

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.001

糖尿病专题

# 铁死亡相关指标与 2 型糖尿病代谢相关脂肪性肝病的相关性分析

石丽敏 张子琪 赵婷 李敏 孙剑



基金项目: 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0600)

作者单位: 014040 内蒙古包头 内蒙古科技大学包头医学院研究生院(石丽敏、张子琪、赵婷); 014030 内蒙古包头 内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院内分泌科(李敏、孙剑)

通信作者: 孙剑 E-mail: 420324803@qq.com

**【摘要】** 目的 探讨铁死亡相关指标与 2 型糖尿病(T2DM)代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的相关性。方法 选取 2023 年 1 月—2024 年 4 月于包头医学院第二附属医院内分泌科收治的 T2DM 患者 167 例 根据腹部超声结果分为 T2DM 组 44 例和 T2DM-MAFLD 组 123 例 根据脂肪肝指数(FLI)将 T2DM-MAFLD 患者分为低风险亚组 37 例(FLI<30)、中风险亚组 46 例(FLI 30~<60)、高风险亚组 40 例(FLI≥60)。采用酶联免疫吸附试验检测铁死亡相关指标[铁蛋白(FE)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、活性氧(ROS)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平;采用 Pearson 及 Spearman 相关性分析铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 MAFLD 的影响因素。结果 血清 FE、ROS、ACSL4 水平比较,T2DM 组<低风险亚组<中风险亚组<高风险亚组( $F/P=112.240/<0.001,42.118/<0.001,22.607/<0.001$ ),血清 GPX4、GSH、SOD 水平比较,T2DM 组>低风险亚组>中风险亚组>高风险亚组( $F/P=40.784/<0.001,11.040/<0.001,17.371/<0.001$ );BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、GGT、HOMA-IR 水平比较,T2DM 组<低风险亚组<中风险亚组<高风险亚组( $F/H/P=5.904/0.001,25.409/<0.001,26.011/<0.001,16.694/<0.001,6.633/<0.001,91.146/<0.001,44.600/<0.001$ ),LDL-C 水平比较,T2DM 组<低风险亚组<中风险亚组( $F/P=7.215/<0.001$ ),HDL-C 水平比较,T2DM 组>低风险亚组>中风险亚组>高风险亚组( $F/P=6.894/<0.001$ );铁死亡相关指标 FE、GPX4、ROS、ACSL4、GSH、SOD 与 T2DM-MAFLD 患者临床指标 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、HDL-C、CPS、HOMA-IR、GGT 均存在相关性( $P<0.05$ ),但与 LDL-C、FINS 无明显相关性( $P>0.05$ );BMI 高、FE 高、ROS 高、ACSL4 高、FPG 高、HbA<sub>1c</sub> 高、TG 高、GGT 高、HOMA-IR 高是 T2DM 患者发生 MAFLD 的独立危险因素[OR(95%CI)=1.182(1.003~1.392)、1.044(1.009~1.080)、1.552(1.512~1.592)、1.008(1.002~1.014)、1.879(1.051~3.360)、1.760(1.114~2.782)、1.209(1.007~1.453)、1.072(1.025~1.121)、1.482(1.152~1.906)] ,GPX4 高是独立保护因素[OR(95%CI)=0.951(0.912~0.993)]。结论 铁死亡与 2 型糖尿病代谢相关脂肪性肝病有相关性。

**【关键词】** 代谢相关脂肪性肝病; 2 型糖尿病; 铁死亡; 脂肪肝指数; 相关性**【中图分类号】** R575.5; R587.1**【文献标识码】** A

**Correlation analysis between ferroptosis-related indicators and metabolic-associated fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus** Shi Limin\*, Zhang Ziqi, Zhao Ting, Li Min, Sun Jian.\* Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Baotou 014040, China

Funding program: Science and Technology Project of the Public Hospital Scientific Research Joint Fund of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences (2024GLLH0600)

Corresponding author: Sun Jian, E-mail: 420324803@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between ferroptosis-related indicators and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 167 T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology of the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College from January 2023 to April 2024 were selected. Based on abdominal ultrasound results, they were divided into a T2DM group (44 cases) and a T2DM-MAFLD group (123 cases). According to the fatty liver index (FLI), T2DM-MAFLD patients were further divided into a low-risk subgroup (37 cases, FLI < 30), a medium-risk subgroup (46 cases, 30 ≤ FLI < 60), and a high-risk subgroup (40 cases, FLI ≥

60). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of ferroptosis-related indicators including ferritin (FE), glutathione peroxidase 4 (GPX4), reactive oxygen species (ROS), acyl-CoA synthase long-chain family member 4 (ACSL4), glutathione (GSH), and superoxide dismutase (SOD). Pearson and Spearman correlation analyses were used to investigate the correlation between ferroptosis-related indicators and clinical parameters in T2DM-MAFLD patients. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify influencing factors for MAFLD in T2DM patients. **Results** Serum levels of FE, ROS, and ACSL4 showed an increasing trend: T2DM group < low-risk subgroup < medium-risk subgroup < high-risk subgroup ( $F/P = 112.240 / < 0.001, 42.118 / < 0.001, 22.607 / < 0.001$ ). Serum levels of GPX4, GSH, and SOD showed a decreasing trend: T2DM group > low-risk subgroup > medium-risk subgroup > high-risk subgroup ( $F/P = 40.784 / < 0.001, 11.040 / < 0.001, 17.371 / < 0.001$ ). BMI, FPG, HbA<sub>1c</sub>, TG, TC, GGT, and HOMA-IR levels showed an increasing trend: T2DM group < low-risk subgroup < medium-risk subgroup < high-risk subgroup ( $F/H/P = 5.904 / 0.001, 25.409 / < 0.001, 26.011 / < 0.001, 16.694 / < 0.001, 6.633 / < 0.001, 91.146 / < 0.001, 44.600 / < 0.001$ ). LDL-C levels showed: T2DM group < low-risk subgroup < medium-risk subgroup ( $F/P = 7.215 / < 0.001$ ). HDL-C levels showed: T2DM group > low-risk subgroup > medium-risk subgroup > high-risk subgroup ( $F/P = 6.894 / < 0.001$ ). Ferroptosis-related indicators FE, ROS, and ACSL4 were positively correlated with clinical indicators BMI, FPG, HbA<sub>1c</sub>, TG, TC, CPS, HOMA-IR, and GGT in T2DM-MAFLD patients (all  $P < 0.05$ ). FE and ROS were negatively correlated with HDL-C ( $r/P = -0.255 / 0.001, -0.160 / 0.039$ ). GPX4, GSH, and SOD were negatively correlated with BMI, FPG, HbA<sub>1c</sub>, TG, TC, CPS, HOMA-IR, and GGT (all  $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that high BMI, high FE, high ROS, high ACSL4, high FPG, high HbA<sub>1c</sub>, high TG, high GGT, and high HOMA-IR were independent risk factors for MAFLD in T2DM patients [OR (95%CI) = 1.182 (1.003–1.392), 1.044 (1.009–1.080), 1.552 (1.512–1.592), 1.008 (1.002–1.014), 1.879 (1.051–3.360), 1.760 (1.114–2.782), 1.209 (1.007–1.453), 1.072 (1.025–1.121), 1.482 (1.152–1.906)], while high GPX4 was an independent protective factor [OR (95%CI) = 0.951 (0.912–0.993)]. **Conclusion** Ferroptosis is associated with the progression of metabolic-associated fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus.

**【Key words】** Metabolic-associated fatty liver disease; Type 2 diabetes; Ferroptosis; Fatty liver index; Correlation

根据国际糖尿病联合会最新报道,2045 年全球预计有 7.832 亿人患有糖尿病,而中国将达到 1.744 亿<sup>[1]</sup>。代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease,MAFLD)是一种慢性肝脏疾病,其通常发病于糖尿病或肥胖患者,据统计,MAFLD 在 2 型糖尿病(T2DM)患者中的发病率是普通人的 3 倍<sup>[2]</sup>。脂肪肝指数(fatty liver index,FLI)能够反映肝脏脂肪沉积情况,对于脂肪肝有较好的预测价值,该指标也可替代超声检查诊断肝脂肪变性的程度<sup>[3-4]</sup>。铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡新形式,典型病理特征为细胞内脂质过氧化产物异常蓄积,主要涉及谷胱甘肽系统代谢受损、脂质过氧化、线粒体功能衰竭等机制<sup>[5-6]</sup>。研究表明,在糖尿病及其并发症的疾病进展中,铁死亡发挥着关键作用<sup>[7-9]</sup>。本研究拟通过对铁死亡相关指标测定,初步探索其与 T2DM-MAFLD 的相关性,为该病的诊治提供新思路,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1 月—2024 年 4 月于包头医学院第二附属医院内分泌科收治的 T2DM 患者 167 例为研究对象,根据《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》<sup>[10]</sup>分为 T2DM 组( $n = 44$ )和 T2DM-MAFLD 组( $n = 123$ )。T2DM 组:男 21 例,女 23 例,年龄( $61.66 \pm 13.70$ )岁,体质指数(BMI)

