

## 中医药调控铁死亡治疗恶性肿瘤的研究进展

李长林<sup>1</sup>, 郑广达<sup>2</sup>, 尚璐<sup>1</sup>, 任娟霞<sup>1</sup>, 王凌云<sup>1</sup>, 李东滔<sup>2</sup>, 刘海啸<sup>2</sup>,  
陈耀华<sup>3</sup>, 杨桂平<sup>3</sup>, 鲍艳举<sup>2\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;  
3. 西宁市中医院, 西宁 810001)

**[摘要]** 恶性肿瘤是引起居民死亡的主要原因之一, 临床治疗手段有限, 容易出现耐药性, 且治愈率普遍偏低, 需要探索新的治疗方式。与现有的治疗手段相比, 中医药在治疗恶性肿瘤时具有副作用小等独特优势。铁死亡是一种新的细胞死亡机制, 涉及铁代谢失衡、脂质过氧化、抗氧化系统失常等多方面。研究显示, 中医药通过调控与铁死亡相关三价铁离子( $Fe^{3+}$ )、二价铁离子( $Fe^{2+}$ )、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)等物质从而影响脂质过氧化及抗氧化, 进而诱导铁死亡发生, 在抑制肿瘤细胞生长和扩散方面发挥着关键作用, 参与了恶性肿瘤的多个环节。该文以中医药、铁死亡、恶性肿瘤等关键词系统检索公共医学文献检索系统(PubMed)、中国知网所载文献, 介绍铁死亡相关机制及其与恶性肿瘤之间的关联, 同时总结中药单体、单味药及中药复方通过调控铁死亡防治恶性肿瘤的研究进展, 旨在为中医药防治恶性肿瘤提供新的思路。

**[关键词]** 铁死亡; 恶性肿瘤; 耐药性; 中医药; 研究进展

**[中图分类号]** R277; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)10-0355-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251745

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250913.2254.001>

**[网络出版日期]** 2025-09-15 13:59:21 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Chinese Medicine in Regulating Ferroptosis for Treatment of Malignant Tumors: A Review

LI Changlin<sup>1</sup>, ZHENG Guangda<sup>2</sup>, SHANG Lu<sup>1</sup>, REN Juanxia<sup>1</sup>, WANG Lingyun<sup>1</sup>, LI Dongtao<sup>2</sup>,  
LIU Haixiao<sup>2</sup>, CHEN Yaohua<sup>3</sup>, YANG Guiping<sup>3</sup>, BAO Yanju<sup>2\*</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;  
2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;  
3. Xining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810001, China)

**[Abstract]** Malignant tumors are one of the major causes of death in the population. Owing to limited clinical treatments, susceptibility to drug resistance, and generally low cure rates of conventional therapies, new treatment strategies need to be explored. Compared with existing therapies, traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages, such as low side effects, in the treatment of malignant tumors. Ferroptosis is a recently characterized form of regulated cell death associated with iron metabolism imbalance, lipid peroxidation, antioxidant system malfunction and other aspects. Studies have shown that TCM regulates  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{2+}$ , glutathione, glutathione peroxidase 4 and other substances related to ferroptosis, thereby affecting lipid peroxidation and antioxidant processes, and then inducing ferroptosis. Through these mechanisms, TCM plays a key role in inhibiting the growth and spread of tumor cells and is involved in multiple stages of malignant tumor progression. In this study, we systematically retrieved the literature indexed in PbuMed and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) with the keywords TCM, ferroptosis, and malignant tumors. We outlined the mechanisms of ferroptosis and its association with malignant tumors, and summarized the research progress on the prevention and treatment of malignant tumors through the modulation of ferroptosis by TCM monomers, single herbs, and compounds. The study aims to provide new perspectives for the prevention and treatment of malignant tumors by TCM.

**[收稿日期]** 2025-06-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81973890); 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目(HLCMHPP2023078)

**[第一作者]** 李长林, 在读硕士, 从事经方治疗癌性疼痛的临床与基础研究, E-mail: changlin1999@126.com

**[通信作者]** \* 鲍艳举, 主任医师, 从事经方治疗癌性疼痛的临床与基础研究, E-mail: baoyanju@126.com

[Keywords] ferroptosis; malignant tumors; drug resistance; traditional Chinese medicine; research progress

恶性肿瘤,即癌症,作为导致我国居民死亡的主要疾病之一,其发病率和病死率正逐年上升<sup>[1]</sup>。据国家癌症中心(NCC)估计,2024年中国约有490.96万例新发癌症病例和259.39万例新癌症死亡病例<sup>[2-3]</sup>。当前,临床上治疗癌症的主要手段包括药物、手术、放疗及免疫疗法,然而这些方法均伴随着不同程度的副作用及复发风险。另外,虽然中国癌症的5年相对生存率从2015年的40.5%增加到2022年的43.7%<sup>[4]</sup>,但总体生存率仍然偏低。因此寻找新的治疗方法对癌症治疗尤为重要。铁死亡,是一种由脂质过氧化驱动的,有铁依赖性的,独特的细胞死亡方式<sup>[5]</sup>,铁死亡诱导的肿瘤细胞死亡已成为治疗肿瘤的新型治疗方法。中医药在肿瘤治疗上拥有悠久的历史,早在殷墟甲骨文中就有关于瘤的记载。随着现代医学的不断进步,中医药的研究也日益深入,在肿瘤相关疾病的预防和治疗中,展现出了独特的优势和巨大潜力。中医药调控铁死亡已经应用到呼吸系统疾病、心血管疾病、生殖系统疾病、神经系统疾病等多种疾病的治疗。近年来的研究发现,不少中药单体、单味药及中药复方可通过调控铁代谢、脂质过氧化等途径诱导肿瘤细胞铁死亡,在治疗肿瘤方面表现出不俗的作用。

