

基于阴阳理论探讨中医药干预铁死亡的研究进展

杨漾¹, 钟园园², 苏畅¹, 张秋雁^{1*}, 杨梦¹, 张湘卓¹, 黄舒淳¹, 匡慧芳¹

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 复旦大学附属华山医院, 上海 200433)

[摘要] 铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞程序性死亡方式,与谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶4、铁代谢、脂代谢、铁自噬等多条途径有关,并参与多个疾病的病理过程,如肿瘤、脑缺血、帕金森等。铁死亡具有双向调节作用,诱导铁死亡可以促进病理状态细胞的消除(如肿瘤细胞),但长期诱导铁死亡又可能会导致或加重其他脂质代谢异常和铁代谢异常相关疾病,调节细胞增殖与铁死亡之间的平衡可能成为药物干预疾病的重要靶点。阴阳学说贯穿中医学理论体系始终,被用来说明人体的生理功能和病理变化,并指导疾病的诊断、防治以及养生保健。细胞增殖与程序性死亡的平衡实质上是阴阳在细胞水平上的平衡,受平衡规律的支配与调控。中医药干预铁死亡主要体现在促进肿瘤细胞铁死亡(损其有余)和抑制其他疾病铁死亡(补其不足)2个方面,与调整阴阳的治则治法有异曲同工之妙。基于此,该文拟通过阴阳理论来阐明中医药促进铁死亡和抑制铁死亡的关系,以期阴阳学说的现代应用提供依据,为中医药治疗提供新靶点。

[关键词] 铁死亡; 中医药; 阴阳学说; 损其有余; 补其不足

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0227-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220504

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211230.1715.013.html>

[网络出版日期] 2021-12-31 12:38

Traditional Chinese Medicine Intervention of Ferroptosis Based on Yin-yang Theory: A Review

YANG Yang¹, ZHONG Yuan-yuan², SU Chang¹, ZHANG Qiu-yan^{1*}, YANG Meng¹,

ZHANG Xiang-zhuo¹, HUANG Shu-chun¹, KUANG Hui-fang¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Ferroptosis, a new type of iron-dependent programmed cell death, is related to multiple pathways such as glutathione/glutathione peroxidase 4, iron metabolism, lipid metabolism, and iron autophagy, and plays an important part in the occurrence and development of many diseases, such as tumor, cerebral ischemia, and Parkinson's disease. Ferroptosis is a double-edged sword as it can eliminate pathological cells (such as tumor cells) but long-term ferroptosis may cause or aggravate other disorders related to abnormal lipid metabolism and iron metabolism. Regulating the balance between cell proliferation and ferroptosis may be an important target for drug intervention in diseases. The Yin-yang theory is one of the foundational principles of traditional Chinese medicine (TCM), which is used to explain the physiological functions and pathological changes of human body and to guide the diagnosis and prevention of disease and health care. The balance of cell proliferation and programmed death is essentially the balance of Yin and Yang at the cellular level, which is governed and regulated by the law of balance. TCM intervenes in ferroptosis by promoting ferroptosis of tumor

[收稿日期] 2021-10-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81574039);湖南省自然科学基金项目(2020JJ4471);湖南中医药大学中医学一流学科开放基金项目(2021ZYX35);湖南省研究生创新课题(CX20210687)

[第一作者] 杨漾,在读博士,从事心脑血管疾病的中医药防治研究,E-mail:1057897729@qq.com

[通信作者] *张秋雁,博士,教授,博士生导师,从事心脑血管疾病的中医药防治研究,E-mail:1746821852@qq.com

cells (damaging the excess) and inhibiting ferroptosis of other diseases (compensating the deficiency), which is similar to the treatment principle of adjusting Yin and Yang. On this basis, this article aims to use the Yin-yang theory to clarify the relationship between TCM promoting ferroptosis and inhibiting ferroptosis, which is expected to lay a basis for the modern application of Yin-yang theory and provide new targets for TCM treatment.

[Keywords] ferroptosis; traditional Chinese medicine; Yin-yang theory; damaging the excess; compensating the deficiency

铁死亡是近年来发现的一种铁依赖性的程序性死亡方式,以无限制的脂质过氧化和随后的质膜破裂为特征,与凋亡、坏死和自噬在形态、表型和遗传特征均有不同^[1]。研究发现,铁死亡的发生与谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶4、铁代谢、脂代谢、铁自噬等多条途径有关,涉及多种疾病(如肿瘤、脑缺血、脑出血、帕金森、缺血再灌注损伤等)的病理过程^[2-6],已成为现代研究的热点。

阴阳学说贯穿中医学理论体系始终,被用来说明人体的生理功能和病理变化,并指导疾病的诊断、防治以及养生保健。细胞增殖、分化、死亡的动态平衡维持着多细胞生物的自身稳态,与中医阴阳平衡理论类似,均受平衡规律的支配与调控^[7]。细胞增殖与程序性死亡的平衡实质上是阴阳在细胞水平上的平衡。研究者提出肺组织上皮细胞异常增殖属阳盛、凋亡严重减退属阴微,并探析了通过“促阴限阳”诱导肺癌细胞凋亡来恢复阴阳平衡的治疗方法^[8]。铁死亡作为细胞程序性死亡的重要方式,调节细胞增殖与铁死亡之间的平衡也可能成为药物干预疾病的重要靶点。中医药具有价格低廉、多靶点协同作用的优势,主要体现在促进肿瘤细胞的铁死亡(损其有余)和抑制其他疾病细胞的铁死亡(补其不足)2个方面。本文对铁死亡的特征及作用机制做一总结,探讨细胞增殖与程序性死亡的平衡与阴阳平衡的相似之处,并从调整阴阳的角度来系统阐述中医药干预铁死亡的作用机制,以期进一步了解铁死亡的机制,有助于理解阴阳学说的内涵,为临床新药开发提供新靶点。

1 铁死亡的特征

2003年,DOLMA等^[1]在研究一种名为 Erastin 的新化合物时,最先观察到这种不伴有细胞核形态改变、DNA断裂和半胱天冬酶激活的新细胞死亡模式,且这一过程不能被胱天蛋白酶抑制剂等凋亡抑制剂抑制。随后,YANG等^[9]和YAGODA等^[10]发现这种细胞死亡模式可以被铁螯合剂抑制,并可被化合物RAS合成致死物3(RSL3)诱导。2012年,DIXON等^[11]根据其特征,正式将其命名为铁死亡。

形态学上,铁死亡主要表现为线粒体结构的变化:体积减少、密度增加、外膜破裂,线粒体嵴减少或消失,细胞核正常的小线粒体等^[9-11]。此外,还发现铁死亡存在鼓胀表型(即主要由空胞液组成的透明圆形细胞的形成),可用于显微镜下识别铁死亡的细胞^[12]。遗传上,铁死亡由铁代谢[转铁蛋白受体1(TFR1)、铁蛋白重链(FtH)、铁反应元件结合蛋白2(IREB2)]、脂质合成[酰基辅酶a合成酶家族成员2(ACSF2)、酰基辅酶a合成酶长链家族成员4(ACSL4)]和氧化应激途径相关的基因调控^[13-14]。

