

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.09.005

## 铁死亡相关基因作为克罗恩病诊断生物标志物的价值\*

马雨萱,张柳溪,张浩,卢媛媛<sup>△</sup>

空军军医大学西京医院国家消化系统疾病临床医学研究中心和消化系统肿瘤整合防治全国重点实验室,陕西西安 710032

**摘要:**目的 探讨铁死亡相关基因作为克罗恩病(CD)诊断生物标志物的价值。方法 从 GEO 数据库选取了 3 个 CD 相关的基因表达矩阵作为研究对象,在排除测序组织非回肠部位的标本后,最终共纳入 402 例 CD 患者作为 CD 组,63 例健康体检者作为对照组。另选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月于该院就诊的 12 例 CD 患者作为临床 CD 组,其中 8 例患者同时留存有病变旁无炎症的正常肠黏膜组织冻存标本,将其作为配对对照组进行分析。从 GEO 数据库下载并整合 3 个 CD 相关转录组数据集,批次效应校正后筛选 CD 与健康对照组之间的差异表达基因(DEGs),与铁死亡相关基因取交集筛选得到关键共有基因。开展功能富集分析、蛋白质互作网络构建及核心基因表达验证,并利用 6 种算法对基因进行排序。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 6 个在所有 6 种算法中均排名靠前且排名高度一致的基因对 CD 的诊断价值。结果 共筛选出 607 个 DEGs,鉴定出 32 个关键共有基因,其中 16 个为驱动基因,14 个为抑制基因,2 个为标记基因。京都基因与基因百科全书富集分析结果显示,前 10 个显著通路主要涉及铁死亡、脂肪酸合成、泛醌和萘醌合成、非洲锥虫病、抗叶酸耐药、脂肪酸降解、移植物抗宿主病、精氨酸合成、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、疟疾。通过蛋白质互作网络筛选出谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、脂质运载蛋白 2(LCN2)、前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)6 个关键枢纽基因。CD 组 GPX4 信使 RNA(mRNA)水平低于对照组,HIF-1 $\alpha$  mRNA、IL-1 $\beta$  mRNA、IL-6 mRNA、LCN2 mRNA 和 PTGS2 mRNA 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,GPX4、HIF-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、LCN2、PTGS2 单独诊断 CD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.776、0.826、0.853、0.716、0.891、0.780。临床 CD 组 GPX4 mRNA 水平低于配对对照组,HIF-1 $\alpha$  mRNA、IL-1 $\beta$  mRNA、IL-6 mRNA、LCN2 mRNA、PTGS2 mRNA 水平高于配对对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 该研究系统鉴定了在 CD 中差异表达的铁死亡关键基因,揭示其潜在的疾病机制,具有良好的诊断效能,能为 CD 的精准诊疗提供新的思路和候选靶标。

**关键词:** 克罗恩病; 铁死亡; 差异基因; 诊断

中图分类号:R574.53;R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)09-1177-06

## The value of ferroptosis-related genes as diagnostic biomarkers for Crohn's disease\*

MA Yuxuan, ZHANG Liuxi, ZHANG Hao, LU Yuanyuan<sup>△</sup>

State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers and National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

**Abstract: Objective** To explore the value of ferroptosis-related genes as diagnostic biomarkers for Crohn's disease (CD). **Methods** Three gene expression matrices related to CD were selected from the GEO database. After excluding specimens from non-ileal parts of the sequenced tissues, a total of 402 CD patients were included as the CD group and 63 healthy individuals as the control group. Additionally, 12 CD patients who visited the hospital from January 2022 to December 2024 were selected as the clinical CD group, among which 8 patients also had normal intestinal mucosal tissues without inflammation adjacent to the lesion, which were frozen and preserved for analysis as the paired control group. The three CD-related transcriptome datasets were downloaded from the GEO database and integrated after batch effect correction. The differentially expressed genes (DEGs) between CD and healthy controls were screened, and the intersection with ferroptosis-related genes was taken to obtain the key common genes. Functional enrichment analysis, protein interaction

