

基于铁死亡理论的中医药防治肿瘤研究进展

张启立¹, 赵磊^{1,2,3,4*}, 夏鹏飞^{1,3,4}, 武晓玉¹, 续艳丽^{1,2}, 彭雪晶¹, 杨飞霞¹,
边惠琴¹, 李娇娇¹

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 兰州市食品药品检验检测研究院, 兰州 730000;
3. 甘肃省高校中藏药化学与质量研究省级重点实验室, 兰州 730000;
4. 甘肃省道地药材质量标准化技术研究与推广工程实验室, 兰州 730000)

[摘要] 铁死亡是指在铁离子的参与下,因铁依赖性活性氧的异常堆积而导致氧化还原平衡失调而引起的一种新型细胞死亡方式。近年来研究发现铁死亡与多种疾病的发生存在一定关联,尤其对于肿瘤的发生发展具有一定的调节作用。中医药在肿瘤的防治过程中具有独特优势,如何利用铁死亡理论指导中医药有效防治癌症等肿瘤类疾病是该领域新的研究热点。该文从铁死亡理论的提出、作用机制和信号通路,肿瘤治疗中的应用及基于铁死亡理论的中药活性研究等方面进行了整理和总结,发现铁死亡的发生与铁代谢、脂质活性氧代谢等多种信号通路及基因的表达有关,铁死亡在肿瘤的发生发展、治疗、以及肿瘤免疫中都发挥着重要的调控作用,这将为肿瘤的治疗和抗癌药物的研发提供了策略。同时对中药干预铁死亡发挥生物活性的整理发现,诸如黄芩、葛根、黄芪、银杏、淫羊藿、青蒿、丹参等多味中药,脑泰方、四君子汤、参麦注射液等中药复方,以及黄芩素、双氢青蒿素、葛根素、萜萜酰胺、木犀草素、槲皮素等多种中药有效成分,均能够通过调节铁死亡发挥抗肿瘤等生物活性。可见,中药在通过调控铁死亡防治肿瘤等疾病方面潜力巨大。该文为铁死亡理论的深入研究及指导中医药防治肿瘤类疾病等方面提供理论依据和研究思路。

[关键词] 铁死亡; 信号通路; 作用机制; 中医药; 肿瘤防治

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)22-0222-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212225

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210927.2052.002.html>

[网络出版日期] 2021-09-28 14:27

Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor Based on Ferroptosis: A Review

ZHANG Qi-li¹, ZHAO Lei^{1,2,3,4*}, XIA Peng-fei^{1,3,4}, WU Xiao-yu¹, XU Yan-li^{1,2},
PENG Xue-jing¹, YANG Fei-xia¹, BIAN Hui-qin¹, LI Jiao-jiao¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Lanzhou Institute of Food and Drug Control, Lanzhou 730000, China; 3. Key Laboratory of Chemistry and Quality for Traditional Chinese Medicine (TCM) of Colleges of Gansu Province, Lanzhou 730000, China; 4. Gansu Province Engineering Laboratory for TCM Standardization Technology and Popularization, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Ferroptosis is a new type of cell death caused by abnormal accumulation of iron-dependent reactive oxygen species (ROS) and imbalance of redox with the participation of iron ions. In recent years, studies have found that ferroptosis is associated with various diseases and can especially regulate the development of tumors. Chinese medicine has unique advantages in tumor prevention and treatment. How to use ferroptosis theory to guide the prevention and treatment of cancer and other tumor diseases by Chinese medicine

[收稿日期] 20210806(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82160457,81660577);甘肃省青年科技基金计划项目(20JR5RA175);甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA564);甘肃省教育厅“双一流”科研重点项目(GSSYLXM-05)

[第一作者] 张启立,在读博士,讲师,从事中药药效物质基础和质量标准研究,E-mail:zql7751990@126.com

[通信作者] *赵磊,博士,教授,博士生导师,从事中药药效物质基础和质量标准研究,E-mail:zzyhx@gszy.edu.cn

is a new research hotspot. This paper summarizes the proposal, action mechanism, and signaling pathway of ferroptosis, its application in tumor therapy, and the research on the activity of Chinese medicine based on ferroptosis. Results found that the occurrence of ferroptosis is related to iron metabolism, lipid ROS metabolism, and other signaling pathways and gene expressions. Ferroptosis can regulate tumor initiation and development, treatment, and tumor immunity, which provides strategies for tumor treatment and anti-tumor drug development. By analyzing the biological activity of Chinese medicine against ferroptosis, we found that Chinese medicines (Scutellariae Radix, Puerariae Lobatae Radix, Astragali Radix, Ginkgo, Epimedii Folium, Artemisiae Annuae Herba, and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma), Chinese herbal compounds (Naotaifang, Si Junzitang, and Shenmai injection), and Chinese medicine effective components (baicalein, dihydroartemisinin, puerarin, piperlongumine, luteolin, and quercetin) can exert antitumor and other biological activities by regulating ferroptosis. Therefore, Chinese medicine has great potential in preventing and controlling tumors and other diseases by regulating ferroptosis. This paper provides theoretical basis and research ideas for the in-depth study of ferroptosis theory and guides the prevention and treatment of tumor diseases by Chinese medicine.

[Keywords] ferroptosis; signaling pathway; mechanism; Chinese medicine; tumor prevention and treatment

近些年来全球恶性肿瘤的发病率呈不断上升态势,每年有近千万人死于各种肿瘤类疾病。国际癌症研究机构(IARC)发布的最新统计数据显示,2020年全球新发癌症病例1 929万例,死亡996万例,其中我国新发癌症病例457万例,死亡300万例,分别占全球总量的23.7%和30%,均居全球首位^[1]。癌症已经持续严重威胁着人类的生命和健康,相比于其他国家,我国癌症发病率、死亡率均较高。自该类疾病被发现以来,人类一直致力于其发病机制、治疗药物及治疗技术的研究,取得了诸多成果。癌症是一类可防、可控、可治的慢性病,对于早期肿瘤采用手术或化学治疗等手段治愈率较高,发展至中晚期多采用多种方法综合治疗,如手术切除辅以放、化疗及靶向药物治疗,但预后较差。肿瘤的发生发展与细胞的死亡密切相关,癌细胞的重要特点之一是逃避死亡,靶向药物及放化疗等治疗手段主要试图通过抑制癌细胞的生长,诱导癌细胞的死亡,进而达到对疾病的治疗作用。铁死亡是近些年来发现的一种不同于细胞凋亡、自噬、坏死和焦亡等的新的细胞死亡方式。研究发现,铁死亡与多种疾病的发生密切相关^[2],更为重要的是铁死亡与肿瘤细胞生长抑制密切相关^[3]。因此,是否可通过增加肿瘤细胞铁死亡抑制其生长,研发肿瘤化疗药物及克服肿瘤耐药性^[4],或通过诱导肿瘤细胞铁死亡来开发新型肿瘤治疗手段成为近几年的研究热点。中医药在防治肿瘤方面具有其独特的优势,但大部分中药在治疗过程中靶向性及信号通路不够明确,如何从铁死亡理论出发,研究中药防治肿