2 铁死亡的发生机制

各种刺激因素导致的铁死亡最终都与细胞抗氧化能力下降和铁依赖性脂质活性氧(ROS)积累有关,过量的ROS与细胞膜的磷脂、酶和膜受体相关多不饱和脂肪酸的侧链及核酸等大分子物质发生脂质过氧化反应,使细胞膜的流动性和通透性发生改变^[15]。铁死亡的调节通路大致可分为四类。见图1。

2.1 GSH/GPX4途径 如抑制胱氨酸/谷氨酸逆转运体(system xc-)、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)和p53调节轴等。system xc-位于细胞膜上,由SLC7A11和SLC3A2构成,可介导细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸的三磷酸腺苷(ATP)依赖性交换^[16]。胱氨酸转运至细胞后,被还原为半胱氨酸,与谷氨酸共同合成谷胱甘肽(GSH)。GSH是GPXs活化的辅助因子^[17],与GPX4的活性密切相关。GPX4是已知的唯一一种能有效减少生物膜中过氧化脂质的酶,当脂质氢过氧化物不能被GPX4催化的还原反应代谢时^[18],细胞内二价铁(Fe²⁺)增加,以芬顿反应氧化脂质,产生大量脂质ROS,导致细胞氧化死亡^[10,19]。p53基因在铁死亡中具有双重作用,一方面可下调SLC7A11的表达来抑制system xc-对胱氨酸的摄取,从而影响GPX4的活性,导致脂质ROS积累和铁死亡^[20-21];另一方面,p53-p21轴可以调节细胞内GSH代谢,负调节肿瘤细胞铁死亡的发生^[22]。

2.2 铁代谢 正常情况下,三价铁(Fe³⁺)通过与转铁蛋白(TF)以2:1的比例形成复合物,经由细胞膜

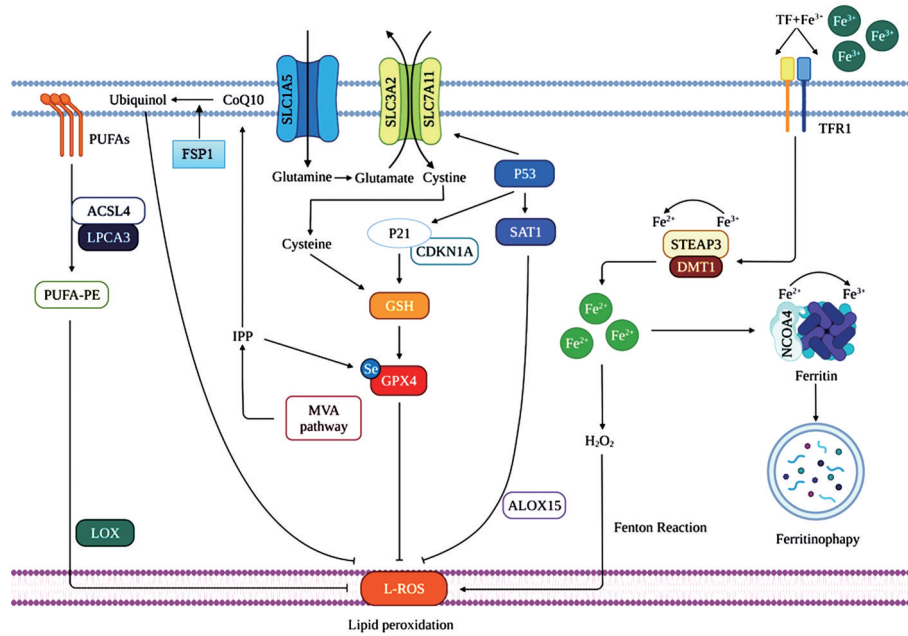


图1 铁死亡相关途径

Fig. 1 Related pathways of ferroptosis

表面的TFR1转运到细胞中^[23]。在还原酶作用下, Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,然后储存在不稳定铁池(LIP)和铁蛋白(ferritin)中,此过程受二价金属离子转运体1(DMT1)和锌-铁调节蛋白家族8/14(ZIP8/14)等多种调节蛋白的影响^[24-25]。正常情况下,过多的 Fe^{2+} 会被铁转运蛋白(FPN)氧化成 Fe^{3+} ^[26],严格控制细胞内的铁稳态。当铁稳态失衡时,过量的 Fe^{2+} 可发生芬顿反应,产生大量对细胞有较强毒性的羟自由基及ROS,诱导铁死亡^[27]。

2.3 脂代谢 游离多不饱和脂肪酸(PUFAs)被酯化成膜磷脂是其传递铁调信号的基础,特别是含有花生四烯酸(AA)或其衍生物肾上腺素的磷脂酰乙醇胺(PE)^[28]。ACSL4和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)参与PE的生物合成和重塑,能激活PUFAs并影响PUFAs的跨膜特性。最终,PUFA-PE可以在脂氧合酶(LOX)的催化下进一步发挥氧化作用,并生成大量ROS^[29],导致铁死亡。

2.4 铁自噬 在缺铁条件下,核受体共激活因子4(NCOA4)结合铁蛋白并将其递送至自噬体,在自噬体中,铁蛋白经溶酶体降解后,铁被释放并输出至细胞质增加LIP。NCOA4介导的铁蛋白吞噬的增加通过广泛的铁蛋白铁释放保持细胞内铁水平升高,进而催化芬顿反应,导致ROS积累,促进铁死亡^[30]。此外,铁死亡也受其他途径的调节,如铁死亡抑制蛋白1(FSP1)-辅酶Q10(CoQ10)-烟酰胺辅酶(NAD[P]H)途径等。

3 阴阳学说与铁死亡

阴阳学说是中医学理论体系的基础理论之一。《黄帝内经·素问·宝命全形论》里说“人生有形,不离阴阳”,阴阳学说不仅可以理解人体脏腑组织之间的相互作用,也能解释疾病的病因、病机变化,更可以指导临床治疗。疾病的发生发展过程就是人体内邪正斗争的过程。邪正的斗争导致阴阳失衡,身体就表现出各种病理变化。因此人体病理变化的基本规律几乎都可以归结为阴阳的偏盛或偏衰,一切病证都可以归为阴证或阳证,并可通过调整阴阳来达到治疗目的。

