

中医药靶向调节 p53 介导的铁死亡机制研究进展

田润英, 兰斌, 王国佐*, 梅志刚*

(湖南中医药大学 中西医结合心脑血管疾病防治湖南省重点实验室, 长沙 410208)

[摘要] 铁死亡是一种新发现的非凋亡调节性细胞死亡形式,以铁依赖性的脂质过氧化物及活性氧(ROS)累积为主要特征。p53 是一种抑癌基因,可以通过介导多种关键细胞基因的转录调控,诱导细胞周期阻滞、凋亡、自噬和衰老,进而维持基因组稳定性。新近研究发现 p53 还可通过影响铁代谢、多不饱和脂肪酸(PUFAs)代谢、氨基酸代谢和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(NADPH)介导的多种细胞代谢过程,调控铁死亡,参与肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病、肝病、肾病等疾病的病理进展。该文对 p53 介导的铁死亡在相关疾病转归中的作用机制及其影响因素进行了系统综述,同时追踪了中医药靶向调节 p53 介导的铁死亡防治肿瘤、脑卒中、急性心肌梗死、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化、溃疡性结肠炎、佐剂性关节炎等疾病的研究进展,以期对相关疾病的防治提供新思路。

[关键词] 中药; 铁死亡; p53; 综述

[中图分类号] R2-0;R33;R289;R714.252 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)21-0264-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222042

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220824.1707.004.html>

[网络出版日期] 2022-08-25 9:53

Mechanisms of Targeted Regulation of p53-mediated Ferroptosis by Traditional Chinese Medicine: A Review

TIAN Runying, LAN Bin, WANG Guozuo*, MEI Zhigang*

(Hunan Province Key Laboratory of Cerebrovascular Disease Prevention and Treatment of
Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine,
Changsha 410208, China)

[Abstract] Ferroptosis is a newly discovered non-apoptotic regulatory form of cell death characterized by accumulation of iron-dependent lipid peroxides and reactive oxygen species (ROS). p53 is a tumor suppressor gene that can induce cell cycle arrest, apoptosis, autophagy, and senescence to maintain genomic stability by mediating transcriptional regulation of a variety of key cellular genes. Recent studies have found that p53 can also regulate ferroptosis bidirectionally by multiple cellular responses including iron metabolism, polyunsaturated fatty acid (PUFAs) metabolism, amino acid metabolism and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-mediated metabolisms, and participate in the pathological progression of diseases such as tumors, nervous system diseases, cardiovascular diseases, liver disease, and kidney disease. This paper provided a systematic review of the mechanism of p53-mediated ferroptosis in the outcome of related diseases and its influencing factors. And the research advance in the mechanisms of targeted regulation of p53-mediated ferroptosis in the prevention and treatment of cancer, stroke, acute ischemic cardiomyopathy, chronic heart

[收稿日期] 2022-05-26

[基金项目] 湖南省教育厅科学研究重点项目(19A378);湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4467);湖南中医药大学中西医结合一流学科重点项目(2021ZXYJH01);湖南省国内一流培育学科中西医结合开放基金项目(2020ZXYJH51)

[第一作者] 田润英,在读硕士,从事中西医结合心脑血管疾病防治研究,E-mail:853514218@qq.com

[通信作者] * 王国佐,教授,硕士生导师,从事中西医结合心脑血管疾病防治研究,E-mail:1586074663@qq.com;

* 梅志刚,教授,博士生导师,从事中医药防治脑病机制研究,E-mail:meizhigang@hnuocm.edu.cn

failure, atherosclerosis, ulcerative colitis, and adjuvant arthritis by traditional Chinese medicine was also elaborated. This paper was expected to provide new ideas for the prevention and treatment against related diseases.