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82425046;82273142;82222058;82573226)。

作者简介:马雨萱,女,在读硕士研究生,主要从事消化系统疾病机制方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: luyuandreamer@aliyun.com。

引用格式:马雨萱,张柳溪,张浩,等.铁死亡相关基因作为克罗恩病诊断生物标志物的价值[J].检验医学与临床,2026,23(9):1177-1182.

network construction and core gene expression verification were carried out, and six algorithms were utilized to sort the genes. The diagnostic value of six genes that ranked highly and consistently across all six algorithms for CD was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** A total of 607 DEGs were screened out, and 32 key common genes were identified, among which 16 were driver genes, 14 were inhibitory genes, and 2 were marker genes. The Kyoto encyclopedia of genes and genomes enrichment analysis showed that the top 10 significant pathways mainly involved ferroptosis, fatty acid synthesis, ubiquinone and terpenoid synthesis, African trypanosomiasis, antifolate resistance, fatty acid degradation, graft-versus-host disease, arginine synthesis, interleukin-17 (IL-17) signaling pathway and malaria. Six key hub genes including glutathione peroxidase 4 (GPX4), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), lipoprotein transporter 2 (LCN2) and prostaglandin endoperoxide synthase 2 (PTGS2) were screened out through the protein-protein interaction network. The messenger RNA (mRNA) level of GPX4 in the CD group was lower than that in the control group, while the mRNA levels of HIF-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, LCN2 and PTGS2 were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) for GPX4, HIF-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, LCN2 and PTGS2 alone for diagnosing CD were 0.776, 0.826, 0.853, 0.716, 0.891 and 0.780 respectively. The GPX4 mRNA level in the clinical CD group was lower than that in the paired control group, while the levels of HIF-1 $\alpha$  mRNA, IL-1 $\beta$  mRNA, IL-6 mRNA, LCN2 mRNA and PTGS2 mRNA were higher than those in the paired control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** This study systematically identifies the key genes involved in ferroptosis that are differentially expressed in CD, reveals their potential disease mechanisms, and has good diagnostic efficacy. It can provide new ideas and candidate targets for the precise diagnosis and treatment of CD.

**Key words:** Crohn's disease; ferroptosis; differentially expressed gene; diagnosis

克罗恩病 (CD) 是一种胃肠道慢性炎症性肠病<sup>[1]</sup>,其特征是阶段性和透壁性胃肠道病变。近年来,CD的发病率和患病率在世界范围内呈上升趋势,临床表现复杂多样,严重影响患者生活质量并造成巨大的经济负担<sup>[2]</sup>。CD的传统治疗管理策略侧重于症状控制,近年来,虽然维多珠单抗<sup>[3]</sup>、利生奇珠单抗<sup>[4]</sup>、乌司奴单抗<sup>[5]</sup>等新型生物疗法和免疫调节剂在CD的治疗中取得了一定进展,但仍有相当比例患者对现有治疗反应不佳。因此,探讨新的细胞死亡机制,可能为理解CD的顽固性炎症和肠黏膜损伤提供新视角。铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化积累为特征的新型程序性细胞死亡方式<sup>[6-8]</sup>,自2012年提出这一概念后<sup>[9]</sup>,铁死亡在多种疾病中的作用受到重视<sup>[10-12]</sup>。已有研究提示,铁死亡可能与肠道上皮屏障破坏、氧化应激增强及免疫炎症反应激活密切相关,在炎症性肠病,尤其是溃疡性结肠炎的发病过程中发挥重要调控作用<sup>[13-16]</sup>。然而,目前关于CD中铁死亡相关基因的表达特征、功能定位尚缺乏系统研究。本研究系统解析了CD中铁死亡相关基因的表达模式与功能网络,明确其在疾病调控中的潜在作用,发掘新的诊断生物标志物和治疗干预靶点,为CD的精准诊疗提供理论基础与转化线索。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 GEO 公共数据集** 从 GEO 数据库选取了 3 个 CD 相关的基因表达矩阵 (GSE112366、GSE186582、