### 1 铁死亡的发生机制

铁死亡(Ferroptosis),是一种铁依赖性的,非凋亡细胞死亡方式,其在形态学、生化等方面与传统的细胞凋亡、坏死和自噬不同<sup>[5]</sup>。铁死亡细胞的形态学特征表现为线粒体膜密度显著增加、嵴结构减少甚至消失,以及线粒体膜电位的丧失。在生化方面表现出细胞内谷胱甘肽(GSH)的耗尽及谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的失活等特性<sup>[6]</sup>。目前关于铁死亡的发生机制尚未有明确的定论,但大多数学者倾向于铁代谢失衡、脂质过氧化、抗氧化系统失常等因素是铁死亡的主要原因。

**1.1 铁代谢失衡** 铁是人体健康不可或缺的微量元素,参与多种重要的生理过程。铁的吸收、储存和利用机制在铁死亡的调节过程中发挥着至关重要的作用。铁的调节主要由转铁蛋白受体1(TfR1)、铁转运蛋白1(FPN1)、二价金属转运蛋白1(DMT1)、铁调节蛋白(IRPs)等物质控制<sup>[7]</sup>。在人体生理过程中,细胞外的三价铁离子( $Fe^{3+}$ )与转铁蛋白(Tf)结合,形成稳定复合物,随后经细胞表面的TfR1介导,以内吞方式进入细胞内部,进入细胞后, $Fe^{3+}$ 从复合物中释放,并经历还原过程变为二价铁离子( $Fe^{2+}$ ),接着在DMT1的帮助下,被转运到细胞的胞质中,从而参与细胞内的各种代谢活动<sup>[8]</sup>。此外,游离 $Fe^{2+}$ 还可以直接通过DMT1或膜结合铁还原酶进入胞质<sup>[9]</sup>。铁元素的输出过程主要依赖于铁转运蛋白1(FPN1)的作用,该蛋白是目前唯一被发现的能够执行铁元素外排功能的蛋白。其作用机制是将细胞内的 $Fe^{2+}$ 离子氧化成 $Fe^{3+}$ ,随后将这些氧化后的铁离子释放到细胞外部,从而完成铁的输出过程<sup>[10]</sup>。当铁摄取增加或铁输出减少时,细胞内游离 $Fe^{2+}$ 水平升高<sup>[11]</sup>, $Fe^{2+}$ 可通过Fenton反应催化脂质过氧化,生成大量活性氧(ROS),直接损伤细胞膜结构,导

致铁死亡的产生<sup>[12]</sup>。

**1.2 脂质过氧化** 脂质过氧化是铁死亡的标志之一。脂质在细胞功能中起到包括信号传导、代谢、能量储存和膜构成等多种作用<sup>[13]</sup>。ROS是一类由氧分子衍生的高活性分子,主要包括过氧化氢( $H_2O_2$ )、超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )、羟基自由基( $\cdot OH$ )等<sup>[14]</sup>。研究表明,ROS在调节生物体的生长、适应和衰老等基本生理功能中起重要作用<sup>[15]</sup>,但过量ROS会导致氧化应激,损伤脂质、蛋白质和DNA等生物大分子,与神经退行性疾病、心血管疾病和癌症密切相关<sup>[16]</sup>。多不饱和脂肪酸(PUFAs)是细胞膜磷脂的重要组成部分,PUFAs中的花生四烯酸等物质通过酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)等酶整合到细胞膜磷脂<sup>[17]</sup>。这些含PUFAs的磷脂因双键数量多,双键间的亚甲基极易被自由基攻击,进而引发脂质过氧化反应<sup>[18]</sup>。而 $Fe^{2+}$ 可通过Fenton反应产生ROS,可直接氧化PUFAs的双键,生成脂质自由基( $L\cdot$ ),随后与氧分子结合形成脂质过氧自由基( $LOO\cdot$ ),进一步夺取其他脂质的氢原子,形成脂质氢过氧化物( $LOOH$ )并传播氧化反应<sup>[19]</sup>。此外,脂氧合酶(LOXs)在铁催化下可特异性氧化PUFAs的双键位点,加速 $LOOH$ 生成<sup>[20]</sup>。脂质过氧化物的积累会破坏细胞膜结构,最终导致细胞死亡。