对于疾病而言,肿瘤细胞有无限增殖、可转化和易转移的特点,常易侵袭身体正常组织,呈现出一派运动、亢进、兴奋之象,属阳,常表现为肿物凸起、出血、疼痛、便秘等症状。但肿瘤患者后期出现形体消瘦、乏力、气促、苍白等,这可能与肿瘤细胞的过度增殖生长引起气管食管压迫、吸收障碍及代谢消耗有关,即《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》所云:“阳盛则阴病”,阳盛仍是其主要矛盾。而其他疾病如冠心病、脑缺血、动脉粥样硬化等疾病中多有细胞生理活动抑制、机体功能损伤的特点,呈现出一派静止、抑制、衰退之象,属阴,常表现为萎缩、乏力、疼痛等。但疾病后期可出现疼痛、出血、堵塞等现象,可能与机体代谢不足引起病理产物堆积有关,即《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》所云:“阴胜则阳病”,阴盛仍是其主要矛盾。对于治疗而言,紧

扣阴阳失调的基本病机,用药物或针灸来调整其偏盛偏衰和互损,恢复阴阳的平衡协调,是治疗疾病的基本原则,如《黄帝内经·素问·至真要大论》所言:“谨察阴阳所在而调之,以平为期”。一般来说,中医药既可诱导铁死亡来减轻肿瘤细胞的过度生长、增殖及对周围组织和器官的浸润(泻其阳盛),又可抑制铁死亡来减轻其他疾病引起的细胞损伤及代谢紊乱(损其阴盛),与调整阴阳的治则治法有异曲同工之妙。但研究发现,同一中药的不同活性成分可能在不同疾病中表现出抑制和促进铁死亡两种效应,如二氢异丹参酮 I^[31]、二氢全酮 i^[32]、隐丹参酮^[2]等在乳腺癌、肺癌、肝癌中促进铁死亡,而丹参酮 II_A^[33-34]则在动脉粥样硬化中抑制铁死亡。究其原因,一方面可能与丹参作用的双向性有关,一般认为丹参功效为活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈,但《妇人明理论》中也有“一味丹参散,功同四物汤”的记载,可见丹参兼具攻补之功;另一方面可能与这两类疾病的根本病机都可概括为本虚标实有关,如张仲景在《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治》中提出:“师曰:夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛”认为胸痹、心痛的基本病机为本虚标实。而肿瘤的基本病机也属本虚标实,正气亏虚是本,癌毒与瘀邪相互搏结、聚于局部发为肿块为标^[35]。可见,这两类疾病虽然在不同病变时期的表现形式不同,但其根本病机相同,故都可用丹参“异病同治”。这也是中医辨证论治思想的体现,提示辨证施治应贯穿医家治病过程的始终,不同疾病及疾病的不同时期均应合理运用攻补,辨明先后主次,损其有余、补其不足。

4 中医药干预铁死亡

铁死亡是多种疾病的病理机制,可被多种中药复方、单味药、活性成分及其他疗法干预,提示调控铁死亡可能是中医药治疗多种疾病的重要机制。中医药对铁死亡的干预效应主要体现为“损其有余”和“补其不足”2个方面。

4.1 损其有余 肿瘤是由于物理、化学或病毒以及遗传等生物因素影响,导致正常组织细胞增殖与程序性死亡平衡机制发生紊乱,出现细胞异常增殖(阳盛)而程序性死亡严重减退(阴微)的现象^[36-37]。此类疾病的辨证用药应遵循“盛者夺之”的原则,针对异常增殖的细胞(阳盛),法当损其有余,通过促进肿瘤细胞的铁死亡(补阴)来抑制其异常增殖(限阳),如《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》所言“阳胜则阴病,阴病治阳”。中医药促进铁死亡的作用主

要集中于肿瘤相关的研究,如肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、宫颈癌、卵巢癌、鼻咽癌等。促进肿瘤细胞死亡的中医药有中药复方、单体成分和中华猕猴桃等,主要干预机制有①GSH/GPX4途径,如中华猕猴桃^[38]、二氢异丹参酮 I^[31]、二氢全酮 i (丹参)^[32]、隐丹参酮^[2]、青蒿琥酯^[40]、银杏黄酮^[42]、甘草次酸^[43]、齐墩果酸^[44]、熊果酸^[45]、萜萘酰胺^[46]、大黄酚^[47]、MAP30 蛋白^[49]等,磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (PEBP1)-GPX4、p62-Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Keap1)-核转录因子 E₂ 相关因子 2 (Nrf2)、p53/SLC7A11/GPX4、氨基末端激酶 (JNK)/p53 等信号通路参与这一过程,通过下调 SLC7A11 的表达来抑制 system xc-对胱氨酸的摄取,降低 GSH 含量,从而影响 GPX4 的活性。②铁代谢,如葫芦素 B^[48]、舒肝宁注射液^[50]、没食子酸^[52]等, Nrf2/血红素氧合酶-1 (HO-1)、Ca²⁺/钙调蛋白 (CaM)、ACSL4 铁调信号通路参与这一过程,通过上调 DMT1、ACSL4、TFR1、FTH1、活化转录因子 4 (ATF4) 的表达,引起细胞内总铁和 Fe²⁺ 积累。③脂代谢,如甘草次酸^[43] 激活 NADPH 氧化酶和一氧化氮合酶 (iNOS) 酶,促进 ROS 和活性氮 (RNS) 的产生。④铁自噬,如生姜-姜酚^[53]、双氢青蒿素^[39,54]等上调 HO-1、NCOA4、自噬关键分子酵母 Atg6 同系物 (Beclin-1)、LC3 I、LC3 II 表达,诱导铁蛋白溶酶体的降解。毛蕊花素^[51]、异甘草酸镁^[55]、姜黄素的合成类似物 EF24^[56] 等药物也通过上述一条甚至多条途径相互作用,最终均促进肿瘤细胞的铁死亡。具体见表 1。

4.2 补其不足 与肿瘤相反,动脉粥样硬化、脑梗死、心衰、糖尿病等疾病大多存在组织器官功能减退,细胞正常增殖减退(阳虚)而细胞衰老、凋亡、坏死等程序性死亡增多(阴盛)的现象^[57-58],法当补其不足,通过抑制正常细胞的铁死亡(限阴)来维持其数目和功能的完备(补阳),如《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》所言“阴胜则阳病,阳病治阴”。中医药抑制铁死亡可干预脑梗死、脑出血、动脉粥样硬化、糖尿病、帕金森、缺血再灌注等多种疾病或病理状态,抑制细胞铁死亡的中医药有中药复方、单体成分和针灸等,其主要机制有①GSH/GPX4途径,如二陈汤合桃红四物汤^[59]、四君子汤^[60]、心阳片^[61]、黄芩素^[62]、番泻苷 A^[63]、木犀草素^[64]、高良姜素^[6]等, p53/SLC7A11、MAP3k 混合谱系酶 3 (MLK3)/JNK/p53、SCL7A11/GPX4、Nrf2/HO-1/GPX4 等信号通路参与这一过程,通过上调 SLC7A11 的表达,促进 system xc-对胱氨酸的摄取,提高 GSH 含量,增强