( $23.79 \pm 2.37$ ) kg/m<sup>2</sup>;T2DM-MAFLD 组:男 70 例,女 53 例,年龄( $59.54 \pm 13.29$ )岁,BMI( $25.31 \pm 2.77$ ) kg/m<sup>2</sup>。2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义( $t/P = 1.281 / 0.734, 2.961 / 0.398$ ),BMI 比较差异有统计学意义( $t/P = 3.225 / 0.002$ )。本研究已获得医院伦理委员会批准(2023 年科伦审第 ZX-073),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 18~75 岁;②符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[11]</sup>中 T2DM 的诊断标准。(2) 排除标准:①1 型或其他特殊类型的糖尿病;②大量饮酒史、药物性肝病、病毒性肝炎、肝豆状核变性、酒精性肝病、胆道蛔虫、肝硬化等;③合并严重心、脑、肾、肺及血液系统疾病;④贫血患者,近 3 个月内服用铁剂或进行去铁治疗者;⑤因肿瘤、炎症反应、感染等影响血清铁代谢相关指标。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 铁死亡相关指标检测:在清晨空腹状态下抽取患者肘静脉血 2 ml,离心留取血清置于 -80℃ 冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验检测铁蛋白(FE)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、活性氧(ROS)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.3.2 T2DM-MAFLD 相关指标检测: 取上述静脉血, 采用 AU-2700 自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇LDL-C)、谷氨酰氨基转移酶(GGT)、空腹胰岛素(FINS)、空腹C肽(CPS)水平。

1.3.3 FLI 计算及分组: BMI = 体质量(kg) / 身高(m)<sup>2</sup>, 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG(mmol/L) × FINS(mU/L) / 22.5 (采用稳态模型评估), FLI =  $[ e^{0.093 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745} ] / [ 1 + e^{0.093 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745} ] \times 100$ 。将 T2DM-MAFLD 患者分为低风险亚组 37 例(FLI < 30)、中风险亚组 46 例(FLI 30 ~ < 60)、高风险亚组 40 例(FLI ≥ 60)<sup>[12]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用 ANOVA 分析, 进一步两两比较行 *S-N-K* 检验; 偏

态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验分析, 进一步两两比较行 Mann-Whitney *U* 检验; 采用 Pearson 及 Spearman 相关性分析铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 MAFLD 的影响因素。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 铁死亡相关指标比较 血清 FE、ROS、ACSL4 水平比较, T2DM 组 < 低风险亚组 < 中风险亚组 < 高风险亚组; 血清 GPX4、GSH、SOD 水平比较, T2DM 组 > 低风险亚组 > 中风险亚组 > 高风险亚组 (*P* < 0.01), 见表 1。

2.2 各组 T2DM-MAFLD 相关临床指标比较 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、GGT、HOMA-IR 水平比较, T2DM 组 < 低风险亚组 < 中风险亚组 < 高风险亚组 (*P* < 0.01); LDL-C 水平比较, T2DM 组 < 低风险亚组 < 中风险亚组 (*P* < 0.01), 高风险亚组升高不明显 (*P* > 0.05); HDL-C 水平比较, T2DM 组 > 低风险亚组 > 中风险亚组 > 高风险亚组 (*P* < 0.01), 见表 2。

表 1 T2DM 组及 T2DM-MAFLD 各亚组铁死亡相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of ferroptosis-related indexes in T2DM group and T2DM-MAFLD subgroups

