

Research Progress on the Mechanism of N6-methyladenosine and Ferroptosis in Chronic Liver Injury

Mei Yu¹ Zhiqiang Han^{2*}

1. Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, TongLiao, Inner Mongolia, 028000, China

2. Office of the Drug Clinical Trial Institution, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao, Inner Mongolia, 028000, China

Abstract

Chronic liver injury is a widespread liver disease worldwide, with a complex pathogenesis involving multiple cellular signaling pathways and biochemical processes, posing challenges for clinical treatment. Chronic liver injury is related to multiple factors and has a complex pathological mechanism. In the occurrence and development of chronic liver injury, N6-methyladenosine and ferroptosis play key roles. N6-methyladenosine has a profound impact on the physiological functions of hepatocytes by affecting the RNA transcription and translation processes, while ferroptosis is a novel type of cell death involving the interaction between iron ions and lipid peroxidation. Experimental data indicate that N6-methyladenosine not only participates in regulating the injury and regeneration processes of liver cells but also in the ferroptosis process, providing a new perspective for understanding the pathological mechanism of chronic liver injury. In-depth exploration of the interrelationship between ferroptosis and N6-methyladenosine can offer new ideas and targets for the treatment of chronic liver injury.

Keywords

N6-methyladenosine; ferroptosis; chronic liver injury; mechanism research

N6-腺苷酸甲基化与铁死亡在慢性肝损伤中的研究进展

玉梅¹ 韩志强^{2*}

1. 内蒙古民族大学临床医学院, 中国·内蒙古 通辽 028000

2. 内蒙古民族大学附属医院药物临床试验机构办公室, 中国·内蒙古 通辽 028000

摘要

慢性肝损伤是全世界范围内普遍存在的一种肝脏疾病, 有复杂的发病机制, 内容涉及到多种细胞信号通路和生物化学过程, 给临床治疗带来了挑战。慢性肝损伤是多因素参与的复杂病理过程, 在其发生和发展中, N6-腺苷酸甲基化(N6-methyladenosine, m6A)和铁死亡(ferroptosis)通过基因表达和细胞死亡途径, 发挥关键的分子调控作用。m6A通过影响RNA转录和翻译过程, 对肝细胞的生理功能产生深远影响, 而铁死亡则是涉及铁离子与脂质过氧化的相互作用的一种新型的细胞死亡方式。实验数据表明, m6A除参与调节肝细胞的损伤及再生过程外, 同时参与铁死亡过程, 为理解慢性肝损伤的病理机制提供了新的视角。深入探讨铁死亡与m6A的关系, 可为慢性肝损伤的治疗开辟新思路 and 靶点。

关键词

N6-腺苷酸甲基化; 铁死亡; 慢性肝损伤; 机制研究

1 引言

慢性肝损伤是指长期在病毒、酒精、药物或代谢异常

【基金项目】内蒙古自然科学基金(项目编号: 2024LHMS08044); 内蒙古自治区中医药(蒙医药)中青年领军人才培养项目(项目编号: 2022-[RC005])。

【作者简介】玉梅(1989-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古通辽人, 在读硕士, 从事内科学研究。

【通讯作者】韩志强(1980-), 男, 蒙古族, 中国内蒙古赤峰人, 硕士, 主任医师, 研究生导师, 从事蒙药复方制剂药效机制与药效物质基础研究。

等损伤因素作用下, 肝细胞的结构和功能发生持续性损害, 临床表现多样, 可进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 严重影响着患者的生活质量和预后。其常见病因为慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、非酒精性脂肪肝等代谢紊乱性疾病^[1]。慢性肝损伤是导致肝纤维化、肝硬化及肝癌的重要原因之一, 对全球健康构成重大威胁。根据2023年统计数据, 肝病患者的逐年增加, 每年约有200万例死亡, 占全球死亡人数的4%, 已经成为全球健康的主要威胁之一^[2]。慢性肝损伤有乏力、食欲减退、腹胀、黄疸等临床表现, 严重时可能引发肝功能衰竭和肝癌。深入探讨慢性肝损伤的机制与干预措施, 对改善患者预后意义重大。