表 1 中医药促进铁死亡的作用及表型

Table 1 Effect and phenotypes of traditional Chinese medicine in promoting ferroptosis

名称	模型	作用	表型	参考文献
舒肝宁注射液	三阴性乳腺癌细胞和异种移植小鼠	促进	上调 HO-1, 促进细胞内脂质 ROS 和 LIP 的积累	[50]
中华猕猴桃	人胃癌细胞 HGC-27	促进	抑制 GPX4 和 SLC7A11 蛋白来增加 ROS 的积累, 能被被 Fer-1 显著抑制	[38]
二氢异丹参酮 I	乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-MB-231)和异种移植裸鼠	促进	降低 GPX 活性, 抑制 GPX4 的蛋白表达, 导致氧化型谷胱甘肽(GSSG)急剧增加, 并降低 GSH/GSSG	[31]
二氢全酮 i (丹参)	人肺癌细胞(A549、H460)和异种移植裸鼠模型	促进	降低 GSH 含量和 GPX 活性, 抑制 GPX4 的表达, 引起丙二醛(MDA)、脂质 ROS 水平增高	[32]
隐丹参酮	人肝癌细胞 HepG2	促进	诱导 ROS 累积, 降低 GSH 水平, 并下调 system xc- 和 GPX4 表达	[2]
双氢青蒿素	CCl ₄ 诱导的肝纤维化大鼠和肝星状细胞	促进	上调 NCOA4、DMT1 和 ACSL4 的表达水平, 降低 GPX4 和 SLC7A11 的表达水平, 诱导 GSH 耗竭, 增加 MDA、脂质 ROS 和铁含量	[54]
双氢青蒿素	多个癌细胞系和异种移植小鼠	促进	诱导铁蛋白溶酶体降解和细胞不稳定铁的增加, 增强细胞对铁死亡的敏感性	[39]
青蒿琥酯	肾细胞癌细胞	促进	促进 p53 表达和 GSH 消耗, 抑制 GPX4 表达, 引起 ROS 积累	[40]
生姜中 6-姜酚	肿瘤小鼠和 A549 细胞	促进	增加 Beclin-1、LC3 I、LC3 II、NCOA4 和 TFR1 的表达, 并下调泛素特异性蛋白酶 14(USP14)、FTH1、GPX4 和 ATF4 的表达, 上调 ROS 和铁浓度, 增强自噬依赖性铁死亡	[53]
藤黄酸	黑色素瘤细胞	促进	降低超氧化物歧化酶(SOD)、MDA、GSH 水平, 上调人前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)表达, 下调 SLC7A11、GPX4、FTH1 的表达	[41]
银杏黄酮	非小细胞肺癌细胞	促进	降低 Nrf2/HO-1 轴的活性, 降低 SLC7A11、GPX4 和 GSH/GSSG 比值, 增加 ROS 的积累	[42]
甘草次酸	三阴性乳腺癌细胞	促进	激活 NADPH 氧化酶和 iNOS 酶, 降低 GSH 和 GPX 活性, 促进 ROS 和 RNS 的产生, 从而加重脂质过氧化	[43]
异甘草酸镁	四氯化碳诱导的肝纤维化	促进	增加铁、ROS、MDA、4-羟基壬烯醛(4-HNE)含量和 TF、TFR1、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达, 降低 GSH 含量, 上调 HO-1 的蛋白和 mRNA 表达	[55]
大黄酚	乙型肝炎病毒 X 蛋白诱导的肝星状细胞	促进	上调内质网应激激活分子 Bip、增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)表达, 下调 GPX4 和 SLC7A11 表达, 引起 ROS 积累	[47]
没食子酸	结直肠癌患者	促进	引起 ROS、MDA、Fe ²⁺ 的增加和 GSH 的消耗, 抑制 GPX4 和 SCL7A11、遗传性远端运动神经病新致病基因(SIGMAR1)的表达, 促进 TFR1、ATF4 的表达	[52]
葫芦素 B (栝楼)	人鼻咽癌细胞和人鼻咽癌小鼠异种移植模型	促进	增加铁离子浓度, 降低 GSH、GPX4, 引起脂质过氧化损伤	[48]
MAP30 蛋白(苦瓜)	卵巢癌细胞	促进	促进 ROS 的积累, 降低 GSH/GSSG 和 GPX4 蛋白表达	[49]
毛蕊花素	肺癌细胞和 BALB/c 裸鼠	促进	下调 GPX4、GSH、离子转运调节类似蛋白(CHAC2)、SLC40A1、SLC7A11 和谷氨酰胺酶水平, 上调 ROS、MDA、HO-1 和转铁蛋白水平, 激活 CaM, 引起 Ca ²⁺ 和 Fe ²⁺ 浓度升高	[51]
齐墩果酸	宫颈癌 Hela 细胞和异种移植小鼠	促进	增加铁和 ROS、MDA 的积累, 增强 ACSL4 的表达, 降低 GSH 含量和 GPX4 的表达	[44]
熊果酸	卵巢癌细胞 OVCAR3	促进	上调 JNK、p53 mRNA 的表达及增强 JNK/p53 信号, 进而下调 GPX4、SLC7A11 的表达	[45]
萜萘酰胺	胃癌细胞 HGC-27	促进	增高 ROS、MDA 的水平, 下调 GPX4、system xc- 的表达, 上调 DMT1 表达	[46]
姜黄素的合成类似物 EF24	骨肉瘤细胞系	促进	提高 MDA 水平、ROS 水平和细胞内铁离子水平, 上调血红素加氧酶(HMOX1)表达, 抑制 GPX4 表达	[56]

GPX4 的活性。②铁代谢, 如脑泰方提取物^[3]、黄芩素^[65]、丹参酮 II_A^[33-34]、淫羊藿苷^[66-67]等, 通过 Nrf2/血红素加氧酶-1(HMOX-1)、TFR1/DMT1 等信号通路上调 FTH1、TFRC 表达和下调 TRF1、DMT1 表达, 降

低细胞内总铁和 Fe²⁺ 水平。③脂代谢, 如小檗碱^[68]通过长链非编码 RNA 同源基因转录反义 RNA (HOT AIR)/泛素特异性蛋白酶 1(UPF1)/ACSL4 信号通路, 上调 Nrf2 和足突蛋白(podocin)的表达, 降

低HO-1、PTGS2和ACSL4的水平。④铁自噬,如矢车菊素-3-葡萄糖苷^[69]抑制USP19、Beclin1、NCOA4和LC3 II/LC3 I的表达,上调FTH1和GPX4的表达,减轻氧化应激。红花黄色素^[70]、黄芩汤^[71]、麦冬

