]。镉可以通过多种机制导致肝脏损伤，包括氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激、炎症反应、细胞凋亡和自噬等^[12]。此外，镉能破坏肝细胞膜、引起细胞核破裂、线粒体嵴断裂、消失等一系列损伤^[11]。

铁死亡是一种高度铁依赖为主要特征的氧化型细胞死亡^[13]，早在2012年就被Stockwell提出，并被发现其参与了许多疾病的发生过程，如癌症、组织损伤、炎症浸润和感染^[14-15]。铁死亡被视为是许多疾病治疗的新作用途径及研究治疗药物的新型药理学方向^[16]。许多肝脏疾病已被证明与铁死亡有关^[17]。先前的研究表明，铁过量会导致肝脏形态结构变化，功能损伤。一些毒物也会通过铁死亡机制对肝脏造成损伤，如玉米赤霉烯酮可通过下调Nrf2-Keap1/ARE抗氧化通路中部分基因在转录水平上的表达；氨基甲酸乙酯通过抑制GSH合成和抑制Nrf2激活引发肝脏铁死亡导致肝细胞氧化应激，诱导肝脏发生铁死亡，从而导致肝脏损伤^[18-19]。本研

究检测了镉暴露后小鼠血清中肝功能指标 ALT、AST,结果均显示随着暴露时间的增加,ALT和AST含量增加。通过肝脏病理切片观察发现,染毒时间越长,病理损伤越严重。这些结果都表明急性镉暴露可引起肝脏细胞形态结构破坏,功能受损。

铁过量与脂质过氧化是铁死亡的经典表现,我们发现急性镉暴露会引起肝脏组织总铁含量增加。铁的过量积累可通过芬顿反应导致氧化应激,从而诱导或加重铁死亡。本研究结果显示,镉暴露组小鼠肝脏组织中总铁含量增多,GSH和SOD的含量降低,而H₂O₂和MDA含量增加,表明急性镉暴露可引起肝脏铁浓度过高,引起肝脏脂质过氧化。

铁代谢的调节通常被认为是铁死亡的关键调控机制。转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR)是转铁蛋白受体1(transferrin receptor protein 1, TFRC)中主要的介导铁与转铁蛋白复合物以胞吞的方式进入细胞的识别受体。三价铁通过细胞转铁蛋白(transferrin, TF)转运至细胞内被还原为二价亚铁离子(Fe²⁺),再通过二价金属离子转运体1(divalent metal transport1, DMT1)转运后通过芬顿反应诱导脂质自由基含量增加,引起脂质过氧化,导致铁死亡发生。在酸性细胞内环境中,三价铁从TF中释放出来,经DMT1转运,与铁还原酶(STEAP family member 3, metallocoreductase, STEAP3)反应被还原为Fe²⁺。过剩的铁储存在铁蛋白(ferritin, FT)中,包括铁蛋白重链(ferritin heavy chain1, FTH1)和铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)^[20]。本研究发现,急性镉暴露上调了FTH1的mRNA和蛋白水平,增加了TFR的mRNA表达水平,下调了DMT1的mRNA表达水平,这揭示了急性镉暴露可能干扰肝脏细胞内部铁稳态,破坏细胞储存更多铁并减少铁输入以维持铁稳态的负反馈机制。

血红素是细胞内铁和释放Fe²⁺的主要来源,由细胞质HO-1进行催化分解。早期发现急性镉暴露会导致细胞中HO-1的表达显著上调^[21-22]。本研究结果显示,急性镉暴露显著诱导小鼠肝脏细胞中HO-1的mRNA和蛋白表达。HO-1过度表达不仅是氧化应激的原因之一,而且通过HO-1降解血红素产生大量游离铁这一途径,揭示了急性镉暴露是小鼠肝脏细胞中总铁含量升高原因之一。

GSH/GPX4途径被认为是经典调节性铁死亡信

号通路^[23-24]。GSH通过激活大量游离自由基从而导致细胞脂质过氧化。GPX4是清除脂质过氧化产物的重要氧化还原酶,被认为铁死亡关键的调控因子^[25]。GSH作为GPX4催化的协同因子,其缺乏会引发半胱氨酸缺乏,诱导铁死亡。本研究结果显示,急性镉暴露会导致GSH含量降低,下调肝脏中GPX4的mRNA和蛋白表达。这提示急性镉暴露可能依赖于GPX4的信号通路诱导肝细胞铁死亡。