瘤的作用机制,或从中药及其体内发现良好的抗肿瘤药物是该领域一大研究方向。本文结合近些年来对铁死亡的研究,从理论的提出,作用机制和信号通路,肿瘤的治疗及中医药防治肿瘤等方面对其进行了整理,旨在为该理论的深入研究及疾病的防治提供理论依据。

1 铁死亡理论的提出

铁死亡是一种在铁离子的参与下,因铁依赖性活性氧(ROS)的异常堆积而导致氧化还原平衡失调,最终导致细胞死亡的新型死亡方式^[5]。2012年DIXON等^[6]用抗肿瘤药物erastin处理基因突变的人纤维肉瘤细胞系HT-1080,观察发现处理后细胞内脂质ROS显著增加,同时细胞出现分离及死亡,但采用抑制剂去铁胺(DFO)共孵育后,细胞死亡数量明显降低,因此推断这种细胞死亡方式与脂质ROS及铁离子的浓度相关。其实早在2003年DOLMA等^[7]已经发现这种细胞死亡方式,2008年YANG等^[8]在研究其新化合物RSL3和RSL5导致细胞死亡方式时发现与前者相似的结果。随后这一研究成果在Cell杂志进行发表,并将其命名为铁死亡,铁死亡的概念因此被提出来^[9]。细胞发生铁死亡后主要形态特征为线粒体变小,双层膜密度增加,线粒体嵴消失,外层线粒体膜破裂,细胞质以及脂质活性氧自由基增多。调控铁死亡的信号通路及机制见图1。

2 参与铁死亡发生的信号通路及调节因子

目前研究发现调控铁死亡发生的信号通路主要以铁代谢和脂质ROS代谢为主,其中在脂质ROS

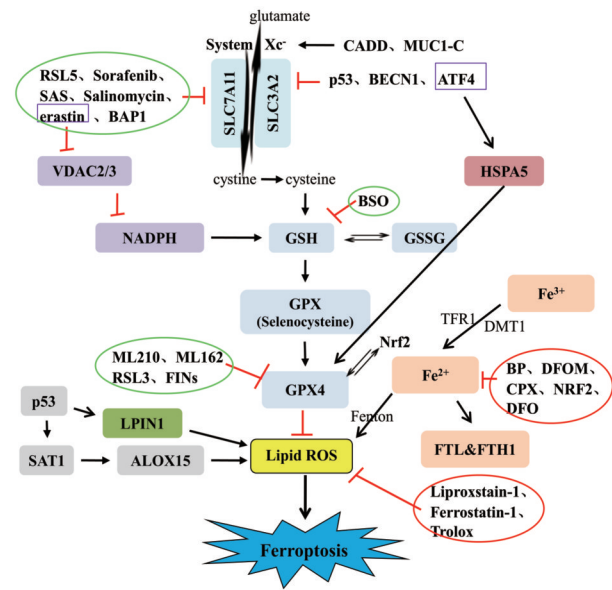


图1 调控铁死亡的信号通路及机制

Fig. 1 Signaling pathways and mechanisms regulating ferroptosis

代谢由于调节因子不同信号通路有所差异,但其在细胞铁死亡过程中都发挥着重要作用。

2.1 铁代谢途径 铁是人体内重要的微量元素,保持正常的铁平衡对机体氧的运输,DNA和ATP的生物合成等至关重要。铁主要以离子形式存在于体内,细胞内 Fe^{2+} 超标会诱发机体产生大量具有代谢毒性的ROS,进而氧化细胞膜脂质等导致细胞铁死亡。铁还以 Fe^{3+} 形式存在,研究发现膜蛋白转铁蛋白受体1(TFR1)可转运三价铁离子进入细胞,在二价金属转运蛋白1(DMT1)作用下将 Fe^{3+} 转为 Fe^{2+} ,多余的铁储存在铁蛋白,铁蛋白包括铁蛋白轻链(FTL)和铁蛋白重链1(FTH1),可调控储存铁离子^[10]。此外,铁反应元件结合蛋白2(IREB2),核转录因子 E_2 相关因子2(Nrf2)可调控细胞内的二价铁离子,其中Nrf2体现抗铁死亡的作用^[11]。研究还发现以RAS突变的铁死亡敏感细胞中有增高的TFR1和降低的转铁蛋白FTL和FTH1,表明RAS突变的铁死亡敏感细胞中铁摄入增多,而储存能力降低,铁超载诱导细胞发生铁死亡^[12]。此外还发现,铁螯合剂对erastin诱导的铁死亡具有抑制作用,补充外源性的铁对其具有促进重要,可见铁代谢过程中通过对铁离子的调控可以影响细胞发生铁死亡。

2.2 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(System Xc⁻)途径

System Xc⁻被认为是细胞发生铁死亡的重要调节因子,在细胞增殖、肿瘤发生及放疗中发挥重要调节作用^[13-14]。研究发现抗肿瘤药物erastin及柳氮磺胺吡啶(SAS)可通过抑制System Xc⁻,减少细胞