组别	例数	FE(μg/L)	GPX4(ng/L)	ROS(μg/L)	ACSL4(ng/L)	GSH(ng/L)	SOD(ng/L)
T2DM 组	44	150.05±16.39	663.79±35.70	10.72±0.88	514.97±388.54	60.46±25.63	117.10±35.70
T2DM-MAFLD 组	123						
低风险亚组	37	168.57±24.39 <sup>a</sup>	630.66±63.40 <sup>a</sup>	12.24±1.27 <sup>a</sup>	868.65±408.58 <sup>a</sup>	45.41±21.87 <sup>a</sup>	91.18±19.63 <sup>a</sup>
中风险亚组	46	213.63±28.96 <sup>ab</sup>	572.67±60.52 <sup>ab</sup>	13.98±1.29 <sup>ab</sup>	1 030.71±448.80 <sup>a</sup>	40.17±25.64 <sup>a</sup>	86.36±17.08 <sup>a</sup>
高风险亚组	40	236.87±25.79 <sup>abc</sup>	547.18±53.66 <sup>abc</sup>	15.55±3.74 <sup>abc</sup>	1 267.28±479.30 <sup>abc</sup>	30.76±23.58 <sup>ab</sup>	76.15±32.17 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		112.240	40.784	42.118	22.607	11.040	17.371
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 T2DM 组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与低风险亚组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05; 与中风险亚组比较, <sup>c</sup>*P* < 0.05。

表 2 T2DM 组及 T2DM-MAFLD 各亚组 T2DM-MAFLD 相关临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of T2DM-MAFLD-related indexes in T2DM group and T2DM-MAFLD subgroups

项目	T2DM 组( <i>n</i> = 44)	T2DM-MAFLD 组			<i>F/H</i> 值	<i>P</i> 值
		低风险亚组( <i>n</i> = 37)	中风险亚组( <i>n</i> = 46)	高风险亚组( <i>n</i> = 40)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.79±2.37	24.36±2.78	25.60±2.04 <sup>ab</sup>	25.84±3.28 <sup>ab</sup>	5.904	0.001
FPG(mmol/L)	6.78±1.52	8.52±2.05 <sup>a</sup>	11.35±4.32 <sup>ab</sup>	13.32±5.51 <sup>abc</sup>	25.409	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.72±1.17	8.71±1.41 <sup>a</sup>	10.03±1.72 <sup>ab</sup>	10.49±2.03 <sup>ab</sup>	26.011	<0.001
TG(mmol/L)	1.14±0.33	1.71±0.86 <sup>a</sup>	2.13±1.06 <sup>a</sup>	3.41±2.73 <sup>abc</sup>	16.694	<0.001
TC(mmol/L)	4.18±1.25	4.28±1.15	4.95±1.32 <sup>ab</sup>	5.10±1.24 <sup>ab</sup>	6.633	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.43±0.65	1.13±0.27 <sup>a</sup>	1.08±0.27 <sup>a</sup>	1.05±0.43 <sup>a</sup>	6.894	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.42±0.86	2.56±0.91	3.36±1.09 <sup>ab</sup>	2.77±1.21 <sup>a</sup>	7.215	<0.001
GGT(U/L)*	17.00(15.80, 26.00)	23.00(18.00, 30.00)	57.00(39.25, 63.00) <sup>ab</sup>	74.50(46.00, 98.00) <sup>ab</sup>	91.146	<0.001
FINS(mU/L)*	11.15(6.68, 25.93)	12.75(7.40, 27.36)	13.85(8.26, 19.97)	15.56(11.55, 19.29)	0.860	0.835
CPS(μg/L)*	0.86(0.57, 2.47)	1.29(1.05, 2.68)	1.68(1.07, 2.01)	2.25(1.39, 2.65)	2.086	0.104
HOMA-IR*	2.92(2.52, 5.46)	5.34(3.64, 6.72) <sup>a</sup>	5.85(3.92, 8.48) <sup>a</sup>	6.72(6.18, 8.44) <sup>ab</sup>	44.600	<0.001

注: \* 为  $M(Q_1, Q_3)$ 。与 T2DM 组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与低风险亚组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05; 与中风险亚组比较, <sup>c</sup>*P* < 0.05。