综上所述,我们的研究表明,在急性镉暴露导致的肝脏损伤的过程中,铁死亡可能作为一种肝细胞的损伤机制,通过上调细胞中铁蛋白mRNA和蛋白表达量,分解血红素产生游离铁,使细胞中铁浓度升高。血清中H₂O₂、MDA稳定上升,GSH和SOD的减少共同导致细胞中大量游离自由基被激活,致使细胞氧化应激,脂质过氧化加剧,最终诱导肝脏损伤。这也为未来研发保肝药物提供了一种新思路,即通过铁蛋白抑制剂定向抑制铁蛋白脱落,维持肝细胞氧化还原稳定和铁代谢稳态。

参考文献:

- [1] XU Y J, MU W, LI J Q, et al. Chronic cadmium exposure at environmental-relevant level accelerates the development of hepatotoxicity to hepatocarcinogenesis[J]. The Science of the total environment, 2021, 783: 146958.
- [2] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 2020, 18(12): 2650-2666.
- [3] 尉梦瑶,陈华国,赵超,等.环境中常见重金属致肝毒性的研究进展[J].环境与职业医学,2021,38(4): 425-430.
- [4] 蔡美,王孔前,麻晓莉.2015—2020年南宁市饮用水11种重金属暴露特征及变化趋势[J].广西医科大学学报,2023,40(8): 1407-1413.
- [5] ZHANG H, REYNOLDS M. Cadmium exposure in living organisms: a short review[J]. The Science of the total environment, 2019, 678: 761-767.
- [6] POPOV ALEKSANDROV A, MIRKOV I, TUCOVIC D, et al. Cadmium and immunologically-mediated homeostasis of anatomical barrier tissues[J]. Toxicology letters, 2021, 337: 38-45.

- [7] 陈敬宜,于淼,张金洋,等.铁死亡参与镉暴露鸡肝损伤的研究[J].畜牧兽医学报,2023,54(2): 787-802.
- [8] 高温婷,王金荣,唐桂芬,等.镉诱导大鼠肝脏氧化损伤模型的建立[J].中国畜牧杂志,2021,57(12): 213-216,222.
- [9] 胡毅龙,赵怡楠,张双丽,等.基于数据挖掘的急性肝损伤动物模型应用分析[J].中国比较医学杂志,2024,34(2): 89-100.
- [10] HE Z Q, SHEN P, FENG L J, et al. Cadmium induces liver dysfunction and ferroptosis through the endoplasmic stress-ferritinophagy axis[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2022, 245: 114123.
- [11] NATURE S, LIN M H, QI Q, et al. Role of autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and liver diseases[J]. Journal of toxicology, 2021, 2021: 9564297.
- [12] 罗通旺,吴亚,王书杰,等.镉致肝损伤机制及硒拮抗镉肝毒性的研究进展[J].畜牧兽医学报,2024,55(4): 1456-1466.
- [13] 赵文,雷淼,张海琳,等.激活Yes相关蛋白(YAP)抑制铁死亡减轻小鼠急性肝损伤[J].细胞与分子免疫学杂志,2023,39(10): 910-916.
- [14] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell research, 2021, 31(2): 107-125.
- [15] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. The Journal of experimental medicine, 2021, 218(6): e20210518.
- [16] ZHANG M, LEI Q, HUANG X B, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and the potential therapeutic targets of ferroptosis signaling pathways for glioblastoma[J]. Frontiers in pharmacology, 2022, 13: 1071897.
- [17] 马明和,刘川川.铁死亡与急性肝损伤研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(12): 1501-1506.
- [18] 王萌,周鸿缘,桑锐,等.玉米赤霉烯酮致肝脏损伤机制研究进展[J].动物医学进展,2021,42(12): 111-115.
- [19] XU Y, LI Y T, LI J X, et al. Ethyl carbamate triggers ferroptosis in liver through inhibiting GSH synthesis and suppressing Nrf2 activation[J]. Redox biology, 2022, 53: 102349.
- [20] LIU J, REN Z X, YANG L, et al. The NSUN5-FTH1/FTL pathway mediates ferroptosis in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Cell death discovery, 2022, 8(1): 99.
- [21] CHEN X, LI J B, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [22] FANG X X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 2019, 116(7): 2672-2680.
- [23] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nature reviews Molecular cell biology, 2021, 22(4): 266-282.
- [24] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell death & disease, 2020, 11(2): 88.
- [25] XIE Y C, KANG R, KLIONSKY D J, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. Autophagy, 2023, 19(10): 2621-2638.

本文引用格式:

殷杞子,唐玉婷,张赛君,等.铁死亡在急性镉诱导小鼠肝损伤中的作用[J].广西医科大学学报,2024,41(12): 1588-1594.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.002

YIN Q Z, TANG Y T, ZHANG S J, et al. Role of ferroptosis in acute cadmium-induced liver injury in mice [J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(12): 1588-1594.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.002