N6-腺苷酸甲基化(N6-methyladenosine, m6A)广泛存在于真核生物中, 主要作用于信使RNA(mRNA)的重要

的 RNA 修饰形式,对疾病的发生发展和疾病表型均起到十分重要的作用^[3]。m6A 与肝病密切相关。在肝损伤的过程中, RNA 的稳定性和翻译效率通过 m6A 调节,影响肝细胞生物功能和信号转导^[4]。铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞死亡方式,由脂质过氧化物积累引发,其生物学特征包括谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 活性丧失导致的脂质过氧化物修复能力缺失、氧化活性铁的存在,以及含多不饱和脂肪酸的磷脂氧化^[5,6]。铁死亡的机制在慢性肝病中被广泛研究,在酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病、肝纤维化等导致的肝细胞损伤与铁死亡的激活密切相关^[6]。在酒精性肝病中,铁死亡可能通过氧化应激和铁代谢失衡加剧肝细胞损伤;而在肝纤维化阶段,激活肝星状细胞 (HSCs) 的铁死亡可能抑制胶原沉积,从而缓解纤维化进展^[5,7]。研究发现, m6A 通过 YTHDF1 介导的 BECN1 mRNA 稳定性调控自噬,促进肝星状细胞 (HSCs) 中的铁死亡 (ferroptosis),从而在肝纤维化的进程中起到重要作用^[8]。这一发现为慢性肝损伤的治疗策略提供了新的理论依据和潜在干预方向。通过调节 m6A 来影响铁死亡的进程,从而改善肝脏健康。现就 m6A 的调控机制及其在肝细胞损伤中的作用进行探讨,分析铁死亡的机制与 m6A 的相互关系,以期为慢性肝损伤的治疗提供新的理论依据和潜在靶点。

2 慢性肝损伤与 N6-腺苷酸甲基化

2.1 慢性肝损伤

慢性肝损伤是由多种病因(肝脏毒素,如病毒、药物、饮酒以及细菌感染或脂质沉积或自身免疫反应),如病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 等引起的一个复杂的病理过程。逐渐发展为肝纤维化,如果治疗不及时可发展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌 (HCC)^[9]。

肝细胞的凋亡与再生过程的失衡是慢性肝损伤的一个重要特征。肝脏在损伤后具有再生能力,但在持续的损伤刺激,如慢性炎症和氧化应激下,肝细胞凋亡率增加,导致肝细胞功能下降。肝细胞受损后,释放的多种炎症介质、细胞因子,如转化生长因子- β (TGF- β) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 等,在这一过程中起到了关键的调节作用,不仅促进了肝细胞的凋亡,还抑制了肝细胞的再生^[10,11]。如肥大细胞通过直接或间接与其他先天免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞/Kupffer 细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和固有淋巴样细胞)的相互作用,促进肝细胞损伤,导致肝组织进一步炎症及纤维化形成^[12]。

活性氧 (ROS) 的过量产生与清除机制失衡导致氧化应激发生,是慢性肝损伤的重要机制之一。肝细胞的损伤与氧化应激密切相关,氧化应激会导致细胞膜的损伤和细胞凋亡,进而加重肝病的病理过程,持续的氧化应激会直接损伤肝细胞,引起肝细胞的凋亡和坏死,同时促进细胞因子的释

放,进一步加重肝损伤和纤维化^[13]。Nrf2/ARE 信号通路作为重要的内源性抗氧化应激机制,一旦被激活,可以增强细胞对氧化应激的耐受能力,从而减轻肝损伤^[14]。当机体对氧化应激的抵御能力下降时,细胞内 ROS 水平增加,导致 DNA 损伤及细胞凋亡^[15],进一步影响肝脏功能和结构。因此,干预慢性肝损伤的重要策略是控制氧化应激。