2.3 铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性分析 采用 Pearson 相关分析正态分布的计量资料,采用 Spearman 相关分析计数资料与非正态分布的计量资料。铁死亡相关指标 FE、ROS、ACSL4 分别与 T2DM-MAFLD 患者临床指标 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、CPS、HOMA-IR、GGT 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关( $P < 0.05$ );铁死亡相关指标 GPX4、GSH、SOD 分别与 T2DM-MAFLD 患者临床指标 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、CPS、HOMA-IR、GGT 呈负相关( $P < 0.05$ );铁死亡相关指标与 LDL-C、FINS 无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 MAFLD 的影响因素 以 T2DM 患者发生 MAFLD 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$ 项目为自变量(连续变量,原值代入)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: BMI 高、FE 高、ROS 高、ACSL4 高、FPG 高、HbA<sub>1c</sub>高、TG 高、GGT 高、HOMA-IR 高是 T2DM 患者发生 MAFLD 的独立危险因素,GPX4 高是独立保护因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

### 3 讨论

目前 MAFLD 已被公认为是全球流行率最高的肝脏疾病,同时也是 T2DM 患者最常见的慢性并发症之一。MAFLD 的发病机制较为复杂,主要与胰岛素抵抗和遗传易感性相关,与 T2DM 联系密切,两者相互作用促进其发生发展。T2DM 患者的慢性高血糖状态可通过多重机制引发肝脏损害:一方面通过激活氧化应激反应,另一方面通过诱发内质网应激,这些病理过程不仅会损害胰岛  $\beta$  细胞功能,还会加重外周组织胰岛素抵抗,最终导致肝细胞出现脂肪沉积或病理性坏死<sup>[13]</sup>。本研究发现,T2DM-MAFLD 肝脂肪变性高风险亚组患

表 4 T2DM 患者发生 MAFLD 的多因素 Logistic 回归分析  
Tab.4 Risk multivariate Logistic regression analysis affecting the occurrence of T2DM-MAFLD

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
BMI 高	0.167	0.057	7.162	0.046	1.182	1.003~1.392
FE 高	0.043	0.012	17.140	0.012	1.044	1.009~1.080
GPX4 高	-0.050	0.020	9.166	0.022	0.951	0.912~0.993
ROS 高	0.106	0.044	7.745	0.007	1.552	1.512~1.592
ACSL4 高	0.008	0.003	8.391	0.006	1.008	1.002~1.014
GSH 低	0.018	0.025	0.497	0.507	1.019	0.965~1.075
SOD 高	-0.135	0.056	6.643	0.322	0.874	0.670~1.141
FPG 高	0.631	0.297	4.522	0.033	1.879	1.051~3.360
HbA <sub>1c</sub> 高	0.565	0.193	8.913	0.015	1.760	1.114~2.782
TG 高	0.190	0.038	5.924	0.042	1.209	1.007~1.453
TC 高	0.086	0.026	8.264	0.546	1.090	0.824~1.442
HDL-C 低	0.056	0.018	5.873	0.872	1.060	0.520~2.205
LDL-C 高	0.059	0.021	6.248	0.714	1.062	0.768~1.456
GGT 高	0.070	0.023	9.208	0.002	1.072	1.025~1.121
HOMA-IR 高	0.393	0.151	4.855	0.009	1.482	1.152~1.906

者的 BMI、FPG、HOMA-IR 显著升高,提示脂肪蓄积、胰岛素抵抗及糖脂代谢异常增加单纯 T2DM 人群患 MAFLD 的风险。Zhang 等<sup>[14]</sup>的研究表明,FPG 水平升高是 MAFLD 发生的重要危险因素,这一关联在非肥胖人群中尤为显著,本研究结果与之基本一致。因此,对 T2DM 患者进行健康宣教,使其将体质量、血糖、血脂控制在正常范围内可能会保护肝脏功能并延缓 MAFLD 的发生。

铁死亡是近年来发现的一种依赖铁离子的程序性细胞死亡形式,其发生机制主要与细胞内脂质过氧化物代谢失衡有关。研究表明,铁死亡诱导剂可通过多种信号通路作用于谷胱甘肽过氧化物酶系统,从而削弱细胞的抗氧化防御功能,造成 ROS 大量蓄积,最终引发细胞的氧化应激性死亡<sup>[15-17]</sup>。铁死亡相关代谢

表 3 铁死亡相关指标水平与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis between ferroptosis-related indexes and T2DM-MAFLD-related indexes