**1.3 抗氧化系统失常** GPX4是一种关键的抗氧化酶,能通过减少脂质过氧化物的积累抑制铁死亡。核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)是细胞抗氧化反应中的一个关键调节因子,它能够激活包括GPX4在内的多种抗氧化基因的表达<sup>[21]</sup>。在正常的生理条件下,一旦Nrf2被激活,它就会进入细胞核内,并与抗氧化反应元件(ARE)结合。通过这种结合,Nrf2能够促进GPX4的转录过程,进而增强细胞对脂质过氧化产物的清除能力<sup>[22]</sup>。GPX4主要依赖GSH将脂质过氧化物转化为无毒的脂质醇,从而有效地抑制脂质过氧化产物的积累<sup>[23]</sup>。因此,细胞内GSH的水平及其供应对于GPX4功能至关重要,而这依赖于System Xc<sup>-</sup>。该系统由催化亚基xCT/溶质载体家族7成员11(SLC7A11)和调节亚基4F2(4F2hc)/溶质载体家族3成员2(SLC3A2)通过二硫键连接而成<sup>[24]</sup>。研究表明,System Xc<sup>-</sup>通过将半胱氨酸(Cys)运输到细胞内,并释放谷氨酸(Glu)到细胞外,来维持细胞内外的氧化还原平衡,同时提供抗氧化剂GSH合成所需的半胱氨酸<sup>[25]</sup>。而GPX4又依赖GSH清除脂质过氧化物,因此当System Xc<sup>-</sup>受到抑制时,会导致GSH耗竭,从而削弱GPX4的抗氧化能力<sup>[26]</sup>。同样,当Nrf2介导的GPX4表达水平下降时,其功能也会受损。二者引起的GPX4水平下降导致脂质过氧化物的过度积累,最终引发细胞膜破裂导致铁死亡的发生。

### 2 铁死亡参与恶性肿瘤

近年来,越来越多的研究证实,铁死亡可能成为抑制肿瘤发生发展的重要机制<sup>[27-29]</sup>。研究发现铁死亡可通过介导肿瘤抑制基因的抗癌活性及参与肿瘤耐药性等因素来



出不俗的作用。中医药调控铁死亡治疗恶性肿瘤的作用机制见增强出版附加材料。

**3.1 中药单体** 中药单体,即指从传统中药中提取出的纯化学物质,是构成中药药效成分的关键要素。近年来的研究发现,不少中药单体可以通过影响 $Fe^{3+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、GPX4、GSH等物质的含量来调控铁死亡。包括生物碱、黄酮类、多酚类、多糖类等在内的单体均可实现调控效果

**3.1.1 生物碱类** 小檗碱,是从黄连中分离出的一种季铵生物碱,吴瑶等人发现小檗碱处理后的鼻咽癌细胞内ROS水平上升、脂质过氧化物增加、 $Fe^{2+}$ 浓度提高。同时,小檗碱显著降低了System Xc<sup>-</sup>和GSH的水平,并抑制了GPX4的表达,进而诱导鼻咽癌细胞的铁死亡<sup>[45]</sup>。氧化苦参碱,提取自豆科植物苦参的干燥根。研究结果表明,氧化苦参碱可以通过下调干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的表达,抑制肝癌细胞中程序性死亡配体1(PD-L1)、溶质载体家族7成员11(xCT)和GPX4等铁死亡相关蛋白的表达,进而促进肝癌细胞的铁死亡<sup>[46]</sup>。

**3.1.2 黄酮类** 香豆雌酚,作为一种广泛存在于多种植物中的植物雌激素及天然抗氧化剂,可通过甲醇回流提取法自紫花苜蓿中有效提取。GENG等<sup>[47]</sup>发现香豆雌酚可以通过与基因SLC39A8编码的蛋白质ZIP8相结合来激活铁死亡,以促进结直肠癌细胞凋亡。槲皮素是存在于多种植物中的黄酮类化合物,有研究证实了槲皮素能够以浓度依赖的方式增加细胞内 $Fe^{3+}$ 、MDA和碳基化蛋白的水平,并促进转录因子EB(TFEB)的核转位,从而上调溶酶体相关基因LAMP-1的表达,进而促进铁蛋白的降解和 $Fe^{3+}$ 的释放,最终诱导乳腺癌细胞的铁死亡<sup>[48]</sup>。淫羊藿苷,是从淫羊藿中提取出的化学成分。有研究发现淫羊藿苷可以通过增加ROS和MDA水平、促进 $Fe^{2+}$ 积累、GSH的消耗及抑制SLC7A11和GPX4的表达,来诱导结直肠癌细胞铁死亡<sup>[49]</sup>。黄芩苷是从黄芩根中提取的生物活性成分。有研究发现,黄芩苷可以通过诱导ROS在膀胱癌细胞中积累进而引起其发生铁死亡<sup>[50]</sup>。

**3.1.3 萜类** 雷公藤红素,可从雷公藤中提取。蔡邦兰等学者通过网络药理学的方法筛选出雷公藤红素的潜在靶点和肝细胞癌相关基因,并结合体外实验验证其作用。结果表明,雷公藤素能够显著抑制肝癌细胞(HepG2)的增殖,并通过下调谷胱甘肽S-转移酶M1(GSTM1)的表达,诱导铁死亡,从而发挥抗癌效果<sup>[51]</sup>。双氢青蒿素作为青蒿素的衍生物,为众所周知的抗疟疾药物,可从菊科植物黄花蒿的叶片中提取。但也有研究者发现双氢青蒿素对于非小细胞肺癌细胞具有显著的抑制效果,并且进一步的实验发现双氢青蒿素能够通过下调电压依赖性阴离子通道(VDAC)的蛋白水平,同时上调转铁蛋白受体(TFRC)的mRNA水平,从而影响细胞内铁的代谢来刺激铁死亡,进而缓解非小细胞肺癌<sup>[52]</sup>。穿心莲内酯,源自穿心莲的干燥全草。有研究发现穿心莲内酯能够通过上调血红素氧合酶1(HMOX1)、血红素氧合酶1(GCLC)和谷氨酰半胱氨酸连接酶调节亚基(GCLM)等铁死亡相关基因的表达来诱导胃癌细胞铁死亡<sup>[53]</sup>。莪术二酮,主要存在于姜科植物莪术的根茎中。WANG等<sup>[54]</sup>研