内胱氨酸的摄取,导致谷胱甘肽(GSH)合成减少,诱导脂质过氧化损伤以及大量ROS堆积,最终导致细胞发生铁死亡^[15],同时,轻链亚基SLC7A11也是该过程中很重要的一个基因,其可通过参与GSH的合成,或与自噬关键蛋白BECN1形成复合物,诱导脂质过氧化反应,导致细胞发生铁死亡^[16]。此外,HASEGAWA等^[17]发现,黏蛋白C跨膜糖蛋白C端亚基(MUC1-C)对于维持System Xc⁻的稳定性具有重要作用,erastin及SAS处理过的细胞MUC1-C的表达水平显著降低,System Xc⁻稳定性被破坏,进而诱导细胞发生铁死亡。可见,System Xc⁻主要通过调控细胞内外胱氨酸与谷氨酸的平衡,维持GSH的水平来调控细胞发生铁死亡的。

2.3 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)4通路

GSH-Px是机体内广泛存在的一种重要的过氧化物分解酶^[18],其家族中主要成员GSH-Px4可降解细胞中铁超载诱导的过氧化氢及其他小分子过氧化物,防止ROS大量堆积所导致的铁死亡,铁死亡诱导剂RSL3就是直接结合GSH-Px4,导致细胞脂质过氧化,ROS堆积,最终导致细胞铁死亡的发生。抗肿瘤药物erastin诱导细胞铁死亡与GSH-Px4也存在一定关系,研究表明erastin主要抑制System Xc⁻,从而抑制机体GSH的合成,间接抑制GSH-Px4,导致细胞铁死亡^[13,19]。此外,ZHAO等^[20]研究发现沉默胶质瘤细胞中GSH-Px4可抑制胶质瘤细胞的增殖及迁移,KINOWAKI等^[21]发现GSH-Px4与弥漫性B细胞淋巴瘤预后显著相关。因此,GSH-Px4是调节细胞发生铁死亡的一个关键因子,也是导致细胞铁死亡的一个重要可控通路,GSH-Px4的失活将导致细胞内过氧化物清除障碍,ROS大量积累,最终导致细胞铁死亡的发生。

2.4 p53/SAT1/ALOX15通路

p53基因是一个重要的人体抑癌基因,参与细胞增殖、凋亡、分化及代谢等过程^[22-23]。OU等^[24]研究发现,SAT1作为p53的直接靶基因,参与调控细胞铁死亡,p53可以激活SAT1,调控花生四烯酸-15脂氧合酶(ALOX-15),诱导细胞脂质过氧化,ROS堆积,最终导致细胞发生铁死亡。可见,p53/SAT1/ALOX15是导致肿瘤细胞铁死亡的一个重要通路,p53基因在该通路中发挥着重要的调节作用。HUANG等^[25]研究发现,erastin处理过的肺癌细胞其p53表达量显著升高,SLC7A11的表达显著降低,进而抑制System Xc⁻,导致胱氨酸的摄取减少,GSH合成减少,进一步抑制GSH-Px4的活性,最终诱导细胞发生铁死亡。

2.5 其他通路 Nrf2是机体内重要的抗氧化反应调节因子,研究发现SLC7A11与SLC3A2偶联构成System Xc⁻过程中, Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)异常激活可破坏Nrf2抗氧化反应从而调控铁死亡的发生^[26-28]。转录激活因子4(ATF4)是ATF家族中的一员,ATF4过表达可显著上调谷氨酸逆向转运蛋白的表达,而敲减ATF4后,SLC7A11的表达水平亦显著下调,且敲减ATF4可增加细胞对Sorafenib以及erastin的敏感性,促进细胞铁死亡的发生^[29]。ZHU等^[30]发现,ATF4可激活HSPA5的表达,HSPA5可与GSH-Px4结合从而抑制铁死亡。因此,ATF4在铁死亡的发生中亦发挥重要调控作用。

可见,多种信号通路可以调控铁死亡的发生。针对信号通路及调节因子的研究在药物研发、疾病治疗过程中具有重要意义,对铁死亡开展此方面研究是近年来肿瘤学研究的热点,但铁死亡信号通路还有诸多机制尚不明确,随着科学研究的深入,还需要全面地对铁死亡的重要标志物进行识别、对相关信号通路进行研究。

3 铁死亡在肿瘤治疗中的应用

3.1 对原发性肝癌(LC)的抑制作用 LC严重威胁人民的生命和健康,也给社会及人们带来巨大的损失^[31]。目前LC的治疗主要为药物和手术治疗,但治疗效果均不如人意,特别是对于晚期LC,治疗方法十分有限。随着铁死亡研究的深入,大量关于LC与铁死亡之间的关系相继被报道。研究发现在人体内肝细胞通过内分泌及旁分泌等复杂的机制具有储存铁离子的能力,当肝细胞癌变后,铁代谢调节紊乱,铁相关蛋白的水平亦发生变化诱导发生依赖铁的细胞死亡^[32-33]。铁死亡诱导剂Sorafenib是多靶点的靶向治疗药物,在LC的治疗中备受关注,LOUANDRE等^[34]研究发现铁离子和脂质ROS在Sorafenib对LC的治疗中起重要作用,Sorafenib是通过诱导细胞发生铁死亡对LC起到治疗作用的。

3.2 对肾细胞癌(RCC)的抑制作用 RCC是常见的泌尿系恶性肿瘤,占泌尿系肿瘤的第2位,且发病率逐年增长^[35]。大量关于铁死亡理论的研究选取肾癌细胞为实验对象,研究发现可通过诱导肾癌细胞铁死亡来抑制肾脏肿瘤的发生和发展,YANG等^[36]对诱导的肾癌细胞深入研究发现GSH-Px4对肿瘤细胞发生铁死亡起到很重要的调节作用,同时发现抗肿瘤药物erastin是通过消耗GSH来灭活GSH-Px4诱导肾癌细胞发生铁死亡,相反RSL3是直接通过抑制GSH-Px4诱导肾癌细胞发生铁死亡。

此外,临床上使用的一些癌症治疗药物如铁死亡诱导剂Sorafenib主要可应用于发生转移后不宜手术的晚期肾癌患者的治疗^[9]。

3.3 对结直肠癌(CRC)的抑制作用 CRC是指发生于结肠或直肠的癌变,是消化系统中常见恶性肿瘤,根据调查显示,我国结直肠癌发病率均呈现出明显上升态势^[37]。研究发现erastin能够诱导多种CRC细胞发生铁死亡,其中p53突变的Caco-2, DLD1和SW837细胞对erastin的敏感度较高,p53和二肽基酶4在控制脂质代谢方面联系密切,可为诱导细胞铁死亡进而治疗CRC提供策略^[38]。