皂苷D^[72]、针刺^[73]、艾灸^[5]等治疗手段也通过上述一条甚至多条途径相互作用,最终均抑制细胞铁死亡。中医药抑制铁死亡的作用及表型的总结见表2。

表2 中医药抑制铁死亡的作用及表型

Table 2 Effect and phenotypes of traditional Chinese medicine in inhibiting ferroptosis

名称	模型	效应	表型	参考文献
二陈汤合桃红四物汤	动脉粥样硬化ApoE ^{-/-} 小鼠	抑制	上调GSH水平和FTH1、SLC7A11、GPX4的表达,降低SOD、MDA水平和环氧氧化酶-2(COX-2)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1(NOX1)、PTGS2、p53的表达	[59]
四君子汤	ApoE ^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠	抑制	降低血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、SOD、ROS水平,提升GSH水平,抑制p53、PTGS2、NOX1等表达	[60]
心阳片含药血清	FIN56诱导的心肌细胞	抑制	降低ROS和MDA水平,抑制MLK3、p53、脑钠肽(ANP)、B型钠尿肽(BNP)的表达,上调GPX4和FTH1、T-SOD、GSH水平	[74]
心阳片	慢性心力衰竭小鼠	抑制	降低MLK3、JNK、p53、COX2表达,升高system xc ⁻ 、GPX4、FTH1表达水平	[61]
脑泰方	大脑中动脉栓塞模型大鼠	抑制	上调GPX4表达,下调ACSL4、LPCAT3表达,抑制不饱和脂肪酸的氧化,降低ROS的沉积	[75]
脑泰方提取物	急性脑缺血大鼠	抑制	降低TFR1和DMT1的表达水平,减少ROS、MDA和铁的积累,增加SLC7A11、GPX4和GSH的水平	[3]
牛角地黄解毒汤	急性肝衰竭大鼠	抑制	增加半胱氨酸和GSH水平,降低谷氨酸的水平,增强GPX4活性,减少总铁和Fe ²⁺ 的水平,减轻脂质过氧化	[76]
黄芩汤	溃疡性结肠炎小鼠	抑制	降低髓过氧化物酶(MPO)、铁离子含量和ACSL4、p53的表达,上调SOD、过氧化氢酶(CAT)、GSH水平及GSH-GPX4、FTH1、SLC7A11表达	[71]
黄芩素	创伤后癫痫发作大鼠和HT22海马神经元损伤模型	抑制	抑制脂质ROS、4-HNE水平和PTGS2的相对基因表达,上调GPX4的表达	[62]
黄芩素	RLS3诱导的原代人黑素细胞	抑制	降低TFR1、ROS和Fe ²⁺ 水平,上调GPX4表达	[65]
黄芩苷	脑出血模型小鼠和皮质神经元	抑制	提高GPX4、SLC7A11、TFRC的表达水平,抑制DMT1 mRNA的表达	[4]
丹参酮II _A	动脉粥样硬化模型ApoE ^{-/-} 小鼠	抑制	上调GSH水平、GPX4、SLC7A11和FTH1的表达,降低ROS水平及p53的表达	[33]
丹参酮II _A	Erastin诱导的小鼠海马细胞HT22	抑制	增加细胞内HO-1的表达,减少细胞内ROS、血清过氧化脂质(LPO)、Fe ²⁺ 含量	[34]
淫羊藿苷	Erastin诱导的骨髓间充质干细胞	抑制	降低MDA、TFR1、Bax水平,升高SOD、铁转出蛋白1(FPN1)、Bcl-2、锌指转录因子4(GATA4)、肌钙蛋白T(cTnT)水平	[66]
淫羊藿苷	脂多糖诱导的滑膜细胞	抑制	降低MDA水平和Fe ²⁺ 含量,上调system xc ⁻ /GPX4轴蛋白和Nrf2表达,升高SLC7A11、SLC3A2L、GPX4水平,下调TRF1和NCOA4表达	[67]
异戊二烯酚(桑叶)	Erastin诱导的HT22细胞	抑制	抑制GSH耗竭、GPX4失活和Fe ²⁺ 积累,减少ROS产生,提高细胞内抗氧化酶活性	[77]
隐绿原酸(桑叶)	糖尿病模型大鼠和糖尿病胰岛β细胞模型	抑制	减轻铁离子超载,激活system xc ⁻ /GPX4/Nrf2信号和抑制NCOA4,升高GSH、GSH/GSSG和GPX4,降低MDA和GSSG,加速脂质过氧化物积累	[78]
小檗碱	高糖诱导的肾小球足细胞MPC5	抑制	明显降低ROS的水平,上调GSH、Nrf2、GPX4和podocin的表达,降低HO-1、PTGS2和ACSL4的水平	[68]
白藜芦醇	脑出血大鼠	抑制	上调GPX4、system xc ⁻ 表达,增强抗氧化能力	[79]
hydroxy-γ-isosanshool(花椒)	Erastin诱导的小鼠海马细胞HT22		对铁死亡具有明显的抑制作用	[80]
番泻苷A	糖尿病肾病大鼠	抑制	明显改善氧化应激反应,下调HMOX-1、PTGS2的表达,增加Nrf2、GPX4的表达	[63]
麦冬皂苷D	麦冬皂苷D'处理的心肌细胞	抑制	上调SLC7A11、GSH、GPX4和FTH1的表达,降低ROS、TFR1、COX2、NOX1、ACSL4的表达	[72]