究结果表明莪术酮可以通过提高甲基转移酶样蛋白14(METTL14)和YTHN6-甲基腺苷RNA结合蛋白2(YTHDF2)的表达,降低SLC7A11和同源盒A13基因(HOXA13)的表达,从而导致细胞内ROS积累和GSH水平下降,进而诱导结直肠癌细胞的铁死亡<sup>[54]</sup>。

**3.1.4 多酚类** 白藜芦醇是一种天然多酚类化合物,主要以虎杖苷的形式存在于虎杖的根茎中。ZHANG等<sup>[55]</sup>研究结果表明,白藜芦醇通过增加ROS和脂质过氧化物的产生,以及下调与铁死亡相关的通道蛋白SLC7A11和GPX4的表达,促进铁死亡的发生,从而诱导结直肠癌细胞发生铁死亡以达到抗癌效果。姜黄素,来源于姜科植物姜黄的根茎。另有研究证实,姜黄素能够显著影响肝癌细胞的代谢状态,具体表现为增加MDA和 $Fe^{3+}$ 水平,同时降低GSH水平。此外,姜黄素可以促进ACSL4和前列腺素内过氧化物合成酶2(PTGS2)的表达,同时抑制GPX4和SLC7A11的表达。进而增强肝癌细胞对铁死亡的敏感性<sup>[56]</sup>。

**3.1.5 多糖类** 黄芪多糖,来源于豆科植物黄芪的根茎。佟广全等人在尿路上皮癌模型小鼠体内实验中发现,黄芪多糖显著抑制了肿瘤的生长,提高了肿瘤组织中的 $Fe^{2+}$ 和MDA水平,同时降低了GSH水平。这些结果证实黄芪多糖通过诱导肿瘤细胞铁死亡来抑制尿路上皮癌的进展<sup>[57]</sup>。红参多糖,是从红参干燥根提取的活性成分之一。有研究证实红参多糖可以通过抑制AQP3表达来提高胃癌细胞ROS、MDA水平和 $Fe^{2+}$ 的积累,降低SLC7A11和GPX4的蛋白表达,并上调ACSL4的蛋白水平,表明红参多糖可以诱导胃癌细胞的铁死亡<sup>[58]</sup>。枸杞多糖,是从枸杞中提取出的一种水溶性多糖。杜星等人通过研究证实枸杞多糖可以使乳腺癌细胞中SLC7A11和GPX4的表达显著下降,从而促进细胞内脂质过氧化和铁的积累,进而诱导乳腺癌细胞铁死亡<sup>[59]</sup>。

**3.1.6 皂苷类** 柴胡皂苷A,来源于伞形科北柴胡的根。高薇等<sup>[60]</sup>通过体外细胞实验证实了柴胡皂苷A与顺铂联用可以起到提高细胞内脂质过氧化水平、 $Fe^{2+}$ 含量,同时降低GSH含量及SLC7A11、GPX4、溶质载体家族40成员1(SLC40A1)表达,上调铁传递蛋白(Transferrin)表达,抑制Nrf2/血红素氧合酶1(HO-1)信号通路的作用,从而诱导非小细胞肺癌A549细胞铁死亡,进而起到抗肿瘤效果。麦冬皂苷B,是一种提取自麦冬的皂苷类化合物,ZHANG等<sup>[61]</sup>发现经过麦冬皂苷B处理后,胃癌细胞间的ROS和MDA水平升高,而GPX4和SLC7A11水平降低,从而诱导胃癌细胞发生铁死亡,为胃癌的治疗提供了新的潜在策略。重楼皂苷I,提取自百合科植物重楼的根茎。有研究表明,重楼皂苷I通过调节Nrf2/HO-1/GPX4抗氧化轴,能够提升肝癌细胞中的ROS和MDA水平,促进 $Fe^{2+}$ 的积累,并消耗GSH,同时抑制SLC7A11和GPX4的表达,从而诱导肝癌细胞铁死亡<sup>[62]</sup>。 $\alpha$ -常春藤皂苷,源自五加科植物常春藤。有研究证实了 $\alpha$ -常春藤皂苷可抑制三阴性乳腺癌的发展,其机制与增加GSH降解和MDA产生,并促进细胞内 $Fe^{2+}$ 和ROS产生进而引起铁死亡相关<sup>[63]</sup>。

**3.1.7 萜醌类** 大黄素,提取自蓼科植物大黄的根茎。朴俊

杰等人深入探究发现,大黄素能够有效诱导细胞内游离铁的积累,进而降低GSH水平,这一过程促进了结直肠癌细胞的脂质过氧化现象,并同时下调了铁死亡过程中的关键调节因子SLC7A11与GPX4的表达,最终实现了对结直肠癌细胞的铁死亡诱导<sup>[64]</sup>。