GSE102133) 作为研究对象,所有数据集均基于微阵列表达谱分析技术。在排除测序组织非回肠部位的标本后,最终共纳入 402 例 CD 患者作为 CD 组,63 例健康体检者作为对照组进行后续分析。

**1.1.2 临床标本** 为在临床标本中验证生物信息学筛选出的枢纽基因的表达模式,本研究选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月于本院就诊的 12 例 CD 患者作为临床 CD 组。纳入标准:(1)年龄 $\geq 15$ 岁;(2)经临床表现、内镜及病理检查确诊为 CD;(3)病变部位位于回肠;(4)留存有病变肠黏膜组织冻存标本。排除标准:(1)病变部位在结肠、小肠等其他部位;(2)存在严重营养不良;(3)合并其他自身免疫性疾病、活动性感染或恶性肿瘤。12 名 CD 患者中男 5 例,年龄为 17~46 岁;女 7 例,年龄为 19~44 岁;B1 型(非狭窄非穿透型)1 例,B2 型(狭窄型)6 例,B3 型(穿透型)5 例。其中 8 例患者同时留存有病变旁无炎症的正常肠黏膜组织冻存标本,本研究将其作为配对对照组进行分析。本研究经本院医学伦理委员会审核批准 (KY20242438-C-1),符合豁免签署知情同意书的伦理审查要求。

### 1.2 方法

**1.2.1 生物信息学分析** 采用 R 语言 sva 包校正不同数据集间的批次效应。接下来根据平台的注释文件对探针进行注释,使用 R 语言 limma 包分析 CD 与对照之间的差异表达基因 (DEGs)。然后采用 R 语言中的 clusterProfiler 软件包对铁死亡相关 DEGs 进行京都基因与基因百科全书 (KEGG) 富集。将 CD 与铁

死亡相关的 DEGs 列表上传至 STRING 网站, 设定信度 0.4 作为判断标准构建蛋白质互作网络, 将结果导入 Cytoscape 软件并利用 cytoHubba 插件, 采用综合排名法, 利用 cytoHubba 的 6 种算法 (MCC、MNC、Degree、Closeness、Radiality、EPC) 分别对基因进行排序, 取每种算法排名前 15 的基因, 筛选出 6 个在所有 6 种算法中均排名靠前且排名高度一致的基因进行后续分析。

**1.2.2 临床标本验证** 使用翌圣公司的 RNA 提取试剂盒, 从冻存组织标本中提取 RNA, 并反转录为互补 DNA (cDNA), 反转录程序为 37 °C 15 min, 85 °C 15 s。反转录后的 cDNA 模板用 3 步法程序进行扩增和检测。程序设置: 95 °C 5 min, 95 °C 10 s, 60 °C 20 s, 72 °C 20 s, 循环 45 次。使用 BIORAD CFX 软件进行分析。每个标本设置 3 次重复。用于实时荧光定量反转录聚合酶链反应 (RT-qPCR) 的所有引物均由北京擎科公司合成。

**1.3 统计学处理** 采用 R 4.1.0 和 GraphPad Prism 9.5 软件分析数据。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。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 6 个在所有 6 种算法中均排名靠前且排名高度一致的基因对 CD 的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 CD 组与对照组之间铁死亡相关基因鉴定** 本研究对 GEO 数据库获取的标本进行批次效应消除, 最终鉴定出 607 个 DEGs。DEGs 与铁死亡相关基因

集共鉴定出 32 个共有基因, 其中 16 个为驱动基因, 14 个为抑制基因, 2 个为标记基因。

**2.2 CD 与铁死亡相关共有基因功能富集分析** KEGG 富集分析结果显示, 前 10 个显著通路主要涉及铁死亡、脂肪酸合成、泛醌和萘醌合成、非洲锥虫病、抗叶酸耐药、脂肪酸降解、移植物抗宿主病、精氨酸合成、白细胞介素-17(IL-17) 信号通路、疟疾。见图 1。