续表 2

名称	模型	效应	表型	参考文献
天麻素	H ₂ O ₂ 诱导的大鼠 肾上腺髓质细胞 PC12	抑制	上调细胞内 GPX4 蛋白表达和下调 p53 蛋白表达, 从而减少细胞氧化应激产生	[81]
木犀草素 (银杏花)	Erastin 诱导的人 脐静脉内皮细胞	抑制	下调 ACSL4 和上调 GPX4 的表达	[64]
远志皂苷元	缺氧/复氧损伤大鼠	抑制	降低 LDH、Fe ²⁺ 、ROS 水平及 ACSL4 蛋白表达, 上调细胞内 GSH-Px 活性、GSH、线粒体膜电位水平以及 GPX4、SLC7A11 的蛋白表达	[82]
黄芪甲苷	阿霉素诱导的心 脏损伤大鼠	抑制	激活 Nrf2 信号通路, 增加 Keap-1、GPX、GPX4 表达, 降低 MDA、SOD、过氧化氢酶 (CAT)、NOX2 和 NOX4 表达	[83]
高良姜素	脑缺血再灌注损 伤沙鼠	抑制	降低 MDA、脂质 ROS 和铁含量, 减少 4-HNE 蛋白的表达, 增加 GSH、SLC7A11 和 GPX4 的表达	[6]
红花黄色素	脑缺血再灌注大鼠	抑制	减轻 Fe ²⁺ 和 ROS、SOD 和 MDA 积累, 抑制 ACSL4、TFR1 表达水平, 上调 GSH 的水平, 促进 GPX4、FTH1 表达	[70]
矢车菊素-3-葡 萄糖苷	心肌缺血再灌注 损伤大鼠	抑制	抑制 USP19、Beclin1、TFR1、NCOA4 和 LC3 II/LC3 I 的表达, 上调 FTH1 和 GPX4 的表达, 减轻氧化应激	[69]
丹皮酚	氯化血红素处理 的神经元细胞和脑 出血大鼠	抑制	下调 MDA、ROS 和铁含量, 减少 GSH 的耗竭, 上调 HOTAIR 表达, HOTAIR 与 UPF1 结合, UPF1 通过与 ACSL4 结合促进 ACSL4 的降解	[84]
针刺	脑出血大鼠	抑制	降低 miR23a-3p 的表达, 增加 NFE2L2 核移位, 增加 HO-1 和 GPX4 表达, 降低铁和 MDA 含量, 减少 ROS 积累	[73]
电针	脑缺血大鼠	抑制	降低 MDA 和总铁含量, 升高 SOD 和 GSH, 增加 GPX4、FTH1 的蛋白和 GPX4、FTH1 的 mRNA 水平, 降低 TF、TFR1 的蛋白和 mRNA 水平	[85]
艾灸	帕金森病大鼠	抑制	促进 GPX4 和 FTH1 表达, 增加酪氨酸羟化酶 (TH) 活性	[5]
艾灸	帕金森病大鼠	抑制	促进 GPX4 和 FTH1 表达, 减轻 ROS 积累	[86]

5 结语

细胞增殖与程序性死亡的平衡实质上是阴阳在细胞水平上的平衡, 这一平衡是维持机体自身结构稳定和生理机能协调的基础, 一旦平衡遭受破坏, 则出现阴阳的偏盛、偏衰病证。铁死亡是新近发现的细胞程序性死亡方式, 针对不同疾病的病理特点, 采用抑制铁死亡(补阳)或促进铁死亡(补阴)的干预措施可达到平衡阴阳的目的。如针对肿瘤细胞异常增殖(阳盛)而程序性死亡严重减退(阴微)的现象, 通过促进肿瘤细胞的铁死亡(补阴)来抑制其异常增殖(限阳); 针对动脉粥样硬化、脑梗死、心衰、糖尿病等疾病中细胞正常增殖减退(阳虚)而细胞衰老、凋亡、坏死等程序性死亡增多(阴盛)的现象, 通过抑制正常细胞的铁死亡(限阴)来维持其数目和功能的完备(补阳)。

中医药干预铁死亡具有综合性、平衡性的优势, 表 1 和表 2 总结近几年来国内外报道的具有调控铁死亡作用的中医药及其药理效应。对上述表格进行分析, 中医药干预铁死亡具有综合性、平衡性的优势, 虽已取得一定的研究成果, 但由于起步较晚, 仍存在问题: ①药物多为中药活性成分,

单味药、复方和针灸等研究较少; ②对肿瘤的研究较多, 铁死亡在其他疾病中的机制研究较少; ③研究多发现中药可干预疾病中出现的铁死亡现象, 少有中药直接干预单纯铁死亡模型的研究, 而铁死亡可能只是疾病过程中的表象或环节, 并不一定是中药干预的核心环节; ④目前机制研究还多停留在较浅的表征上, 对上游信号分子和下游效应分子的研究还不够深入。笔者认为, 在今后研究中应从基因或分子多个层面探讨铁死亡的机制, 进行多维度、多水平的验证, 以期阐明中医药干预铁死亡的有效药物、成分、作用靶点及相关通路。此外, 铁死亡参与众多疾病的病理生理过程, 但临床未见铁死亡的靶向药物, 提示铁死亡可作为临床新药研发的重要靶点, 为临床各科疾病的防治提供新思路。

综上所述, 探讨细胞增殖、分化、死亡的动态平衡与中医阴阳平衡理论的相似之处, 从阴阳学说的角度理解中医药干预铁死亡的机制, 有助于丰富阴阳学说的现代内涵, 为阴阳学说的应用提供依据。

[参考文献]

- [1] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents

- using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3 (3) : 285-296.
- [2] 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.
- [3] LAN B, GE J W, CHENG S W, et al. Extract of naotaifang, a compound Chinese herbal medicine, protects neuron ferroptosis induced by acute cerebral ischemia in rats [J]. *J Integr Med*, 2020, 18 (4) : 344-350.
- [4] DUAN L, ZHANG Y, YANG Y, et al. Baicalin inhibits ferroptosis in intracerebral hemorrhage [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:629379.
- [5] LU J, LIU X, TIAN Y, et al. Moxibustion exerts a neuroprotective effect through anti-ferroptosis in parkinson's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:2735492.
- [6] GUAN X, LI Z, ZHU S, et al. Galangin attenuated cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibition of ferroptosis through activating the SLC7A11/GPX4 axis in gerbils[J]. *Life Sci*, 2021, 264:118660.
- [7] PUCCI B, KASTEN M, GIORDANO A. Cell cycle and apoptosis[J]. *Neoplasia*, 2000, 2(4):291-299.
- [8] 陆乾人,周庆华,顾翔华,等. “促阴限阳”诱导肺癌细胞凋亡探析[J]. *上海中医药杂志*, 2011, 45(6) : 12-15.
- [9] 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.
- [10] YAGODA N, VON RECHENBERG M, ZAGANJOR E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels[J]. *Nature*, 2007, 447(7146):864-868.
- [11] 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.
- [12] AGMON E, SOLON J, BASSEREAU P, et al. Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5155.
- [13] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: Process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23 (3) : 369-379.
- [14] 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.
- [15] JANA T, TZVETA S, ZLATINA N, et al. Effect of endurance training on diurnal rhythms of superoxide dismutase activity, glutathione and lipid peroxidation in plasma of pinealectomized rats[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 716:134637.
- [16] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1):14-24.
- [17] EKOUE D N, HE C, DIAMOND A M, et al. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858(8):628-632.
- [18] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis [J]. *Proteomics*, 2019, 19(18):e1800311.
- [19] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12):1180-1191.
- [20] JIANG L, HICKMAN J H, WANG S J, et al. Dynamic roles of p53-mediated metabolic activities in ROS-induced stress responses[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(18) : 2881-2885.
- [21] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545):57-62.
- [22] TARANGELO A, MAGTANONG L, BIEGING-ROLETT K T, et al. p53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3):569-575.
- [23] FRAZER D M, ANDERSON G J. The regulation of iron transport[J]. *Biofactors*, 2014, 40(2):206-214.
- [24] 李坪芬,王渠源. 铁死亡调控机制及其在卵巢癌中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46(4) : 458-461.
- [25] LEI P, BAI T, SUN Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: A review[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:139.
- [26] BOGDAN A R, MIYAZAWA M, HASHIMOTO K, et al. Regulators of iron homeostasis: New players in metabolism, cell death, and disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3):274-286.
- [27] RODOPULO A K. Oxidation of tartaric acid in wine in the presence of heavy metal salts (activation of oxygen by iron) [J]. *Izv Akad Nauk SSSR Biol*, 1951, 3(3) : 115-128.