**3.2 单味中药** 白花蛇舌草,为茜草科耳草属植物,具有清热解暑、利湿通淋的功效,常用于疖肿疮疡、毒蛇咬伤、肠痈、癌肿等疾病。研究发现经白花蛇舌草处理后的肺腺癌细胞,其线粒体膜密度增加、线粒体萎缩和嵴减少,同时随着注射液浓度升高,细胞内脂质ROS及Fe<sup>2+</sup>水平均升高,这表明白花蛇舌草可诱导肺腺癌细胞铁死亡<sup>[65]</sup>。雄黄为硫化物类矿物药材,具有解毒杀虫、燥湿祛痰、截疟的功效,可起到缓解痈肿疔疮、蛇虫咬伤的作用。有研究发现雄黄可呈现剂量及时间依赖性地抑制食管癌细胞增殖,并通过进一步的实验证实雄黄可以通过下调食管癌细胞GPX4、MDA含量,同时上调SOD、GPXS含量来诱导食管癌细胞发生铁死亡<sup>[66]</sup>。

**3.3 中药复方** 中药复方在肿瘤临床治疗中发挥着重要的作用。如健脾解毒方由黄芪、白术、茯苓、西洋参、薏苡仁、菝葜、蛇舌草、蚤休、藤梨根、半枝莲、甘草组成,具有健脾益气、清热解暑之效<sup>[67]</sup>。研究发现健脾解毒方能够通过抑制SLC7A11、GSH和GPX4轴的活性,从而减少细胞内GSH水平,增加ROS和脂质过氧化的积累,进而诱导细胞铁死亡最终实现有效逆转结直肠癌细胞的5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药性以增强5-FU的抗癌效果<sup>[68]</sup>。参芪散结颗粒由姜黄、苦参、人参、黄芪、甘草、大蒜组成。有研究发现,参芪散结颗粒可以通过靶向上调HO-1,从而促进Fe<sup>2+</sup>的产生和积累,进而诱导ROS的积累和线粒体的损伤,随后激活铁死亡以抑制结直肠癌<sup>[69]</sup>。半夏泻心汤由法半夏、黄芩、干姜、人参、炙甘草、黄连、大枣组成,有辛开苦降、消痞散结的功效。马佳乐等<sup>[70]</sup>经过研究发现,经半夏泻心汤治疗后的胃癌前病变大鼠,与铁死亡相关的Nrf2、SLC7A11、GPX4、铁蛋白重链1(FTH1)mRNA等蛋白表达程度均降低,同时结合大鼠病理组织学改变,证实了半夏泻心汤能够诱导铁死亡进而改善胃癌前病变相关症状。实脾消积饮由黄芪、人参、茯苓、女贞子、淫羊藿、石见穿、桃仁、土鳖虫、预知子、郁金、法半夏、半枝莲、龙葵、壁虎、皂角刺15味药配伍而成,有实脾扶正固本、解毒散结消积的功效。研究发现,经实脾消积饮干预后的肝癌HepG2细胞,GSH含量降低,MDA含量及亚铁离子增多,同时SLC7A11及GPX4蛋白表达水平降低,证实了实脾消积饮能够诱导铁死亡来抑制肝癌细胞,起到治疗肝癌的作用<sup>[71]</sup>。桂枝茯苓丸,由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、芍药配伍而成。李兴强等<sup>[72]</sup>利用Q-Orbitrap高分辨液质联用技术、网络药理学方法及转录组学等方法确定了桂枝茯苓丸可以使肝细胞性肝癌细胞中的肿瘤抑制因子P53的表达水平提高,而SLC7A11和GPX4的表达水平下降,从而诱发肿瘤细胞铁死亡,起到干预肝细胞性肝癌的作用。舒肝宁注射液,是由茵陈蒿汤改进而来,具体药物包括茵陈、栀子、板蓝根、灵芝提取物和黄芩苷,有清热解暑、利湿退黄、益气扶正、保肝护肝的功效<sup>[73]</sup>。临床常用于治疗肝炎、高胆红素血液疾病、肝功能损

害、脂肪肝和胆管炎等疾病。DU等<sup>[74]</sup>用其治疗三阴性乳腺癌,发现舒肝宁注射液诱导细胞氧化应激并以HO-1依赖性方式促进细胞内不稳定铁积累,进而诱导铁死亡的发生。此外,益气化痰汤,由黄芪、党参、陈皮、半夏、白术、白芍、当归、三棱、莪术、蛇舌草、石见穿、茯苓、木香、砂仁、甘草配伍而成,有甘温培中、健脾助运、化痰解毒的功效。SONG等<sup>[75]</sup>发现,益气化痰汤可通过上调胃癌细胞的丙MDA的含量,以及Janus激酶2(JAK2)、信号转导与转录激活因子3(STAT3)和酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)的表达,同时降低GSH含量来诱导胃癌细胞发生铁死亡。中医药调控铁死亡治疗恶性肿瘤的作用机制见增强出版附加材料。