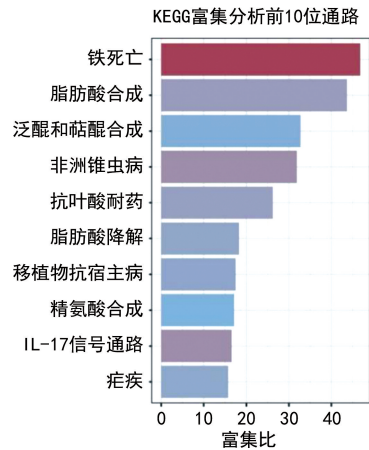


图 1 共有基因 KEGG 富集分析结果

**2.3 蛋白质互作网络构建及枢纽基因筛选** 通过 STRING 网站和 Cytoscape 软件筛选出排名前 15 的枢纽基因, 最终确定谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、脂质运载蛋白 2 (LCN2)、前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2) 6 个关键枢纽基因。见表 1。

表 1 6 种算法中排名前 15 的枢纽基因(分)

算法	基因	评分	算法	基因	评分	算法	基因	评分
MCC	IL-1 $\beta$	849	MNC	IL-1 $\beta$	17	Radiality	IL-1 $\beta$	3.88
	IL-6	846		HIF-1 $\alpha$	16		PTGS2	3.80
	PTGS2	828		IL-6	16		HIF-1 $\alpha$	3.80
	HIF-1 $\alpha$	824		PTGS2	15		IL-6	3.80
	LCN2	288		GPX4	9		GPX4	3.52
	TIMP1	270		LCN2	8		LCN2	3.36
	MUC1	246		TIMP1	8		MUC1	3.36
	IDO1	240		MUC1	7		TIMP1	3.36
	GPX4	158		SLC7A11	7		NQO1	3.36
	NQO1	144		GJA1	6		SLC7A11	3.32
	NOS2	144		IDO1	6		EGR1	3.28
	GJA1	122		NQO1	6		GJA1	3.28
	DUOX2	48		NOS2	6		IDO1	3.28
	SLC7A11	42		SMAD7	5		NOS2	3.28
	SMAD7	26		ACSL4	5		DUOX2	3.20



### 3 讨 论

CD 是一种慢性、透壁性、节段性分布的炎症性肠病,可发生于从口腔到肛门的消化道任何部位,但其具体发病机制目前尚不清楚。铁死亡作为一新的细胞死亡方式,在 CD 的发病中发挥了推动作用。当肠道细胞内的铁过载、核心抗氧化酶 GPX4 活性降低及促铁死亡酶 ACSL4 增多会导致脂质过氧化物清除障碍而异常堆积,这直接引发了肠上皮细胞死亡,破坏了肠道物理屏障的完整性,使细菌和毒素易位,从而激活并加剧肠道免疫炎症<sup>[17-18]</sup>。而炎症微环境本身又会进一步促进铁死亡,并且巨噬细胞等免疫细胞也可能发生铁死亡而导致功能失调<sup>[19]</sup>,由此形成一个破坏肠道屏障与加剧慢性炎症的恶性循环。XU 等<sup>[20]</sup>研究表明,铁死亡与 CD 相关,铁消亡抑制剂铁抑素-1 能减弱小鼠中由三硝基苯磺酸(TNBS)诱发的类 CD 结肠炎的病理表型。多项研究表明,抑制铁死亡可显著减轻实验性结肠炎的黏膜损伤<sup>[21-22]</sup>。

本研究通过生物信息学分析,系统鉴定了 CD 中 32 个差异表达的铁死亡相关基因,并筛选出 6 个关键枢纽基因(IL-1 $\beta$ 、IL-6、HIF-1 $\alpha$ 、PTGS2、GPX4、LCN2)。这些基因在 CD 患者中表达显著异常,且展现出良好的诊断效能,提示其在 CD 发病机制中可能起重要调控作用。