2.2 N6-腺苷酸甲基化的概述

N6-腺苷酸甲基化 (N6-methyladenosine, m6A) 广泛存在于真核生物中,主要作用于信使 RNA (mRNA) 的重要的 RNA 修饰形式。给腺苷残基添加一个甲基基团后调控 RNA 稳定性、转运和翻译等生物学功能,具有如调控 RNA 的稳定性、翻译效率和降解等多种生物学功能,在 RNA 的稳定性、剪接、翻译和降解等多种生物过程中至关重要^[16]。m6A 参与基因表达的调控的机制有多种。m6A 调控主要依赖于一组特定的酶,包括甲基转移酶(如 METTL3 和 METTL14)、去甲基化酶(如 FTO 和 ALKBH5)以及结合蛋白(如 YTHDF 家族)^[17]。METTL3 和 METTL14 是主要的甲基转移酶,负责在 RNA 上添加 m6A 修饰,而 FTO 和 ALKBH5 等去甲基化酶则通过去除这些修饰来调节 RNA 的稳定性和功能^[18]。

2.3 m6A 在肝损伤中的作用

肝纤维化是慢性肝损伤的重要病理阶段。研究发现,在肝纤维化小鼠模型中,存在甲基化差异,这些差异甲基化基因富集于内质网应激、TGF- β 信号通路等与纤维化相关的通路。例如,WTAP (甲基转移酶复合体组分) 表达下调可能通过促进肝星状细胞 (HSC) 活化驱动纤维化^[19]。

m6A 通过调控肝细胞中关键基因的表达,来影响肝功能。m6A 与肝细胞的应激反应密切相关, m6A 可以调节肝细胞对药物诱导的损伤反应,影响肝细胞的存活和死亡^[20]。如 METTL3 作为主要的 m6A 甲基转移酶,能够通过增加特定 mRNA 的 m6A,促进翻译,并增强肝细胞生物活性^[21]。METTL3 过表达可以促进肝细胞增殖, METTL3 过表达可以促进肝细胞增殖,而脂肪量和肥胖相关基因 (FTO) 上调则可能导致肝细胞的凋亡^[8]。因此研究肝脏疾病时应关注 m6A 的变化及其潜在的治疗靶点。

ALKBH5 为 m6A 去甲基化酶,可能通过调控 TGF- β 等在肝纤维化中表达异常,促纤维化通路影响疾病进展^[19]。同时, ALKBH5 在肝缺血再灌注损伤中通过 YTHDF1-YAP 轴促进肝细胞修复^[22]。提示在慢性肝损伤中存在潜在作用。m6A 结合蛋白(如 YTHDF1 和 YTHDF2)通过识别 m6A 修饰的 mRNA 调控其稳定性或翻译效率。在肝纤维化中, YTHDF1 表达异常可能与促纤维化基因(如胶原蛋白相关 mRNA)的翻译调控相关^[19]。YTHDF2 通过降解促炎或促纤维化 mRNA 参与肝病进展^[23]。肝纤维化等慢性损伤常伴随免疫细胞浸润。研究显示, m6A 调控因子(如 FTO、METTL3)的表达变化与巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞

浸润水平相关,可能通过调节免疫应答影响慢性肝损伤的进程^[24]。因此,m6A通过调控肝细胞凋亡和肝纤维化的进展,对控制慢性肝损伤具有重要的生物学意义,调控m6A或为治疗慢性肝损伤提供新思路、新策略。