#### 4 总结与展望

铁死亡作为一种新型的细胞程序性死亡方式,与肿瘤的发生、发展及其治疗密切相关。铁死亡的诱导能够有效抑制肿瘤细胞的生长和转移,并对多药耐药现象起到显著的抑制作用,这使得其成为抗癌研究的一个热点方向。中医药在调控铁死亡治疗肿瘤中的贡献日益受到重视。中药单体及复方如黄芪多糖、柴胡皂苷、大黄素、实脾消积饮、桂枝茯苓丸等,能够通过下调GSH、GPX4、SLC7A11含量或者上调Fe<sup>3+</sup>、Fe<sup>2+</sup>、ACSL4含量等多条信号通路诱导肿瘤细胞的铁死亡,这为中医药在肿瘤治疗中的应用提供了新的可能性。然而,尽管中医药在铁死亡调控中的应用展现出巨大潜力,相关研究仍处于起步阶段,尤其是在临床转化方面尚存在诸多挑战。当前大多数研究集中于细胞实验,缺乏动物及临床水平的验证,且对中药小分子如何通过调控铁死亡机制来治疗肿瘤的具体路径尚需深入探讨。因此,未来需要加强对中医药在铁死亡领域的基础与临床研究,以明确其作用机制,推动其在肿瘤治疗中的临床应用转化。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] WEI W, ZENG H, ZHENG R, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): e342-e349.
- [2] WU Y, HE S, CAO M, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(24): 3093-3100.
- [3] WU Y, HE S, CAO M, et al. Corrigendum: Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(10): 1260.
- [4] 董瑞丰. 生存率持续上升,癌症防治如何再上台阶[N]. *新华每日电讯*, 2024-11-19(08).  
DONG R F. Survival rate continues to rise, how to take cancer prevention and treatment to the next level[N]. *Xinhua Daily Telegraph*, 2024-11-19(08).
- [5] 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.
- [6] YU Y, YAN Y, NIU F, et al. Ferroptosis: A cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular

- diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193.
- [ 7 ] LUO F, HUANG C. New insight into neuropathic pain: The relationship between  $\alpha 7nAChR$ , ferroptosis, and neuroinflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6716.
- [ 8 ] TAJES M, DÍEZ-LÓPEZ C, ENJUANES C, et al. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 89.
- [ 9 ] BRINKMANN M, TEUFFEL R, LAHAM N, et al. Expression of iron transport proteins divalent metal transporter-1, ferroportin-1, HFE and transferrin receptor-1 in human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Cell Biochem Funct*, 2007, 25(3): 287-296.
- [10] SHIBAW T, TEFERI B, MOLLA M D, et al. Inflammation mediated hepcidin-ferroportin pathway and its therapeutic window in breast cancer [J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2020, 12: 165-180.
- [11] WANG Z, HE Y, CUN Y, et al. Transcriptomic analysis identified SLC40A1 as a key iron metabolism-related gene in airway macrophages in childhood allergic asthma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1164544.
- [12] MOTOOKA Y, TOYOKUNI S. Ferroptosis as ultimate target of cancer therapy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(1/3): 206-223.
- [13] SALEEM M A, MUELLER A, BHATTACHARYA S K, et al. Lipidomics analysis with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2625: 103-106.
- [14] KOZLOV A V, JAVADOV S, SOMMER N, et al. Cellular ROS and antioxidants: Physiological and pathological role [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(5): 602.
- [15] YANG B, CHEN Y, SHI J. Reactive oXYGEN species (ROS)-based nanomedicine [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(8): 4881-4985.
- [16] TAUFFENBERGER A, MAGISTRETTI P J. Reactive oxygen species: Beyond their reactive behavior [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(1): 77-87.
- [17] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy [J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195.
- [18] RODENCAL J, DIXON S J. A tale of two lipids: Lipid unsaturation commands ferroptosis sensitivity [J]. *Proteomics*, 2023, 23(6): e2100308.
- [19] GAO J, ZHOU H, ZHAO Y, et al. Time-course effect of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles on intracellular iron metabolism and ferroptosis activation [J]. *Nanotoxicology*, 2021, 15(3): 366-379.
- [20] 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 USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [21] ARISAWA K, NATORI M, HIRANUMA T, et al. Nrf2-dependent suppression of selenoprotein P expression promotes intracellular selenium metabolic remodeling and upregulation of antioxidant selenoproteins in hepatocellular carcinoma [J]. *Redox Biology*, 2025, 86: 103821.
- [22] ZHANG Z, FU C, LIU J, et al. Hypermethylation of the Nrf2 promoter induces ferroptosis by inhibiting the Nrf2-GPX4 axis in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 3347-3362.
- [23] XU C, NI S, XU N, et al. Theaflavin-3, 3'-digallate inhibits erastin-induced chondrocytes ferroptosis via the Nrf2/GPX4 signaling pathway in osteoarthritis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, doi:10.1155/2022/3531995.
- [24] GOCHENAUER G E, ROBINSON M B. Dibutyryl-cAMP (dbcAMP) up-regulates astrocytic chloride-dependent L-[3H] glutamate transport and expression of both system xc<sup>-</sup> subunits [J]. *J Neurochem*, 2001, 78(2): 276-286.
- [25] CONRAD M, SATO H. The oxidative stress-inducible cystine/ glutamate antiporter, system xc<sup>-</sup>: Cystine supplier and beyond [J]. *Amino Acids*, 2012, 42(1): 231-246.
- [26] PRIYANKA, GUPTA S, VATSA M, et al. Regulators of system Xc<sup>-</sup> glutathione-glutathione peroxidase 4 antioxidant pathway: Recent advances and challenges in targeting ferroptosis for cancer treatment [J]. *Drug Discovery Today*, 2025, 30(12): 104546.
- [27] LEI G, ZHUANG L, GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396.
- [28] MOU Y, WANG J, WU J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: Opportunities and challenges in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 34.
- [29] 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.
- [30] ZHANG C, LIU J, XU D, et al. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy [J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(9): 674-687.
- [31] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [32] ROY R, CHUN J, POWELL S N. BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12(1): 68-78.
- [33] LEI G, MAO C, HORBATH A D, et al. BRCA1-mediated dual regulation of ferroptosis exposes a vulnerability to GPX4 and PARP co-inhibition in BRCA1-deficient cancers [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1476-1495.
- [34] DENG M, TANG F, CHANG X, et al. A targetable OSGIN1-AMPK-SLC2A3 axis controls the vulnerability of ovarian cancer to ferroptosis [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 15.
- [35] JAYABAL P, ZHOU F, LEI X, et al. NELL2-cdc42 signaling regulates BAF complexes and Ewing sarcoma cell growth [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(1): 109254.
- [36] OSMAN I, BAJORIN D F, SUN T T, et al. Novel blood