- [28] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis: Machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9):2054-2081.
- [29] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):81-90.
- [30] GAO M, MONIAN P, PAN Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. *Cell Res*, 2016, 26(9):1021-1032.
- [31] LIN Y S, SHEN Y C, WU C Y, et al. Danshen improves survival of patients with breast cancer and dihydroisotanshinone I induces ferroptosis and apoptosis of breast cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1226.
- [32] WU C Y, YANG Y H, LIN Y S, et al. Dihydroisotanshinone I induced ferroptosis and apoptosis of lung cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111585.
- [33] 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.
- [34] 许璐,汤其强. 丹参酮Ⅱ_A抑制HT22海马神经元发生铁死亡的机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(6):833-839.
- [35] 张振,曾普华,郝文辉,等. 基于虚毒瘀病机理论探讨细胞焦亡与肝癌关系[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(5):818-820, 852.
- [36] 孙旭,朱军,李鑫,等. 干扰FBXO2表达对胃癌细胞增殖、侵袭、迁移及EMT的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(10):985-989.
- [37] 郑方静,赖红华,赖晓兰,等. 微小RNA-216a调控JAK2/STAT3通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭、自噬及血管生成的影响[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(11): 905-914.
- [38] GAO Z, DENG G, LI Y, et al. Actinidia chinensis planch prevents proliferation and migration of gastric cancer associated with apoptosis, ferroptosis activation and mesenchymal phenotype suppression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110092.
- [39] CHEN G Q, BENTHANI F A, WU J, et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1):242-254.
- [40] MARKOWITSCH S D, SCHUPP P, LAUCKNER J, et al. Artesunate inhibits growth of sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through cell cycle arrest and induction of ferroptosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11):3150.
- [41] WANG M, LI S, WANG Y, et al. Gambogic acid induces ferroptosis in melanoma cells undergoing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 401: 115110.
- [42] LOU J S, ZHAO L P, HUANG Z H, et al. Ginkgetin derived from ginkgo biloba leaves enhances the therapeutic effect of cisplatin via ferroptosis-mediated disruption of the Nrf2/HO-1 axis in EGFR wild-type non-small-cell lung cancer [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153370.
- [43] WEN Y, CHEN H, ZHANG L, et al. Glycyrrhetic acid induces oxidative/nitrative stress and drives ferroptosis through activating NADPH oxidases and iNOS, and depriving glutathione in triple-negative breast cancer cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 173:41-51.
- [44] XIAOFEI J, MINGQING S, MIAO S, et al. Oleanolic acid inhibits cervical cancer hela cell proliferation through modulation of the ACSL4 ferroptosis signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 545:81-88.
- [45] 阮芳,王云飞,王继水. 基于JNK/p53通路探讨熊果酸诱导卵巢癌细胞系OVCAR3细胞铁死亡的作用及其机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(7): 62-64, 后插9.
- [46] 张学松,宋毓飞,康锦钰,等. 葎萜酰胺导致胃癌细胞铁死亡的作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10):1280-1283.
- [47] KUO C Y, CHIU V, HSIEH P C, et al. Chrysophanol attenuates hepatitis B virus X protein-induced hepatic stellate cell fibrosis by regulating endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 144(3): 172-182.
- [48] HUANG S, CAO B, ZHANG J, et al. Induction of ferroptosis in human nasopharyngeal cancer cells by cucurbitacin B: Molecular mechanism and therapeutic potential [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3):237.
- [49] CHAN D W, YUNG M M, CHAN Y S, et al. MAP30 protein from momordica charantia is therapeutic and has synergic activity with cisplatin against ovarian cancer *in vivo* by altering metabolism and inducing ferroptosis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105157.
- [50] 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.
- [51] CHEN P, WU Q, FENG J, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in dendrobium extract, inhibits lung cancer cell growth and migration via calcium/

- calmodulin-dependent ferroptosis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 51.
- [52] HONG Z, TANG P, LIU B, et al. Ferroptosis-related genes for overall survival prediction in patients with colorectal cancer can be inhibited by gallic acid[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4): 942-956.
- [53] TSAI Y, XIA C, SUN Z. The inhibitory effect of 6-gingerol on ubiquitin-specific peptidase 14 enhances autophagy-dependent ferroptosis and anti-tumor *in vivo* and *in vitro*[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 598555.
- [54] ZHANG Z, WANG X, WANG Z, et al. Dihydroartemisinin alleviates hepatic fibrosis through inducing ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Biofactors*, 2021, 47(5): 801-818.
- [55] SUI M, JIANG X, CHEN J, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by regulating ferroptosis signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 125-133.
- [56] LIN H, CHEN X, ZHANG C, et al. EF24 induces ferroptosis in osteosarcoma cells through HMOX1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111202.
- [57] YAN C, XU Z, HUANG W. Cellular senescence affects cardiac regeneration and repair in ischemic heart disease[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(2): 552-569.
- [58] 李若川, 刘路路, 芮海英, 等. 细胞衰老与心脏重构的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(10): 1048-1052.
- [59] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2344-2348.
- [60] 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.
- [61] 王俊岩, 黄育生, 刘青, 等. 心阳片抑制 MLK3/JNK/p53 介导的心肌细胞铁死亡抗慢性心力衰竭的作用及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2604-2607.
- [62] LI Q, LI Q Q, JIA J N, et al. Baicalein exerts neuroprotective effects in FeCl₃-induced posttraumatic epileptic seizures via suppressing ferroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 638.
- [63] 丁阳, 王利. 基于 Nrf2/HMOX-1 铁死亡信号通路探讨番泻叶苷 A 治疗糖尿病肾病的机制[J]. *中医药信息*, 2021, 38(7): 36-39.
- [64] 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]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(10): 857-862.
- [65] YANG M, LI X, LI H, et al. Baicalein inhibits RLS3-induced ferroptosis in melanocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 561: 65-72.
- [66] 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.
- [67] LUO H, ZHANG R. Icaritin enhances cell survival in lipopolysaccharide-induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the Xc-/GPX4 axis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 72.
- [68] 关锡梅, 解勇圣, 倪伟建, 等. Nrf2/HO-1/GPX4 对高糖诱导足细胞铁死亡的影响及小檗碱的干预机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(3): 396-403.
- [69] SHAN X, LV Z Y, YIN M J, et al. The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8880141.
- [70] GUO H, ZHU L, TANG P, et al. Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4): 1.
- [71] 吴娜, 万治平, 曾娟, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠氧化应激及铁死亡相关指标 GSH-Px4, P53, SLC7A11 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(8): 17-24.
- [72] 林毅, 杨春启, 连闻雨, 等. 麦冬皂苷 D 通过铁死亡途径减轻麦冬皂苷 D'所致心肌细胞损伤[J]. *药学报*, 2021, 56(8): 2241-2247.
- [73] KONG Y, LI S, ZHANG M, et al. Acupuncture ameliorates neuronal cell death, inflammation, and ferroptosis and downregulated miR-23a-3p after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1-13.
- [74] 王俊岩, 于忠杨, 郭依宁, 等. 心阳片含药血清调控 MLK3 介导的铁死亡对心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 32-35, 261-262.
- [75] 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.
- [76] JI Y, SI W, ZENG J, et al. Niujiuodihuang decoction inhibits ferroptosis by enhancing glutathione synthesis in acute liver failure models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114305.
- [77] WEN L, ZHOU T, JIANG Y, et al. Identification of prenylated phenolics in mulberry leaf and their neuroprotective activity [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153641.
- [78] ZHOU Y. The protective effects of cryptochlorogenic