3 慢性肝损伤与铁死亡

3.1 铁死亡的概述

铁死亡(ferroptosis)主要涉及铁代谢失调、脂质过氧化、细胞膜氧化损伤等机制,是一种新型的铁依赖性细胞的死亡形式。铁死亡的特点是细胞膜破裂和细胞内铁积累,导致细胞功能丧失,最终死亡。铁死亡的核心特征包括铁代谢异常、谷胱甘肽(GSH)耗竭以及脂质过氧化物(LPO)的累积^[25]。铁死亡的形态和生化特征与传统的如凋亡、坏死和自噬等细胞死亡机制明显不同^[26]。在肝损伤的病理过程中,铁过量积累导致细胞内活性氧(ROS)产生,进而诱导细胞膜的氧化损伤,促进铁死亡的发生^[27]。铁通过与细胞膜磷脂中的多不饱和脂肪酸(PUFAs)反应,引发了一系列脂质过氧化反应,最终导致细胞死亡^[28,29]。脂质过氧化的调控主要依赖于长链脂酰辅酶A合成酶4(ACSL4)和谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的活性平衡,ACSL4促进含多不饱和脂肪酸(PUFA)的脂质合成,增加脂质过氧化敏感性^[30,31],而GPX4通过GSH依赖的还原作用清除脂质过氧化物,抑制铁死亡^[32,33]。研究显示,PKC β II-ACSL4正反馈轴是脂质过氧化放大的关键机制。PKC β II能够感知初始脂质过氧化物并磷酸化激活ACSL4,进一步促进PUFA脂质合成和LPO积累,最终导致铁死亡^[30]。

谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、系统XC-和铁代谢相关蛋白等是铁死亡的关键调控因子,在铁死亡的过程中非常重要^[34]。谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)作为重要的抗氧化酶,可将有害的氧化产物还原为无毒的脂醇,减轻细胞的氧化损伤。当脂质过氧化物过量积累时,GPX4消耗增加,进而诱导铁死亡的发生^[34,35]。此外,常用如丙二醛(MDA)和铁离子(Fe²⁺)等铁死亡生物标志物水平,来评估细胞是否经历了铁死亡^[36,37]。

3.2 铁死亡在慢性肝损伤中的作用

铁死亡(ferroptosis)作为一种新型的细胞死亡机制,在慢性肝损伤中的作用越来越受到重视。铁死亡主要涉及铁离子代谢的异常、脂质过氧化物的积累以及抗氧化防御系统的减弱,这些因素对肝细胞的功能产生了显著影响。铁死亡的发生与肝细胞的功能损害密切相关,尤其是在慢性肝损伤的情况下,肝星状细胞(HSCs)的异常活化会导致细胞外基质的生成与降解失衡,从而进一步加重肝纤维化的发生^[38]。肝纤维化的核心机制是肝星状细胞(HSCs)的活化及细胞外基质(ECM)的过度沉积,而诱导HSCs铁死亡可抑制其活化,成为治疗肝纤维化的潜在靶点^[39,40]。

近年来,关于铁死亡在慢性肝损伤中的作用的临床研

究逐渐增多。研究发现Maf bZIP转录因子G(MafG)在人和小鼠肝纤维化中上调,机制考虑为MafG敲除增加了HSCs的铁死亡,而MafG过表达赋予了HSCs对铁死亡的耐药性;MafG通过与MYH9结合转录激活铁死亡抑制因子脂质运载蛋白2(LCN2),增强HSCs对铁死亡的抵抗,促进纤维化;敲低MafG可诱导HSCs铁死亡并减轻小鼠肝纤维化^[40]。肝损伤诱导的肝星状细胞(HSC)激活是肝纤维化进展的关键步骤。芳烃受体(AHR)是一种配体激活的转录因子,在肝脏中高度表达;研究表明,AHR通过选择性诱导mHSC铁死亡而不引起肝细胞铁死亡来缓解小鼠的肝纤维化,并表明AHR是治疗肝纤维化的潜在靶点^[41]。最近的研究阐明了多种非编码RNA(ncRNA),包括microRNA、长链非编码RNA和环状RNA,参与铁死亡途径,从而调节包括肝纤维化在内的各种疾病的进展^[42]。近年来,铁死亡和铁死亡相关ncRNAs在肝纤维化中的作用引起了越来越多的学术关注。多种ncRNA(如miRNA、lncRNA、circRNA)通过调控铁死亡相关基因(如GPX4、ACSL4)影响HSCs存活,例如lncRNA TUG1通过上调PDK4介导的糖酵解抑制HSCs铁死亡,促进纤维化进展^[42,43]。铁死亡在肝纤维化中具有双重作用:一方面,诱导HSCs铁死亡可抑制其活化和ECM沉积;另一方面,保护肝细胞免受铁死亡损伤可减少慢性肝损伤。靶向铁死亡调控通路(如MafG、DHHC12、AHR)或联合ncRNA干预,为肝纤维化治疗提供了新方向^[39,41,42]。