- biomarkers of human urinary bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(11 Pt 1):3374-3380.
- [37] ZHANG Z, ZHU H, WANG X, et al. A novel basement membrane-related gene signature for prognosis of lung adenocarcinomas[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 154:106597.
- [38] LIU S, WU H, ZHANG P, et al. NELL2 suppresses epithelial-mesenchymal transition and induces ferroptosis via notch signaling pathway in HCC[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):10193.
- [39] FAN K, ZHOU S, REN Y, et al. Epigenetic regulation of ACSL4 via H2A monoubiquitylation connects lipid metabolism to BAP1-mediated ferroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2025, doi:10.1038/s41418-025-01624-2.
- [40] DU B, SHIM J S. Targeting epithelial-mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer[J]. *Molecules*, 2016, 21(7):965.
- [41] ZHANG H, CHEN N, DING C, et al. Ferroptosis and EMT resistance in cancer: A comprehensive review of the interplay [J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1344290.
- [42] QI X, WAN Z, JIANG B, et al. Inducing ferroptosis has the potential to overcome therapy resistance in breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1038225.
- [43] CHEN M, SHI Z, SUN Y, et al. Prospects for anti-tumor mechanism and potential clinical application based on glutathione peroxidase 4 mediated ferroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1607.
- [44] HUANG P, DUAN W, RUAN C, et al. NeuroD1-GPX4 signaling leads to ferroptosis resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS Genet*, 2023, 19(12):e1011098.
- [45] WU Y, JIA Q, TANG Q, et al. Berberine-mediated ferroptosis through system Xc<sup>-</sup>/GSH/GPX4 axis inhibits metastasis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2024, 15(3):685-698.
- [46] NONG Y, QIN H, WEI L, et al. Oxymatrine inhibits PD-L1 by downregulating IFN- $\gamma$  to promote ferroptosis and enhance anti-PD-L1 efficacy in liver cancer [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11:2427-2440.
- [47] GENG J, WANG Y, LV F, et al. Coumestrol facilitates apoptosis in colorectal cancer cells by interacting with ZIP8 protein via the ferroptosis pathway [J]. *J Cancer*, 2024, 15(14):4656-4667.
- [48] AN S, HU M. Quercetin promotes TFEB nuclear translocation and activates lysosomal degradation of ferritin to induce ferroptosis in breast cancer cells[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, doi:10.1155/2022/5299218.
- [49] HAOYUE W, KEXIANG S, SHAN T W, et al. Icariin promoted ferroptosis by activating mitochondrial dysfunction to inhibit colorectal cancer and synergistically enhanced the efficacy of PD-1 inhibitors [J]. *Phytochemistry*, 2025, 136:156224.
- [50] KONG N, CHEN X, FENG J, et al. Baicalin induces ferroptosis in bladder cancer cells by downregulating FTH1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12):4045-4054.
- [51] CAI B, QI M, ZHANG X, et al. Integrating network pharmacology with in vitro experiments to validate the efficacy of celastrol against hepatocellular carcinoma through ferroptosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:3121-3141.
- [52] ZHANG Q, YI H, YAO H, et al. Artemisinin derivatives inhibit non-small cell lung cancer cells through induction of ROS-dependent apoptosis/ferroptosis [J]. *J Cancer*, 2021, 12(13):4075-4085.
- [53] MA R, SHIMURA T, YIN C, et al. Antitumor effects of *Andrographis* via ferroptosis-associated genes in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1):523.
- [54] WANG F, SUN Z, ZHANG Q, et al. Curdione induces ferroptosis mediated by m<sup>6</sup>A methylation via METTL14 and YTHDF2 in colorectal cancer [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1):122.
- [55] ZHANG Z, JI Y, HU N, et al. Ferroptosis-induced anticancer effect of resveratrol with a biomimetic nano-delivery system in colorectal cancer treatment[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(5):751-766.
- [56] JIANG Y, HUI D, PAN Z, et al. Curcumin promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma via upregulation of ACSL4[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(9):429.
- [57] TONG G, WANG X, CHEN S, et al. *Astragalus* polysaccharide inhibits the development of urothelial carcinoma by activating AMPK signaling to induce BENC1-xCT complex formation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(18):9438-9452.
- [58] WANG Y, GUAN W X, ZHOU Y, et al. Red ginseng polysaccharide promotes ferroptosis in gastric cancer cells by inhibiting PI3K/Akt pathway through down-regulation of AQP3[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1):2284849.
- [59] DU X, ZHANG J, LIU L, et al. A novel anticancer property of *Lycium barbarum* polysaccharide in triggering ferroptosis of breast cancer cells [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(4):286-299.
- [60] 高薇, 王佳勇. 基于Nrf2/HO-1通路的柴胡皂苷A对A549细胞顺铂敏感性的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(1):121-127.
- GAO W, WANG J Y, et al. Effects of saikosaponin A on the sensibility of cisplatin in A549 cells based on Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2023, 30(1):121-127.
- [61] ZHANG L, LI C, ZHANG Y, et al. Ophiopogonin B induces gastric cancer cell death by blocking the GPX4/xCT-dependent ferroptosis pathway [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(3):104.
- [62] YANG R, GAO W, WANG Z, et al. Polyphyllin I induced ferroptosis to suppress the progression of hepatocellular carcinoma through activation of the mitochondrial dysfunction via Nrf2/HO-1/GPX4 axis [J]. *Phytochemistry*, 2024, 122:155135.
- [63] WU X, JIN L, REN D, et al.  $\alpha$ -Hederin causes ferroptosis in