3.4 对卵巢癌(OC)的抑制作用 OC是女性妇科常见的恶性肿瘤之一^[39]。仓唯等^[40]在探讨铁死亡激活剂erastin对人上皮性卵巢癌(EOC)细胞顺铂敏感性的影响及机制,发现在EOC细胞加入低浓度铁死亡激活剂erastin处理后,使顺铂诱导的凋亡细胞数目增多,同时促进凋亡相关蛋白含半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-3的活化,提示erastin可能通过活化凋亡通路促进EOC细胞凋亡,进而提高EOC细胞株HEY,SKOV3细胞对顺铂的敏感性。也有研究发现经青蒿素的衍生物蒿甲醚(ART)处理过的OC细胞中ROS水平增高,导致OC细胞死亡,可见ART可诱导卵巢癌细胞发生铁死亡,而其抑制剂ferrostatin-1能抑制OC细胞发生死亡^[41]。

3.5 对其他癌细胞的抑制作用 ELING等^[42]研究发现青蒿素可致使KRAS突变型的胰腺导管腺癌细胞发生铁死亡,主要机制是通过诱导细胞内铁及ROS的增加。KIM等^[43]研究发现黑色素细胞瘤内超微纳米颗粒可诱导细胞发生铁死亡,抑制肿瘤生长。SCHOTT等^[44]研究发现erastin和RSL3可诱导原癌基因RAS突变的横纹肌肉瘤细胞发生铁死亡。SUN等^[45]研究发现热休克蛋白-1(HSPB-1)对子宫颈癌细胞发生的铁死亡起到负性调节作用。ROH等^[46]对头颈部癌症研究时发现青蒿素可以诱导头颈部肿瘤细胞发生铁死亡,对顺铂耐药的头颈部肿瘤细胞系作用相对减低,因此可以通过青蒿素诱导铁死亡抵制顺铂在头颈部癌症治疗中的耐药性,增强其化疗疗效。弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBcl)是一种侵袭性的淋巴造血系统恶性肿瘤,具有高度异质性^[47],铁死亡诱导剂SAS在临床主要用于DLBcl的治疗。

4 基于铁死亡理论的中药活性研究

目前临床上常用的抗肿瘤药物具有选择性差、毒副作用强以及易产生耐药等缺点,严重限制了其疗效的发挥。近些年随着对中药的深入研究,其抗

肿瘤活性逐步被挖掘出来,此外中药在抗肿瘤过程中毒副作用小、耐药性低等优点也成为其优势所在,然后中药在治疗疾病中的物质基础不明且与疾病相关性低,作用机制不清等问题依然存在。铁死亡理论的提出,从某些方面全新的解释了一些中药及其有效成分发挥抗肿瘤活性的机制,同时也为从中药中开发研究新的抗肿瘤活性物质提供了新思路 and 方向。近年围绕中药及其化学成分诱导肿瘤细胞铁死亡,或从中医药理论出发寻求其诱导剂等方面开展了大量研究,也取得了诸多进展。

4.1 中药调节铁死亡的研究 欧海亚等^[48]采用网络药理学的方法,以铁死亡相关靶点作为切入点,通过数据库检索、小分子配体匹配,筛选出15个潜在靶点,同时也筛选出了35个候选化合物,将该靶点与化合物构建成靶点-化合物网络,通过分析得出槲皮素、芹菜素、木犀草素、染料木黄酮、表没食子儿茶素没食子酸酯、辣椒素6种化合物可作用于多个铁死亡相关靶点蛋白,此外血红素加氧酶1(HMOX1),鼠双微染色体2(MDM2),丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1),红细胞衍生核因子2样蛋白2(NFE2L2),细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A)等靶点对中药有效成分具有较强的敏感性。通过构建化合物-中药网络,对301味中药及化合物的匹配和筛选分析,初步推测白果、枇杷叶、余甘子、葛花、槐角、麻黄根、女贞子、沙棘等8味中药能够明显调控铁死亡。同时对中药性味、归经与铁死亡相关性进行了探讨,该研究明确了中药干预铁死亡的物质基础及一般规律,表明中药具备调节铁死亡的能力且拥有巨大开发价值。

有报道中药白果提取物在调节神经系统改善神经功能方面,与铁死亡对神经系统疾病产生影响的机制基本一致^[49],提示白果与铁死亡之间可能存在关联性。另有采用药物干预小鼠AD模型,普鲁士蓝染色检测海马铁分布及水迷宫检测小鼠学习记忆能力,发现葛根、黄芪、淫羊藿可通过抑制铁聚集改善学习记忆能力^[50]。中药复方脑泰方可促进脑缺血后铁输出蛋白Fpn的表达抑制铁聚集,保护神经元^[51]。都可能与铁死亡存在一定潜在关系。

4.2 中药化学成分调节铁死亡的研究

4.2.1 青蒿素及其衍生物调节铁死亡的研究 众所周知从植物黄花蒿中提取分离出的有效成分青蒿素是治疗疟疾的主要药物,此外还具有多种药理作用^[52]。在抗肿瘤研究方面,青蒿素及其衍生物能够诱导肿瘤细胞发生铁死亡,是一种铁死亡诱导

剂^[53]。关于青蒿素及其衍生物抗肿瘤活性与铁死亡之间的关系近年来研究较多。费伟东等^[54]在研究青蒿素衍生物双氢青蒿素(DHA)诱导肿瘤细胞铁死亡及其机制时,首先用DHA与FeSO₄体外芬顿样(Fenton)反应并采用TMB检测,荧光显微镜进行观察,最终发现DHA能够在Fe²⁺的催化下发生Fenton反应并产生·OH。然后选取HepG2细胞使其DHA与共孵育,发现在内源性铁的催化下发生Fenton反应后细胞内ROS的含量显著升高,所生成的·OH将PL-PUFA-OH氧化成PL-PUFA-OOH,同时·OH能够将GSH氧化成GSSG,导致GSH-Px4的活性降低进而使得PL-PUFA-OOH的还原受到阻碍。最终,由于细胞内活性氧含量与脂质过氧化物含量升高,使得细胞形态变大,最终细胞膜破碎解离。这一结果说明了DHA是通过Fenton反应升高细胞内活性氧而最终诱导肿瘤细胞发生铁死亡,且外源性铁可以加速DHA发生Fenton反应进而加速肿瘤细胞铁死亡的发生与发展。