4 N6-腺苷酸甲基化与铁死亡在慢性肝损伤中的作用

N6腺苷酸甲基化(N6-methyladenosine, m6A)作为一种重要的RNA后转录修饰,在多种生物过程中发挥着关键作用。近年来的研究表明,m6A修饰在铁死亡(ferroptosis)中也扮演着重要的调控角色。m6A修饰通过调节与铁死亡相关的基因表达,影响细胞对铁死亡的敏感性。

在肝脏缺血再灌注(I/R)损伤中,干扰素- α (IFN- α)可上调DEXH-box解旋酶58(DHX58)的表达。DHX58通过其RNA结合活性,直接结合谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的mRNA,并招募m6A结合蛋白YT521-B同源结构域蛋白2(YTHDC2),以m6A依赖的方式促进Gpx4 mRNA的翻译,从而增强GPX4蛋白水平,抑制肝细胞铁死亡^[44]。研究表明,在老年肝脏中FTO表达下调,导致铁死亡关键促进因子ACSL4和TFRC的mRNA稳定性增加,从而加剧铁死亡。FTO过表达可通过m6A去甲基化作用降低ACSL4和TFRC的mRNA稳定性,抑制铁死亡,并改善老年肝脏缺血再灌注损伤^[45]。在糖尿病诱导的肝损伤中,转录因子ZHX2通过结合YTHDF2启动子抑制其转录,而YTHDF2可通过识别m6A修饰的ZHX2 mRNA促进其降解。ZHX2的减少导致YTHDF2介导的GPX4和SLC7A11(铁死亡抑制蛋白)

降解增加,从而加剧铁死亡。ZHX2 过表达可逆转这一过程,减轻糖尿病相关肝损伤^[46]。在肝纤维化模型中,YTHDF2 通过识别 ACSL4 mRNA 的 m6A 修饰促进其翻译,增加 ACSL4 蛋白表达,进而升高活性氧(ROS)和铁离子水平,加剧肝星状细胞铁死亡及纤维化进程,抑制 YTHDF2 可减少 ACSL4 表达并缓解纤维化^[47]。

这些研究揭示了 m6A 修饰通过调控铁死亡关键基因(如 GPX4、ACSL4、TFRC)的表达或稳定性,在多种肝损伤类型中发挥重要作用,为靶向 m6A 相关蛋白(如 DHX58、FTO、YTHDF2)的治疗策略提供了理论依据。

5 结论与展望

m6A 与铁死亡的相互作用成为研究慢性肝损伤的重要关注点。这一领域的研究进展展示了 m6A 在调控基因表达、细胞调控以及氧化应激反应中的关键作用,而铁死亡作为一种程序性细胞死亡方式,近年来被认为与多种肝脏疾病的发生和发展密切相关。通过对已知文献的归纳与分析,m6A 与铁死亡之间存在复杂的相互作用,可能通过调节炎症反应和纤维化进程,进一步影响慢性肝损伤的病理进展。但具体机制尚不明确,未来的研究应着重于深入探讨 m6A 与铁死亡在细胞内信号传导链路中的具体机制。不仅有助于揭示肝脏疾病的发病机制,还可能为临床提供新的生物标志物和治疗靶点。综上所述,m6A 与铁死亡在慢性肝损伤中的相互作用为我们提供了一个多维度的研究视角。