- acid on β -cells function in diabetes *in vivo* and *in vitro* via inhibition of ferroptosis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 1921-1931.
- [79] 余仁夏,张潘,何晓英. 白藜芦醇对脑出血大鼠铁死亡的影响[J]. *四川医学*, 2021, 42(3): 254-259.
- [80] 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, 56.
- [81] 王幼琳,李珊珊,王萌,等. 天麻素抑制H₂O₂诱导的PC12细胞铁死亡[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(5): 532-538.
- [82] 邱招辉,张贺平,李健玲,等. 远志皂苷元对缺氧/复氧诱导的PC12细胞铁死亡的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(6): 988-997.
- [83] LUO L F, GUAN P, QIN L Y, et al. Astragaloside IV inhibits adriamycin-induced cardiac ferroptosis by enhancing Nrf2 signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7): 2603-2611.
- [84] JIN Z L, GAO W Y, LIAO S J, et al. Paeonol inhibits the progression of intracerebral haemorrhage by mediating the HOTAIR/UPF1/ACSL4 axis [J]. *ASN Neuro*, 2021, doi: 17590914211010647.
- [85] LI G, LI X, DONG J, et al. Electroacupuncture ameliorates cerebral ischemic injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 619043.
- [86] HUANG Z, SI W, LI X, et al. Moxibustion protects dopaminergic neurons in parkinson's disease through anti-ferroptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6668249.
- [责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

探讨高度近视并发性白内障患者术后房水中细胞因子的变化 ——评《眼科疾病并发症鉴别诊断与治疗》

近视眼在临床上是一种常见眼科疾病,如今困扰着很大一部分群体。近视对生活工作产生了极大的影响,生活中很多人因为高度近视造成视力减退,看东西不清晰,运动不方便,还影响形象,严重的影响到了日常生活。视力的衰退往往会伴随着更多的并发症,高度近视是造成白内障一个非常主要的原因,白内障是由于眼部的炎症或退行性病变,使晶状体发生营养或代谢障碍而变混浊,这种白内障发展缓慢以核心混浊和后囊膜混浊为主。如今老龄化的城市,白内障的发病率正逐步提高,老年人白内障是世界首位致盲眼症。到目前为止,没有眼药水被证明可以治疗白内障,手术才是治疗白内障的有效方式。

《眼科疾病并发症鉴别诊断与治疗》由陈长征,刑怡桥主编,科学技术文献出版社2009年出版。该书介绍了眼科临床常见疾病并发症的诊断、鉴别诊断与治疗,重点介绍眼科手术并发症的表现和处理措施。几个月以后或者是几年以后就会呈现为晶体完全混浊,晶状体全部混浊呈乳白色为白内障。老化、遗传、代谢异常、外伤、辐射、中毒和局部营养不良等可引起晶状体囊膜损伤,使其渗透性增加,丧失屏障作用,或导致晶状体代谢紊乱,使晶状体蛋白发生变性,形成混浊。并发性白内障患者发病的原因不同,表现出出来的晶体混浊也是不同,并发性白内障常常发生在单眼,有的时候是双眼。由于晶状体是眼睛的屈光系统的一部分,在早期晶状体混浊较轻或者还没有累及到视轴区域时,通常没有症状,慢慢地会在光线不太充足的情况下感觉视物模糊,有时会觉得光线周围出现光圈以及物体的颜色不够明亮,部分人有重影感。目前超声乳化医疗技术水平,白内障已经成为可以治愈的眼病了。房水是一种由睫状体上皮细胞分泌的透明细胞外液,其维持眼内压和眼球的外形,并且营养没有血管生长的角膜、晶状体和小梁网。房水中的细胞因子在完成房水对眼组织的生理功能方面发挥着重要的调节作用。房水中分布的蛋白质在数量和性质两方面都不同于血浆中的蛋白质。这些细胞因子由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成,生物学活性广泛,通常能够对人体血细胞代谢起到明显的调节作用,不同的细胞因子也会具有不同的生理功能。血小板生长因子的主要作用则是促进巨核细胞的生成并向成熟血小板转化,从而促进血小板的生成,在临床上常常应用于各种原因引起的血小板减少症。书中认为,这些生长因子可能在调整房水正常功能的完整性和细胞新陈代谢的稳定性并使其正常运行等方面有重要作用。房水中内含的多种细胞因子通过各种途径进入到房水循环中,房水代谢与血液循环相通。因此眼房水中生长因子的浓度变化可在一定程度上反映其在眼内组织尤其是视网膜的表达情况。而房水的获取相对简单,可行性高,并且抽取后并发症相对较少,所以,许多研究都是以房水作为对象分析视网膜的相关因素的。而随着对细胞因子受体的深入研究,发现了细胞因子受体不同亚单位中有共享链现象,这对阐明众多细胞因子生物学活性的相似性和差异性从受体水平上提供了依据。绝大多数细胞因子受体存在着可溶性形式,掌握可溶性细胞因子受体产生的规律及其生理和病理意义,必将扩展人们对细胞因子网络作用的认识。检测细胞因子及其受体的水平已成为基础和临床免疫学研究中的一个重要的方面。

《眼科疾病并发症鉴别诊断与治疗》一书重点介绍眼科手术并发症的表现和处理措施。全书既介绍了常见病并发症和眼科手术并发症的表现和处理措施,同时也介绍了近年来眼科治疗的新技术和新出现的并发症。本书实用性,可操作性强,是各医院或基层眼科医师非常实用的临床参考书。

(作者刘素鸽,郑州尖峰眼科医院,郑州 450000)