徐文慧^[55]对青蒿素衍生物抗疟机制是否有铁死亡的参与进行研究,发现铁死亡是诱导恶性疟原虫死亡的一种重要方式,也是双氢青蒿素抗疟机制中的一个重要通路。研究还发现铁死亡诱导剂erastin, RSL3, Sorafenib可剂量依赖性地诱导恶性疟原虫死亡,同时铁死亡诱导剂与双氢青蒿素联合作用于恶性疟原虫后显示出协同或者相加效果,该发现为青蒿素类联合用药抗疟提供了一种新思路。

4.2.2 黄芩素调节铁死亡的研究 黄芩是临床上很常用的清热类中药,从中分离出的黄酮类单体有效成分黄芩素具有抗病毒、抗菌、抗过敏、清除自由基、治疗癌症和免疫调节的功能。研究发现黄芩素也是一种天然的铁死亡抑制剂,黄芩素作用机制主要是其可抑制Fe²⁺生成,降低谷胱甘肽消耗,保护细胞免受膜脂质过氧化,减少ROS的产生,避免细胞死亡。PROBST等^[56]发现黄芩素可通过降低脂质过氧化和ROS的产生保护RSL3诱导的急性淋巴细胞白血病细胞的铁死亡。XIE等^[57]研究发现黄芩素可抑制Fe²⁺的生成及GSH的消耗和脂质过氧化,此外也可抑制erastin诱导的GSH-Px4降解,保护细胞免受膜脂质过氧化,进而抑制胰腺癌细胞中麦角菌素诱导的铁死亡。PEREZ等^[58]发现黄芩素可调节铁稳态和抑制Fenton反应,是一种铁螯合剂。可见,黄芩素作为一种天然的铁死亡抑制剂^[59],在调控铁死亡过程中扮演重要角色。

4.2.3 其他中药化学成分调节铁死亡的研究 研

究发现中药葛根中有效成分葛根素能调节脂质过氧化和铁过载来抑制铁死亡的发生进而抗心肌细胞死亡^[60-61],同时可通过降低 ROS 来调控铁稳态,抑制细胞发生铁死亡,此外葛根素可通过多靶点抑制细胞凋亡^[61]。中药葶苈具有温中散寒,下气止痛的功效,其化学成分中生物碱类化合物葶苈酰胺可通过提高胰腺癌细胞、结肠癌细胞、乳腺癌细胞、头颈部癌细胞及肝癌细胞中 ROS 水平,进而调节铁代谢来诱导癌细胞铁死亡,发挥抗肿瘤活性^[61]。芥兰等十字花科植物中含有的一类有机硫化物异硫

氰酸盐,具有良好的生物活性,其中以苯乙基异硫氰酸盐为代表的一些化合物能够调节细胞氧化水平和铁代谢,是一种 ROS 诱导剂,能够诱导乳腺癌细胞凋亡,进而预防和治疗肿瘤^[62]。此外,研究发现中药化学成分 β -胡萝卜素、花青素类、槲皮素、芹菜素、木犀草素、染料木黄酮、表没食子儿茶素没食子酸酯、辣椒素等均能够调节细胞铁死亡,其他一些中药及其化学成分与铁死亡相关的研究及其意义其见表 1。中药化学成分复杂多样,其跟铁死亡之间的相关性还需不断探索和深入研究。

表 1 基于铁死亡理论的中药活性研究及其意义

Table 1 Study and significance on activity of Chinese medicine based on ferroptosistheory

中药或复方	化学成分	生物活性	研究意义	文献
银杏(花)	乙酸乙酯部位(木犀草素等)	抗血管内皮细胞铁死亡	为抗血管炎症损伤药物研发提供新靶点和新的治疗策略	[63]
花椒	异丁基酰胺化合物	保护小鼠海马神经元细胞的机制与抑制铁死亡有关		[64]
白果	白果提取物	抗氧化作用,对神经系统具有调节作用,可改善神经功能。与铁死亡对神经系统疾病产生影响的机制基本一致	推测具有抗氧化作用的枇杷叶、余甘子等中药也可对铁死亡产生干预作用	[48]
淫羊藿	淫羊藿苷	抑制骨髓间充质干细胞铁死亡,提高骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的能力	证实淫羊藿苷可改善铁死亡诱导剂导致的骨髓间充质干细胞凋亡,并且促进心肌细胞分化标记物 GATA4、cTnT 的表达	[65]
青蒿	双氢青蒿素	铁死亡是诱导恶性疟原虫死亡的一种重要方式,也是双氢青蒿素抗疟机制中的一个重要通路	为青蒿素类联合用药抗疟提供了新思路	[58]
葶苈	生物碱类化合物葶苈酰胺	对胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、头颈部癌及肝癌等癌细胞具有抑制作用,调控铁代谢来诱导癌细胞铁死亡发挥抗肿瘤活性	该化合物在抗肿瘤方面前景广阔	[61]
丹参	丹参酮 II A	可抑制肝细胞铁死亡相关因子保护动脉粥样硬化小鼠肝脏,也可通过减少脂质过氧化进而减少肝脏脂质沉积	为防治动脉粥样硬化肝脏疾病提供新靶点	[66]
槐耳	发酵后热水提取物	能够抑制人非小细胞肺癌 NCI-H1299 细胞增殖和迁移能力,而且能够诱导其凋亡和铁死亡的发生	为槐耳临床治疗肺癌提供了新的理论依据	[67]
淫羊藿、黄芪、葛根		具有抑制铁聚集,改善学习记忆能力的功效		[50]
葛根	葛根素	抗心肌细胞死亡;改善氧化损伤和细胞凋亡;抑制视网膜炎症性体激活;抑制细胞内活性氧和线粒体去极化的增加,避免细胞损伤;抑制细胞凋亡和视网膜神经节细胞损伤等	以上生物活性均与抑制或降低 ROS,调节铁稳态,抑制铁过载,从而抑制细胞铁死亡有关	[61,68-69]
脑泰方(黄芪、川芎、地龙、僵蚕)		通过调控 GSH-Px4-脂质代谢途径调控铁死亡的发生,来达到抗脑梗死的作用	探讨了铁死亡-脂质代谢通路调控脑梗死的新机制	[51,70]
四君子汤		通过抑制铁死亡途径对动脉粥样硬化模型小鼠肝脏脂质沉积产生了一定的影响	防治动脉粥样硬化与抑制肝脏铁死亡途径相关	[71]
参麦注射液(人参、麦冬、五味子)		通过激活 Nrf2/GSH-Px4 信号通路,从而抑制铁死亡来发挥改善心肌缺血再灌注损伤	为防治心肌缺血再灌注损伤提供新视角	[72]