参考文献

- [1] Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2024,36(7):1439-1455.
- [2] Devarbhavi H, Asrani S K, Arab J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*, 2023,79(2):516-537.
- [3] Ming X, Chen S, Li H, et al. m6A RNA Methylation and Implications for Hepatic Lipid Metabolism[J]. *DNA Cell Biol*, 2024,43(6):271-278.
- [4] 胡杨, 郭志国. m6A 修饰在肝癌中的调控作用研究进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2023,28(12):1583-1587.
- [5] Zhu L, Luo S, Zhu Y, et al. The Emerging Role of Ferroptosis in Various Chronic Liver Diseases: Opportunity or Challenge[J]. *J Inflamm Res*, 2023,16:381-389.
- [6] 李欣, 陶亮, 钟美娟, 等. 铁死亡参与肝病研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2024,53(06):747-755.
- [7] Du K, Oh S H, Dutta R K, et al. Inhibiting xCT/SLC7A11 induces ferroptosis of myofibroblastic hepatic stellate cells but exacerbates chronic liver injury[J]. *Liver Int*, 2021,41(9):2214-2227.
- [8] Shen M, Li Y, Wang Y, et al. N(6)-methyladenosine modification regulates ferroptosis through autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Redox Biol*, 2021,47:102151.
- [9] Xiao J, Wang F, Wong N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective[J]. *J Hepatol*, 2019,71(1):212-221.
- [10] Ramadan H K, Badr G, Ramadan N K, et al. Enhanced immune responses, PI3K/AKT and JAK/STAT signaling pathways following hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral therapy among Egyptian patients: a case control study[J]. *Pathog Dis*, 2021,79(3).
- [11] 杨星, 王振, 李淑娣, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中药活性成分抗肝纤维化的研究现状[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023,29(13):230-240.
- [12] Bernard J K, Marakovits C, Smith L G, et al. Mast Cell and Innate Immune Cell Communication in Cholestatic Liver Disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2023,43(2):226-233.
- [13] Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, et al. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(9).
- [14] 刘玲玲, 张鲁宁, 姜胜男, 等. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路探讨丹皮酚改善酒精性肝、脑损伤小鼠氧化应激损伤与炎症的作用机制[J]. *安徽中医药大学学报*, 2024,43(02):73-80.
- [15] 梁新妹, 王云平, 李丹, 等. Keap1-Nrf2 信号通路在机体氧化应激损伤防护中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2022,19(35):40-44.
- [16] Liu C, Cao J, Zhang H, et al. Evolutionary History of RNA Modifications at N6-Adenosine Originating from the R-M System in Eukaryotes and Prokaryotes[J]. *Biology (Basel)*, 2022,11(2).
- [17] Yang Y, Hsu P J, Chen Y S, et al. Dynamic transcriptomic m(6)A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism[J]. *Cell Res*, 2018,28(6):616-624.
- [18] 罗泰, 黄琼广, 陆战, 等. m6A 修饰在肝细胞癌发生发展中的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2023,15(04):449-455.
- [19] Fan C, Ma Y, Chen S, et al. Comprehensive Analysis of the Transcriptome-Wide m6A Methylation Modification Difference in Liver Fibrosis Mice by High-Throughput m6A Sequencing[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:767051.
- [20] Wang S, Gao S, Ye W, et al. The emerging importance role of m6A modification in liver disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023,162:114669.
- [21] Liu C, Li X, Gao M, et al. Downregulation of hepatic METTL3 contributes to APAP-induced liver injury in mice[J]. *JHEP Rep*, 2023,5(8):100766.
- [22] Wang P, Xiang M, Zhu L, et al. ALKBH5 Protects Against Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating YTHDF1-Mediated YAP Expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(21).
- [23] Sun L, Chen X, Zhu S, et al. Decoding m(6)A mRNA methylation by reader proteins in liver diseases[J]. *Genes Dis*, 2024,11(2):711-726.
- [24] Zhang Y, Qi C, Guo Y, et al. Key m(6)A regulators mediated methylation modification pattern and immune infiltration