铁死亡的特征是铁依赖性的脂质过氧化物致死性堆积<sup>[23-24]</sup>。本研究 KEGG 富集分析结果显示,差异基因显著富集于脂肪酸合成、铁死亡及 IL-17 信号通路等生物学过程,这恰好与在 CD 患者中观察到的代谢紊乱和异常免疫活化现象耦合,为铁死亡参与 CD 发病提供了系统层面的证据。其中,GPX4 作为细胞内最重要的脂质过氧化物修复酶,其表达下调是本网络中最关键的发现<sup>[25-27]</sup>。GPX4 功能缺陷可能导致还原型谷胱甘肽(GSH)代谢失衡和脂质过氧化产物的积累,直接引发肠上皮细胞发生铁死亡,肠上皮屏障因此受损,导致微生物抗原易位,激活固有免疫,这可能是 CD 炎症反应发生的始动环节之一。

值得注意的是,本研究发现的枢纽基因构成了一个潜在的“铁死亡-炎症”正反馈放大环路。一方面,GPX4 下调导致的铁死亡会释放损伤相关分子模式(DAMPs),强烈激活巨噬细胞并促使其极化为 M1 型,进而释放大量 IL-1 $\beta$ 、IL-6,这些细胞因子不仅直接损伤组织,还招募中性粒细胞等免疫细胞浸润,共同加剧氧化应激和屏障破坏<sup>[28]</sup>;另一方面,这种慢性的炎症微环境本身可通过产生大量活性氧(ROS)及调节相关信号通路,进一步抑制 GPX4 等抗氧化防御体系的功能,甚至诱导免疫细胞自身发生铁死亡<sup>[21]</sup>,从而形成破坏屏障、加剧炎症、再促进铁死亡的恶性循环。本研究还发现 HIF-1 $\alpha$  和 PTGS2 等应激反应基因的上调,它们既是细胞应对氧化应激和炎症反应的产物,也可能通过复杂机制反馈调节铁死亡的敏感性。然而,CHEN 等<sup>[29]</sup>在溃疡性结肠炎模型中发现,

HIF-1 $\alpha$  可通过激活 GPX4 转录来抑制铁死亡,但本研究中 CD 标本呈现出 HIF-1 $\alpha$  水平升高与 GPX4 水平降低并存的模式。这一差异可能深刻反映了 CD 与溃疡性结肠炎的疾病异质性:CD 更严重的透壁性炎症和纤维化缺氧环境,可能伴随着更强的氧化应激或存在其他抑制性信号通路,最终导致 HIF-1 $\alpha$  的保护性功能被覆盖,GPX4 防御体系崩溃。

尽管本研究在揭示 CD 中铁死亡相关基因调控网络方面取得了进展,但仍存在一定局限。所用数据集均来源于公开数据库,无法获取并控制每位患者更详细的临床分期、疾病行为或用药史等信息,这些未被观测的临床异质性可能是潜在的混杂因素。同时,临床验证样本量较小,未来需要扩大样本进行多中心验证。此外,铁死亡在 CD 不同细胞类型(如上皮细胞、杯状细胞、特定免疫细胞亚群)中的特异性贡献有待空间转录组或单细胞测序等技术进一步解析。

综上所述,本研究系统识别了 CD 中与铁死亡密切相关的关键基因及其表达,发现了具有潜在诊断与干预价值的生物标志物,深化了对 CD 分子机制的理解,并为个体化精准诊疗提供了理论基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 马雨莹:研究设计、数据统计分析与论文初稿撰写;张柳溪:生物信息学数据分析、图表可视化;张浩:标本收集、实验操作;卢媛媛:总体研究指导、临床资源支持及论文终审定稿。