变 量	FE		GPX4		ROS		ACSL4		GSH		SOD	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	0.204	0.008	-0.126	0.016	0.336	<0.001	0.179	0.021	-0.231	0.003	-0.239	0.002
FPG( mmol/L)	0.494	<0.001	-0.422	<0.001	0.508	<0.001	0.200	0.009	-0.320	<0.001	-0.282	<0.001
HbA <sub>1c</sub> ( %)	0.365	<0.001	-0.323	<0.001	0.497	<0.001	0.286	<0.001	-0.186	0.016	-0.328	<0.001
TG( mmol/L)	0.505	<0.001	-0.334	<0.001	0.440	<0.001	0.212	0.006	-0.286	<0.001	-0.238	0.002
TC( mmol/L)	0.266	0.001	-0.203	0.009	0.214	0.006	0.062	0.028	-0.178	0.022	-0.074	0.031
HDL-C( mmol/L)	-0.255	0.001	0.160	0.039	-0.160	0.039	-0.056	0.041	0.129	0.097	0.134	0.084
LDL-C( mmol/L)	0.141	0.069	-0.140	0.070	0.121	0.120	0.074	0.344	-0.105	0.175	-0.083	0.284
FINS( mU/L)	-0.033	0.675	0.001	0.994	-0.025	0.752	0.136	0.081	-0.010	0.897	0.097	0.214
CPS( $\mu$ g/L)	0.204	0.008	-0.184	0.018	0.173	0.025	0.246	0.001	-0.257	0.001	-0.157	0.043
HOMA-IR	0.308	<0.001	-0.359	<0.001	0.286	<0.001	0.345	<0.001	-0.299	<0.001	-0.175	0.023
GGT( U/L)	0.588	<0.001	-0.647	<0.001	0.527	<0.001	0.372	<0.001	-0.236	0.002	-0.293	<0.001

通路涉及多种关键生物标志物,其中,GPX4 是铁死亡发生的关键防御机制,研究发现雷公藤甲素可以明显降低 GPX4 的表达,促进肝细胞发生铁死亡<sup>[18]</sup>。本研究发现,随着肝脂肪变性危险程度的加重,GSH、GPX4 水平降低,ROS 水平升高,通过 Logistic 回归分析发现 GPX4 升高是发生 MAFLD 的保护因素,ROS 升高是发生 MAFLD 的独立危险因素,提示 GPX4 功能受抑制会使抗氧化防御系统受损,进而诱发氧化应激并触发铁死亡程序,这与 Wang 等<sup>[19]</sup>、Zhu 等<sup>[20]</sup>的研究结果相符,上调 GPX4 水平可以抑制肝铁死亡和改善 MAFLD。ACSL4 是脂肪酸代谢的重要调节因子,同时也是铁死亡的关键因子。脂质组学分析表明,活化的 ACSL4 催化含多不饱和脂肪酸的脂质生物合成,促进脂质过氧化产物的积累,导致铁死亡<sup>[21-24]</sup>,本研究中观察到 T2DM-MAFLD 组患者 ACSL4 水平高于单纯 T2DM 组,且随着肝脂肪变性程度的加重而明显升高,另通过相关性分析发现其与 TG 呈正相关性,提示血脂升高可能导致 ACSL4 表达上调,GPX4 水平降低,ROS 水平升高,进而通过脂质过氧化物集聚,诱导铁死亡促进 MAFLD 的发生。既往研究表明,铁超载是铁死亡发生的主要机制之一,且可触发脂质过氧化级联反应,加速肝纤维化进程,从而加重 MAFLD<sup>[25-28]</sup>。本研究观察到 T2DM-MAFLD 患者 FE 水平表达上调,GPX4 水平降低,ROS 水平升高,且不同亚组间也显现出明显的统计学差异,另通过 Logistic 回归分析发现 FE 升高是发生 MAFLD 的危险因素,提示 FE 生成过多通过诱导氧化应激引发铁死亡,同时在 T2DM 肝脂肪变性的诱导中发挥着重要作用。

#### 4 结 论

综上所述,铁超载、脂质过氧化物积累、机体抗氧化能力减弱、氧化应激反应增强促进铁死亡的发生,加剧 T2DM-MAFLD 的进展及肝脂肪变性,表明铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 关系密切,可能会成为潜在的防治靶点。本研究尽管取得了一定的成果,但仍存在一些局限性。由于样本量较少,可能无法正确反映铁死亡相关指标水平与 T2DM-MAFLD 之间的因果关系,也无法更深入地探讨两者的内在联系,未来可以通过大样本的前瞻性队列研究和试验性研究来进行探索。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