- characterization in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *BMC Med Genomics*, 2023,16(1):314.
- [25] Lv Y, Wu M, Wang Z, et al. Ferroptosis: From regulation of lipid peroxidation to the treatment of diseases[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023,39(3):827-851.
- [26] Zhang L, Luo Y L, Xiang Y, et al. Ferroptosis inhibitors: past, present and future[J]. *Front Pharmacol*, 2024,15:1407335.
- [27] Park E, Chung S W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(11):822.
- [28] Pan Q, Luo Y, Xia Q, et al. Ferroptosis and Liver Fibrosis[J]. *Int J Med Sci*, 2021,18(15):3361-3366.
- [29] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016,113(34):E4966-E4975.
- [30] Zhang H L, Hu B X, Li Z L, et al. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022,24(1):88-98.
- [31] Huang Q, Ru Y, Luo Y, et al. Identification of a targeted ACSL4 inhibitor to treat ferroptosis-related diseases[J]. *Sci Adv*, 2024,10(13):k1200.
- [32] Zhang X D, Liu Z Y, Wang M S, et al. Mechanisms and regulations of ferroptosis[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1269451.
- [33] Liu L, Lian N, Shi L, et al. Ferroptosis: Mechanism and connections with cutaneous diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:1079548.
- [34] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021,22(4):266-282.
- [35] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,152:175-185.
- [36] Zeng L, Liu X, Geng C, et al. Ferroptosis in cancer (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2024,28(1):304.
- [37] Dong B, Jiang Y, Shi B, et al. Selenomethionine alleviates decabromodiphenyl ether-induced oxidative stress and ferroptosis via the NRF2/GPX4 pathway in the chicken brain[J]. *J Hazard Mater*, 2024,465:133307.
- [38] 郑兰兰, 郭才, 何燕芳, 等. 铁死亡在中药治疗肝纤维化中的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023,29(23):235-244.
- [39] Li L, Zhu Z. Pharmacological modulation of ferroptosis as a therapeutic target for liver fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:1071844.
- [40] Deng Y, Lu L, Zhu D, et al. MafG/MYH9-LCN2 axis promotes liver fibrosis through inhibiting ferroptosis of hepatic stellate cells[J]. *Cell Death Differ*, 2024,31(9):1127-1139.
- [41] Liu S. Aryl Hydrocarbon Receptor Alleviates Hepatic Fibrosis by Inducing Hepatic Stellate Cell Ferroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2024,28(23):e70278.
- [42] Zhang G, Wu K, Jiang X, et al. The role of ferroptosis-related non-coding RNA in liver fibrosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024,12:1517401.
- [43] Zhang X, Zhao L, Ying K, et al. TUG1 protects against ferroptosis of hepatic stellate cells by upregulating PDK4-mediated glycolysis[J]. *Chem Biol Interact*, 2023,383:110673.
- [44] Jia K W, Yao R Q, Fan Y W, et al. Interferon- α stimulates DExH-box helicase 58 to prevent hepatocyte ferroptosis[J]. *Mil Med Res*, 2024,11(1):22.
- [45] Li R, Yan X, Xiao C, et al. FTO deficiency in older livers exacerbates ferroptosis during ischaemia/reperfusion injury by upregulating ACSL4 and TFRC[J]. *Nat Commun*, 2024,15(1):4760.
- [46] Meng W, Li L. ZHX2 inhibits diabetes-induced liver injury and ferroptosis by epigenetic silence of YTHDF2[J]. *Nutr Diabetes*, 2025,15(1):6.
- [47] Liu W, He Y, Chen K, et al. YTHDF2 influences hepatic fibrosis by regulating ferroptosis in hepatic stellate cells by mediating the expression of ACSL4 in an m (6)A-dependent manner[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024,57(4):521-528.