5 总结与展望

本文通过对铁死亡理论的提出,其作用机制、信号通路及在肿瘤治疗中的应用进行整理研究发现,铁死亡这种新型细胞死亡方式与肿瘤等多种疾病相关联,这为疾病的治疗提供了新的思路和可能,尤其是一些可直接或间接靶向影响肿瘤细胞发生铁死亡相关分子被鉴定,同时不同信号通路及多种基因的调控、表达与铁死亡之间的关系逐渐明确,这些都将对肿瘤的治疗和抗癌药物的研发具有非常重要意义。此外,铁死亡和脂代谢在肿瘤免疫中亦发挥着重要的调控作用,而这种相互作用广泛调控着肿瘤的发生、发展、转移、治疗、抵抗及肿瘤免疫,这为癌症的治疗提供了潜在的治疗策略。

同时,通过对中药干预铁死亡发挥抗肿瘤等生物活性及其物质基础进行整理研究发现,诸如银杏、葛根、黄芪、淫羊藿、枇杷叶、余甘子、槐角、麻黄根、女贞子、沙棘、花椒、青蒿等多味中药对铁死亡机制具有较大的调节作用。黄芩素,双氢青蒿素,丹参酮Ⅱ_A,萜萜酰胺, β -胡萝卜素,花青素类,槲皮素,芹菜素,木犀草素,染料木黄酮,表没食子儿茶素没食子酸酯,辣椒素等多种中药化学成分均能够通过调节ROS水平影响铁代谢来诱导(或抑制)铁死亡发挥抗肿瘤等生物活性。脑泰方、四君子汤、参麦注射液等复方可通过调控GSH-Px4-脂质代谢途径或激活Nrf2/GSH-Px4信号通路等,进而调控铁死亡的发生,来达到抗脑梗死及改善心肌缺血再灌注损伤等作用。可见,中药及其化学成分等具备调节铁死亡的能力且拥有巨大开发潜力。

随着科学的不断发展,人们通过深入探索和探究不断刷新对疾病的认知,细胞在人体生命中扮演着十分重要的角色,而不断发现的新型细胞死亡方式为更加详尽及全面的探索疾病发生机制提供了可能,并为寻找新的疾病治疗方法提供更加科学理论依据。铁死亡相关理论的研究还处于初级阶段,有许多难题急需去解决,如何通过激活或抑制铁死亡来干预疾病的发生发展,如何通过铁死亡理论来指导中医药防治肿瘤等疾病使其发挥自身优势,明确中药及复方的活性成分及中药抗肿瘤作用机制,进而突破中医药发展瓶颈,实现中药现代化、科学化、国际化,这些难题还需不断去深入研究。

[参考文献]

[1] 邹小农,贾漫漫,王鑫,等.《2020全球癌症报告》要点解读[J].中国胸心血管外科临床杂志,2021,28

(1):11-18.

- [2] WANG H, AN P, XIE E J, et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 449-465.
- [3] ZHANG Y L, SHI J J, LIU X G, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-1192.
- [4] DOLL S, CONRAD M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(6): 423-434.
- [5] YAGODA N, VONRECHENBERG M, ZAGABJOR E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels[J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864-868.
- [6] 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.
- [7] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, et al. Identification of geno-type-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296.
- [8] YANG W S, STOCKWELL B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245.
- [9] 马志红,廉猛,苏才丽,等.铁死亡与肿瘤的研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2018,34(11):1247-1251.
- [10] PANTOPOULOS K, PORWAL S K, TARTAKOFF A, et al. Mechanisms of mammalian iron homeostasis[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(29): 5705-5724.
- [11] MANZ D H, BLANCHETTE N L, PAUL B T, et al. Iron and cancer: recent insights[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1368(1):149-161.
- [12] GAO M H, MONIAN P, JIANG X J. Metabolism and iron signaling in ferroptotic cell death[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 35145-35146.
- [13] 李春燕,孙传政,宋鑫.肿瘤细胞死亡的一种新形式——铁死亡[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(11):1208-1214.
- [14] WANG L Y, LIU Y C, DU T T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675.
- [15] SEHM T, RAUH M, WIENDIECK K, et al.