石丽敏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;张子琪、赵婷:实施研究过程,资料搜集整理;李敏:设计研究方案,统计学处理;孙剑:提出研究思路,设计研究方案,论文审核

#### 参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract* 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2): 341-347. DOI: 10.2337/dc17-1590.
- [3] Zhu Y, Hu H, Wu Y, et al. The association between fatty liver index and onset of diabetes: Secondary analysis of a population-based cohort study [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 679. DOI: 10.1186/s12889-023-15442-z.
- [4] Seo IH, Lee HS, Lee YJ. Fatty liver index as a predictor for incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: Longitudinal findings over 12 years [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 209. DOI: 10.1186/s12933-022-01642-1.
- [5] Wang Y, Bi R, Quan F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy [J]. *Eur J Pharmacol* 2020, 888: 173574. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173574.
- [6] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [7] Zhang R, Huang X, Li Y, et al. Serum ferritin as a risk factor for type 2 diabetes mellitus, regulated by liver transferrin receptor 2 [J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(12): 1513-1521. DOI: 10.1530/EC-21-0316.
- [8] Tummalacharla SC, Pavuluri P, Maram SR, et al. Serum activities of ferritin among controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25155. DOI: 10.7759/cureus.25155.
- [9] Shang X, Zhang R, Wang X, et al. The relationship of hyperferritinemia to metabolism and chronic complications in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 175-182. DOI: 10.2147/DMSO.S348232.
- [10] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5): 418-434. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020年版)(上) [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668-695. DOI: 10.19538/j.nk2021080106.
- [12] Ho B, Thompson A, Jorgensen AL, et al. Role of fatty liver index in risk-stratifying comorbid disease outcomes in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(12): 100896. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100896.
- [13] Zou Y, Yu M, Sheng GT. Association between fasting plasma glucose and nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population with normal blood lipid levels: A prospective cohort study [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 145. DOI: 10.1186/s12944-020-01326-3.

(下转 145 页)

ling pathway [J]. J Photochem Photobiol B ,2023 ,245: 112753. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2023.112753.

[18] 金鹭,吕洋. Sirt1 因子在糖尿病性白内障发病机制中的研究进展[J].国际眼科杂志 ,2024 ,24( 12): 1908-1911. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.08.

[19] 崔翠,赵军波,王敏,等.紫檀芪对糖尿病性白内障大鼠氧化应激和炎症反应的影响及机制[J].山东医药 ,2022 ,62( 31): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.31.006.

[20] 罗元元,曹静洁,王海营,等.金合欢素调节 Sirt1/AMPK/Nrf2 信号通路对糖尿病白内障大鼠氧化应激损伤的影响[J].眼科新进展 ,2024 ,44( 6): 433-437. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2024.0084.

[21] Cui H , Sun D , Meng S , et al. SIRT1 inhibits apoptosis of human lens epithelial cells through suppressing endoplasmic reticulum stress in vitro and in vivo [J]. Int J Ophthalmol ,2024 ,17( 7): 1205-1216. DOI: 10.18240/ijo.2024.07.04.

[22] Guo Z , Li P , Ge J , et al. SIRT6 in aging , metabolism , inflammation and cardiovascular diseases [J]. Aging Dis ,2022 ,13( 6): 1787-1822. DOI: 10.14336/AD.2022.0413.

[23] Mi Y , Wei C , Sun L , et al. Melatonin inhibits ferroptosis and delays age-related cataract by regulating SIRT6/p-Nrf2/GPX4 and SIRT6/NCOA4/FTH1 pathways [J]. Biomed Pharmacother ,2023 ,157: 114048. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114048.

[24] 伏等弟,白文帆,郭玉,等.枸杞多糖对高糖干预的人晶状体上皮细胞中 SIRT1 及 SIRT6 表达的影响[J].宁夏医科大学学报 ,2023 ,45( 6): 541-546. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2023.06.001.

[25] Wu K , Wang Y , Liu R , et al. The role of mammalian Sirtuin 6 in cardiovascular diseases and diabetes mellitus [J]. Front Physiol ,2023 ,14: 1207133. DOI: 10.3389/fphys.2023.1207133.