- triple-negative breast cancer through modulating IRF1 to suppress GPX4[J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156611.
- [64] SHEN Z, ZHAO L, YOO S A, et al. Emodin induces ferroptosis in colorectal cancer through NCOA4-mediated ferritinophagy and NF- $\kappa$ B pathway inactivation [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9-10): 1810-1823.
- [65] HUANG F, PANG J, XU L, et al. *Hedyotis diffusa* injection induces ferroptosis via the Bax/Bcl2/VDAC2/3 axis in lung adenocarcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154319.
- [66] 陈发章, 王君, 徐海珍, 等. 雄黄抑制食管癌细胞增殖、侵袭并诱导细胞铁死亡[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(1): 108-115.  
CHEN F Z, WANG J, XU H Z, et al. Realgar inhibits proliferation, invasion and induces cellular ferroptosis in esophageal cancer cells [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(1): 108-115.
- [67] 雷彩云, 毛丹, 丁陈陈, 等. 健脾解毒方联合化疗治疗大肠癌术后患者的临床观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(11): 64-67.  
LEI C Y, MAO D, DING C C, et al. Clinical observation of Jianpi Jiedu Fang combined with chemotherapy on the treatment of postoperative patients with colorectal cancer[J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2016, 36(11): 64-67.
- [68] OU Q L, CHENG L, CHANG Y L, et al. Jianpi Jiedu decoction reverses 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by suppressing the xCT/GSH/GPX4 axis to induce ferroptosis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27082.
- [69] CHEN M, MA S, JI W, et al. Shenqi Sanjie granules induce Hmx1-mediated ferroptosis to inhibit colorectal cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10(18): e38021.
- [70] 马佳乐, 梁欣奕, 张馨元, 等. 半夏泻心汤调控铁死亡对胃癌前病变大鼠的作用机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(7): 1542-1546.  
MA J L, LIANG X Y, ZHANG X Y, et al. Effect of Banxia Xiexin decoction on ferroptosis in rat models of precancerous lesion of gastric cancer [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(7): 1542-1546.
- [71] 翦慧颖, 李克雄, 曾普华. 实脾消积饮含药血清对肝癌HepG2细胞线粒体动力学平衡和铁死亡的影响[J]. *中医杂志*, 2024, 65(6): 609-617.  
JIAN H Y, LI K X, ZENG P H, et al. Effect of Shipi Xiaoji Beverage-containing serum on mitochondrial dynamics imbalance and ferroptosis of liver cancer HepG2 cells [J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 65(6): 609-617.
- [72] 李兴强, 晁旭, 田甜, 等. 基于p53/SLC7A11/GPX4信号通路研究桂枝茯苓丸抑制肝癌肿瘤组织血管生成及诱导铁死亡的分子机制[J]. *药学报*, 2025, 60(6): 1755-1766.  
LI X Q, CHAO X, TIAN T, et al. Exploring the mechanism of action of Guizhi Fuling Wan on angiogenesis and ferroptosis for the treatment of hepatocellular carcinoma based on p53/SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. *Acta Pharm Sin*, 2025, 60(6): 1755-1766.
- [73] 邹薇, 陈敏. 舒肝宁注射液药理作用与临床应用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(10): 2427-2431.  
ZOU W, CHEN M. Progress of pharmacological effects and clinical application of Shuganning injection [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(10): 2427-2431.
- [74] DU J, WANG L, HUANG X, et al. Shuganning injection, a traditional Chinese patent medicine, induces ferroptosis and suppresses tumor growth in triple-negative breast cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153551.
- [75] SONG S, WEN F, GU S, et al. Network pharmacology study and experimental validation of Yiqi Huayu decoction inducing ferroptosis in gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 820059.

[责任编辑 孙丛丛]