### 参考文献

- [1] SINGH N, BERNSTEIN C N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease[J]. *United Euro Gastroenterol J*, 2022, 10(10):1047-1053.
- [2] ZHU L, LING C, XU T, et al. Clinicopathological features and survival of signet-ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of right colon, left colon, and rectum[J]. *Pathol Oncol Re*, 2021, 27:1609800.
- [3] D'HAENS G, TAXONERA C, LOPEZ-SANROMAN A, et al. Vedolizumab to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease (REPREVIO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(1):26-33.
- [4] KHANNA R. Risankizumab for induction and maintenance of remission in Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5):1470-1471.
- [5] KUCHARZIK T, WILKENS R, D'AGOSTINO M A, et al. Early ultrasound response and progressive transmural remission after treatment with ustekinumab in Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(1):153-163.

- [6] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [7] DIXON S J, OLZMANN J A. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6):424-442.
- [8] SUN S, SHEN J, JIANG J, et al. Targeting ferroptosis opens new avenues for the development of novel therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):372.
- [9] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [10] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5):280-296.
- [11] MATSUSHITA M, FREIGANG S, SCHNEIDER C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4):555-568.
- [12] AMARAL E P, COSTA D L, NAMASIVAYAM S, et al. A major role for ferroptosis in Mycobacterium tuberculosis-induced cell death and tissue necrosis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(3):556-570.
- [13] LONG D, MAO C, HUANG Y, et al. ferroptosis in ulcerative colitis: potential mechanisms and promising therapeutic targets[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175:116722.
- [14] HUANG W, ZHANG Y, DAS N K, et al. Fibroblast lipid metabolism through ACSL4 regulates epithelial sensitivity to ferroptosis in IBD[J]. *Nat Metab*, 2025, 7(7):1358-1374.
- [15] KAO A T, CABANLONG C V, PADILLA K, et al. Unveiling ferroptosis as a promising therapeutic avenue for colorectal cancer and colitis treatment[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(9):3785-3801.
- [16] XU S, HE Y, LIN L, et al. The emerging role of ferroptosis in intestinal disease[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4):289.
- [17] LIANG J, WANG N, YAO Y, et al. NEDD4L mediates intestinal epithelial cell ferroptosis to restrict inflammatory bowel diseases and colorectal tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2024, 135(3):e173994.
- [18] XIE H, CAO C, SHU D, et al. The important role of ferroptosis in inflammatory bowel disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11:1449037.
- [19] SOUSA J A, CALLEJAS B E, WANG A, et al. GPx1 deficiency confers increased susceptibility to ferroptosis in macrophages from individuals with active Crohn's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(12):903.
- [20] XU J, LIU S, CUI Z, et al. Ferrostatin-1 alleviated TNBS induced colitis via the inhibition of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 573:48-54.
- [21] NIU R, LAN J, LIANG D, et al. GZMA suppressed GPX4-mediated ferroptosis to improve intestinal mucosal barrier function in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):474.
- [22] LIU Y, ZHANG J T, SUN M, et al. Targeting ferroptosis in the treatment of ulcerative colitis by traditional Chinese medicine: a novel therapeutic strategies [J]. *Phytomed*, 2025, 139:156539.
- [23] 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.
- [24] SUN Y, CHEN P, ZHAI B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127:110108.
- [25] XIE Y, KANG R, KLIONSKY D J, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. *Autophagy*, 2023, 19(10):2621-2638.
- [26] ZHANG W, LIU Y, LIAO Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174:116512.
- [27] LIU Y, WAN Y, JIANG Y, et al. GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3):188890.
- [28] DENG J, HU Y, ZHU P, et al. Probiotic delivery for editing of the gut microbiota to mitigate colitis and maintain hepatic homeostasis via gut-liver axis[J]. *ACS nano*, 2025, 19(10):10500-10514.
- [29] CHEN Y, ZHANG P, CHEN W, et al. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Immunol Lett*, 2020, 225:9-15.