[26] 张敬超,范小霞,王红娟.金华市 50 岁及以上 2 型糖尿病患者白内障患病状况及影响因素分析[J].实用预防医学 ,2023 ,30( 12): 1476-1480. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.12.015.

[27] 李晓丹,梁冬梅,刘颖.血清 MDM2、METTL3 在糖尿病相关白内障患者中的水平及临床意义[J].检验医学与临床 ,2025 ,22( 14): 1883-1887,1892. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.003.

[28] 王彦,张立友.基于一般临床资料与视觉质量评估结果构建初期皮质性白内障发病的 Cox 比例风险回归预测模型[J].临床误诊误治 ,2023 ,36( 1): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.01.027.

[29] 汪俊,叶俊琳,卜曙阳,等.血清内脏脂肪素、糖化血红蛋白水平联合晶状体功能失调指数在白内障诊断中的临床意义[J].中国临床实用医学 ,2021 ,12( 6): 57-59. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20210809.02364.

[30] Ivanescu A , Popescu S , Gaita L , et al. Risk factors for cataracts in patients with diabetes mellitus [J]. J Clin Med ,2024 ,13( 23): 7005. DOI: 10.3390/jcm13237005.

( 收稿日期: 2025-09-12)

( 上接 133 页)

[14] Zhang ZJ , Wang JJ , Wang HM. Correlation of blood glucose , serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Exp Ther Med , 2018 ,15( 3): 2936-2940. DOI: 10.3892/etm.2018.5753.

[15] 周文博,孔晨飞,秦高伟,等.铁死亡发生机制的研究进展[J].生物化学与生物物理进展 ,2018 ,45( 1): 16-22. DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0136.

[16] Sha W , Hu F , Xi Y , et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Res , 2021 ,2021: 9999612. DOI: 10.1155/2021/9999612.

[17] Liu JF , Li QX , Yang YX , et al. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review [J]. J Diabetes Investig , 2020 ,11: 946-955. DOI: 10.1111/jdi.13216.

[18] 王伟艳,刘珊,李会芳,等.基于谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 轴探讨雷公藤甲素引起肝细胞铁死亡的作用机制[J].中草药 ,2024 ,55( 9): 2967-2975. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.

[19] Wang X , Ma B , Wen X , et al. Bone morphogenetic protein 4 alleviates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting hepatic ferroptosis [J]. Cell Death Discov ,2022 ,8( 1): 234. DOI: 10.1038/s41420-022-01011-7.

[20] Zhu Z , Zhang Y , Huang X , et al. Thymosin beta 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4 [J]. Eur J Pharmacol ,2021 ,908: 174351. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174351.

[21] Lei G , Zhuang L , Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. Nat Rev Cancer ,2022 ,22( 7): 381-396. DOI: 10.1038/s41568-022-00459-0.

[22] 王梦娜,孙佳森,雷玮,等.二甲双胍联合达格列净对 MAFLD 患者血脂水平及肝脂肪含量的影响[J].中国临床实用医学 ,2024 ,15( 6): 20-25. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20241010-00614.

[23] 胡玮佳,裴丰,张明月,等.乌丹降脂胶囊与水飞蓟宾胶囊治疗 MAFLD 对患者脂代谢和肝功能的效果比较[J].河北医药 ,2023 ,45( 18): 2782-2785. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.18.013.

[24] 蔡静,赵志刚,郝志魁,等.津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的临床疗效[J].疑难病杂志 ,2022 ,21( 4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.013.

[25] Yu Y , 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.

[26] 石丽敏,孙剑.2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清铁蛋白、胆红素水平与代谢指标的相关性研究[J].中国医药科学 ,2024 ,14( 14): 159-162,170. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.14.38.

[27] Liu C , Chen Y , Zhang Z , et al. Iron status and NAFLD among european populations: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. Nutrients , 2022 ,14( 24): 5237. DOI: 10.3390/nu14245237.

[28] Cravo C , Villela-Nogueira CA , Cardoso AC , et al. Relationship of ferritin and hepcidin with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Liver Int ,2023 ,43( 11): 2571-2575. DOI: 10.1111/liv.15747.

( 收稿日期: 2025-06-14)