- Temozolomide toxicity operates in a xCT/SLC7a11 dependent manner and is fostered by ferroptosis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74630-74647.
- [16] SONG X X, ZHU S, CHEN P, et al. AMPK-mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc⁻ activity [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-2399.
- [17] HASEGAWA M, TAKAHASHI H, RAJABI H, et al. Functional interactions of the cystine/glutamate antiporter, CD44v and MUC1-C oncoprotein in triple-negative breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11756-11769.
- [18] 吕广明, 王艳杰, 刘瑞, 等. 纳米氧化铈的抗氧化生物应用 [J]. *中国科学: 化学*, 2013, 43(10): 1309-1321.
- [19] HU C L, NYDES M, SHANLEY K L, et al. Reduced expression of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase-4 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neurochem*, 2019, 148(3): 426-439.
- [20] ZHAO H Y, JI B, CHEN J G, et al. Gpx4 is involved in the proliferation, migration and apoptosis of glioma cells [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(6): 626-633.
- [21] KINOWAKI Y, KURATA M, ISHIBASHI S, et al. Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(5): 609-619.
- [22] WU M H, SUN Y Q, XU F P, et al. Annexin A2 silencing inhibits proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition through p53-dependent pathway in NSCLCs [J]. *J Cancer*, 2019, 10(5): 1077-1085.
- [23] ASSAILY W, RUBINGER D A, WHEATON K, et al. ROS-mediated p53 induction of Lpin1 regulates fatty acid oxidation in response to nutritional stress [J]. *Mol Cell*, 2011, 44(3): 491-501.
- [24] OU Y, WANG S J, LI D W, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): 6806-6812.
- [25] HUANG C L, YANG M C, DENG J, et al. Upregulation and activation of p53 by erastin-induced reactive oxygen species contribute to cytotoxic and cytostatic effects in A549 lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2363-2370.
- [26] SUN X F, OU Z H, CHEN R C, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184.
- [27] FAN Z, WIRTH A K, CHEN D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(8): 371-372.
- [28] LIU Z X, DONG W J, YANG B W, et al. Tetrachlorobenzoquinone-induced Nrf2 confers neuron-like PC12 cells resistance to endoplasmic reticulum stress via regulating glutathione synthesis and protein thiol homeostasis [J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31(11): 1230-1239.
- [29] CHEN D, FAN Z, RAUH M, et al. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner [J]. *Oncogene*, 2017, 36(40): 5593-5608.
- [30] ZHU S, ZHANG Q, SUN X, et al. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 2064-2077.
- [31] 应倩, 汪媛. 肝癌流行现况和趋势分析 [J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(3): 185-191.
- [32] DEUGNIER Y, TURLIN B. Pathology of hepatic iron overload [J]. *Se-min Liver Dis*, 2011, 31(3): 260-271.
- [33] DONGIOVANNI P, VALENTI L, LUDOVICA F A, et al. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(3): 738-747.
- [34] LOUANDRE C, EZZOUKHRY Z, GODIN C, et al. Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(7): 1732-1742.
- [35] 陈朝虎, 姚志强, 汉大黎, 等. 局部进展性肾癌术后靶向治疗的研究进展 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(6): 450-455.
- [36] YANG W S, SRI R R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GSH-Px4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1): 317-331.
- [37] 王唯全, 李萍, 王楚盈, 等. 结直肠癌的病因病机与药物治疗的研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(1): 194-197.
- [38] 王景, 汪哲, 谭宁华. 小分子化合物诱导结直肠癌细胞死亡方式 [J]. *生命的化学*, 2020, 40(7): 1065-1072.
- [39] 张婉平, 张美英, 夏黎瑶, 等. 卵巢癌患者化疗间隙期血象监测依从性调查分析及护理干预 [J]. *中国现代医生*, 2018, 56(5): 131-134.
- [40] 仓唯, 吴安玥, 狄文, 等. 铁死亡激活剂 Erastin 通过活化凋亡增强卵巢癌细胞顺铂敏感性的研究 [J]. *现*

- 代妇产科进展, 2020, 29(10):1-4.
- [41] GREENSHIELDS A L, SHEPHERD T G, HOSKIN D W. Contribution of re-active oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1):75-93.
- [42] ELING N, REUTER L, HAZIN J, et al. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Oncoscience*, 2015, 2(5):517-532.
- [43] KIM S E, ZHANG L, MA K, et al. Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth [J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11):977-985.
- [44] SCHOTT C, GRAAB U, CUVELIER N, et al. Oncogenic RAS mutants confer resistance of RMS13 rhabdomyosarcoma cells to oxidative stress-induced ferroptotic cell death[J]. *Front Oncol*, 2015, 5(131): 1-7.
- [45] SUN X, OU Z, XIE M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (45):5617-5625.
- [46] ROH J L, KIM E H, JIANG H J, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1):96-103.
- [47] 周怡, 王鑫, 安依涵, 等. 索拉非尼联合地西他滨协同作用诱导弥漫大B细胞淋巴瘤凋亡的机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1):146-152.
- [48] 欧海亚, 叶小鹏, 李舒, 等. 基于网络药理学及数据挖掘探讨中药调节铁死亡的用药规律研究[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(18): 2317-2324.
- [49] JIANG Y N, YANG S W, ZHANG X, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in neurological diseases [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34 (2) : 166-170.
- [50] DONG X H, GAO W J, KONG W N, et al. Neuroprotective effect of the active components of three Chinese herbs on brain iron load in amouse model of Alzheimer' s disease [J]. *Exp The Med*, 2015, 9(4): 1319-1327.
- [51] LIAO J, XIA X, WANG G Z, et al. Naotaifang extract treatment results in increased ferroportin expression in the hippocampus of rat subjected to cerebral ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6) : 4047-4052.
- [52] 袁亚男, 姜廷良, 周兴, 等. 青蒿素的发现和发展 [J]. *科学通报*, 2017, 62(18):1914-1927.
- [53] EFFERTH T. From ancient herb to modern drug: artemisia annua and artemisinin for cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 46(10):65-83.
- [54] 费伟东, 叶轶青, 陈玥, 等. 双氢青蒿素诱导肿瘤细胞铁死亡及其机制研究[J]. *中草药*, 2020, 51(13): 3473-3481.
- [55] 徐文慧. 双氢青蒿素抗疟机制:铁死亡的作用研究 [D]. 北京:中国中医科学院, 2019.
- [56] PROBST L, DCHERT J, SCHENK B, et al. Lipoxygenase inhibitors protect acute lymphoblastic leukemia cells from ferroptotic cell death [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 140(6):41-52.
- [57] XIE Y, SONG X, SUN X, et al. Identification of baicalein as a ferroptosis inhibitor by natural product library screening [J]. *Bio-chem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4):775-780.
- [58] PEREZ C A, WEI Y, GUO M. Iron-binding and anti-Fenton properties of baicalein and baicalin [J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(3): 326-323.
- [59] 段文君, 李怡芳, 栗原博, 等. 帕金森病理机制常谈常新:多巴胺能神经的氧化性死亡——ferroptosis和oxytosis[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(6):823-833.
- [60] LIU B, ZHAO C, LI H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1):233-240.
- [61] 徐文慧, 李沧海, 姜廷良. 铁死亡通路与中药干预机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(20) : 4019-4026.
- [62] MORRIS M E, DAVE R A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenethylisothiocyanate: implications in breast cancer prevention [J]. *AAPS J*, 2014, 16(4):705-713.
- [63] 李敏, 张丹, 张林, 等. 银杏花化学成分对血管内皮细胞铁死亡的抑制作用[J]. *国际药学研究志*, 2020, 47(10): 857-862.
- [64] 张凯峰, 贺鹏杨, 何达海. 花椒中的异丁基酰胺化合物及其对 HT22 海马神经元铁死亡的抑制作用研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(1):18-22.
- [65] 李琦, 孙贵才. 淫羊藿苷对骨髓间充质干细胞铁死亡及向心肌样细胞分化的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(13): 1988-1992.
- [66] 吴瑶, 宋囡, 贾连群, 等. 丹参酮 II A 对 ApoE^{-/-}小鼠肝脏脂质沉积及铁死亡相关蛋白表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(7): 1261-1268.
- [67] 田颖颖, 杨爱琳, 陈孝男, 等. 槐耳清膏抑制人非小细胞肺癌 NCI-H1299 细胞生长和转移及其作用机制

- 研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3700-3706.
- [68] LV B C, HUO F Q, DANG X J, et al. Puerarin attenuates *N*-methyl-*D*-aspartic acid-induced apoptosis and retinal ganglion cell damage through the JNK/p38 MAPK pathway[J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(9): 792-801.
- [69] WANG K, ZHU X, ZHANG K, et al. Neuroprotective effect of puerarin on glutamate-induced cytotoxicity in differentiated Y-79 cells via inhibition of ROS generation and Ca²⁺ influx[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7):1109-1110.
- [70] 贺超, 廖君, 兰斌, 等. 脑泰方对脑梗死后铁死亡-脂质代谢通路蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5491-5494.
- [71] 王杰, 贾连群, 宋囡, 等. 四君子汤通过铁死亡途径改善动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(1): 75-78.
- [72] 梅胜兰, 夏中元, 吴晓静, 等. Nrf2-Gpx4 信号通路在参麦注射液减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用:与铁死亡的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(11):1395-1398.
- [责任编辑 张丰丰]

·书讯·

浅谈药学与临床护理服务的相关性 ——《实验方剂学》

临床医疗的工作中,药学有着非常重要的影响,护士应该全面掌握常用药物和新药的相关药学知识,对保证临床安全、合理、有效的用药是必需的。在临床工作中,护士应正确理解和使用药品说明书是安全用药的保证。随着药剂学的快速发展,以延长药效为目的的药物传递系统,以及制剂也逐渐进入临床。这就要求护士要掌握这些新制剂的作用特点,以便选择正确的给药方法与途径。药物治疗是临床护士工作的重要内容。护士作为药物发放的执行人,对患者的主观反应和病情变化应最为清楚,协同医生做好有效、合理、安全用药是十分重要;护士应该了解医生用药目的,对药物进行全面的分析及药物配伍禁忌检查。检查内容主要是溶剂与溶质是否存在理化等方面的配伍禁忌。药物有效期问题也应该引起注意,每种药物都必须标明有效期,在规定的贮藏条件下保障药品质量的有效期,护士应多加注意。临床药学的飞速发展在我国已经成了医院医疗工作中的重要组成部分。临床药学的中心内容是研究和提倡临床合理用药,是要走出药房积极参与临床药物治疗,通过参加查房、会诊、抢救危重患者等工作,紧密配合临床医生搞好合理用药,提高医疗质量。要想搞好合理用药,单靠医师们的努力是不够的,还必须有药师和护理人员的参与、协作。护士身居临床第一线不仅是各种治疗药物的使用者也是患者用药前后的监管人,同时还担负着监督和复查医嘱用药的重任。而临床药师在大多数医院还比较少,因而要求每位护士工作者应该学习临床药物知识,才能更好地应用于临床。

彭成,余成浩主编《实验方剂学》,由中国中医药出版社2016年12月出版。是供中医学、中药学、中西医临床医学等专业使用的全国中医药行业高等教育十三五创新教材。内容分为总论、各论两部分,总论重点介绍实验方剂学的科学内涵与发展简史,研究思路与方法,方剂的组方原理与配伍,方剂的物质基础与质量控制,方剂有效性研究、方剂的安全性和临床评价研究方法。各论按临床功效收录,即解表剂、清热剂、泻下剂、和解剂、祛风湿剂、利湿剂、温里剂、行气剂、消食剂、活血化瘀剂、止血剂、祛痰剂、平肝熄风剂、安神剂、开窍剂、补益剂、收涩剂、治疡剂18类,按章节介绍经方、验方、上市中成药大品种的实验研究。各论每章有概述,每节重点介绍代表方剂的处方组成、历史沿革、功能主治、药学研究(主要包括方剂的物质基础、提取工艺、质量控制等方面)、药理作用(主要包括方剂的药效学及作用机制、安全性评价、体内过程等方面)、临床应用(主要包括方剂的临床常用、临床新用、不良反应等方面)、使用注意等方面。后还附有“动物实验方剂学研究中剂量的转换”和“方名索引”,以便读者查阅和换算。

《实验方剂学》立足于为社会培养中医、中药及中西医结合类高级专门人才。其特色有,①注重科学性,符合教材编写的指导思想与目标,按照编写原则和基本要求,以服务人才培养为目标。②坚持创新性,以传承创新相结合的特点,纳入目前新实验研究成果,体现知识的更新和进展。③体现系统性,教材的编写体现了中医方剂的理论研究、实验研究、临床研究相统一,以中医学、中药学、方剂学、药理学、中药化学、药物制剂学、数学及中医临床治疗学为依托,以药理学方法、化学分析、计算机和文献信息为重要研究手段,以阐明中医方剂的物质基础、方剂配伍规律、药学研究、药理毒理研究、临床应用等;还适用于中西医结合、中医药翻译、康复、体育教育等专业的学生。④保持可读性,本书虽然是一门综合性学科,但全书通俗易懂。⑤突出实用性,最终的目的还是落实到应用。除了本科、专科和研究生学习外,还适合中医药教学、科研、医疗、生产、管理、商贸等人员应用。⑥具有代表性,考虑到编写教材要树立质量意识、精品意识,在照顾到全面的基础上,重点选择了一些有深入研究基础的代表方剂,同时精编简述相关内容。

(作者张红梅,松原职业技术学院,吉林 松原 138000)