[Keywords] traditional Chinese medicine; ferroptosis; p53; review

铁死亡是在2012年首次提出的一种铁依赖性的由脂质过氧化引起的细胞死亡形式^[1],其主要特征为铁过载、谷胱甘肽(GSH)耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)活性降低、活性氧(ROS)堆积等导致脂质过氧化产物增加,参与肿瘤、神经退行性疾病、缺血再灌注损伤等多个疾病的病理过程^[2]。p53是一种经典的抑癌基因,通过与其他蛋白质相互作用以及多种靶基因的选择性转录调控,参与多种细胞代谢反应^[3-6]。研究发现p53可介导多条信号通路通过影响铁代谢、脂质代谢和ROS等多种代谢途径抑制或促进细胞铁死亡^[7],参与肿瘤、脑卒中、帕金森、急性心肌梗死等疾病的病理过程,影响上述疾病的发生发展^[8]。中医药在防治肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病等相关疾病中疗效显著,然而其潜在作用机制尚未完全阐明;较多研究显示,中医药靶向调控p53介导的铁死亡相关通路,既能诱导肿瘤细胞、肝星状细胞等病理状态下的细胞发生铁死亡,发挥抗肿瘤及纤维化作用,还能抑制受损神经元、心肌细胞等组织细胞铁死亡,发挥保护作用,上述研究成果近年来备受关注。本文系统综述了在不同疾病中p53及其信号通路对铁死亡的调节机制及影响因素,同时追踪了中医药靶向干预调节p53介导的铁死亡防治相关疾病的研究进展,以期阐述中医药作用机制及提高临床疗效提供新的理论视角。

1 p53介导的铁死亡在相关疾病转归中的作用机制

1.1 p53介导的铁死亡在肿瘤发生发展及防治的作用机制 癌细胞比正常细胞需要更多的铁、氨基酸和脂质代谢来促进生长,这也使肿瘤细胞相较正常细胞对ROS更敏感,更易发生铁死亡^[9]。研究表明,p53可以通过对多种蛋白的转录调控或相互作用来诱导癌细胞铁死亡,抑制肿瘤细胞的生长增殖,发挥抗肿瘤作用。但近十年也有研究发现p53可以通过激活p21、PARK2基因编码蛋白(Parkin)及钙非依赖型磷脂酶A2 β (iPLA2 β)表达或与二肽基肽酶4(DPP4)结合的方式,抑制癌细胞铁死亡,帮助癌细胞存活,促进肿瘤生长和增殖,增加肿瘤耐药性。p53调控肿瘤细胞中的铁死亡具有细胞特异

性及环境特异性,以p53介导的铁死亡为靶点的肿瘤治疗可能成为补充现有抗肿瘤尤其是耐药性肿瘤治疗方案的新手段。p53介导的肿瘤细胞铁死亡信号机制见图1。

1.1.1 p53通过氨基酸代谢途径调控癌细胞铁死亡

GSH是一种重要的铁死亡抑制因子和非酶促抗氧化剂,GSH与氧化型谷胱甘肽(GSSG)的比值表示细胞氧化应激水平^[10]。GPX4是一种过氧化物分解酶与GSH协同作用可以在复杂脂质环境中分解脂质过氧化物^[10]。GSH和GPX4是铁死亡氨基酸代谢中的重要靶点,GSH耗尽引起GPX4失活,造成ROS积累,增加细胞内脂质过氧化物,诱导铁死亡^[11]。

p53可以通过抑制溶质载体家族7成员11(SLC7A11)和胱硫氨酸 β 合成酶(CBS)、促进泛素特异性蛋白酶7(USP7)和谷氨酰胺酶2(GLS2)的方式减少GSH的合成,降低GPX4活性,影响氨基酸代谢,导致ROS累积进而诱导癌细胞铁死亡。SLC7A11是胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白的功能亚基,p53可以通过抑制SLC7A11来减少胱氨酸(Cystine)和谷氨酸(Glu)的交换,导致细胞内胱氨酸还原产物半胱氨酸减少,降低下游GSH的合成,从而降低GPX4活性,导致ROS累积进而诱导肺癌细胞铁死亡^[12]。p53能与脱泛素酶USP7相互作用并促进USP7的核易位,易位的USP7进一步从SLC7A11基因调控区中除去表观遗传修饰中的组蛋白H2B的单泛素化修饰(H2Bub1),H2Bub1的减少抑制SLC7A11表达,降低下游GSH的合成,抑制GPX4表达导致ROS累积进而诱导肺癌细胞铁死亡,抑制肺癌细胞的生长^[13]。GLS2可以将谷氨酰胺分解为GSH的组成成分谷氨酸,在氧化应激或DNA损伤时,p53可以通过增加GLS2的表达,将促进GSH的表达,增加ROS水平,诱导肺癌细胞铁死亡^[14]。p53还可以通过抑制铁死亡转硫途径活性的标志物CBS的表达,减少GSH的产生,诱导肺癌细胞铁死亡^[15]。

研究发现p53还可以通过激活p21、与DPP4结合的方式增加GSH的表达,提高GPX4活性,影响氨基酸代谢,减少ROS累积进而抑制癌细胞铁死亡。p21是位于p53基因下游的细胞周期素依赖性

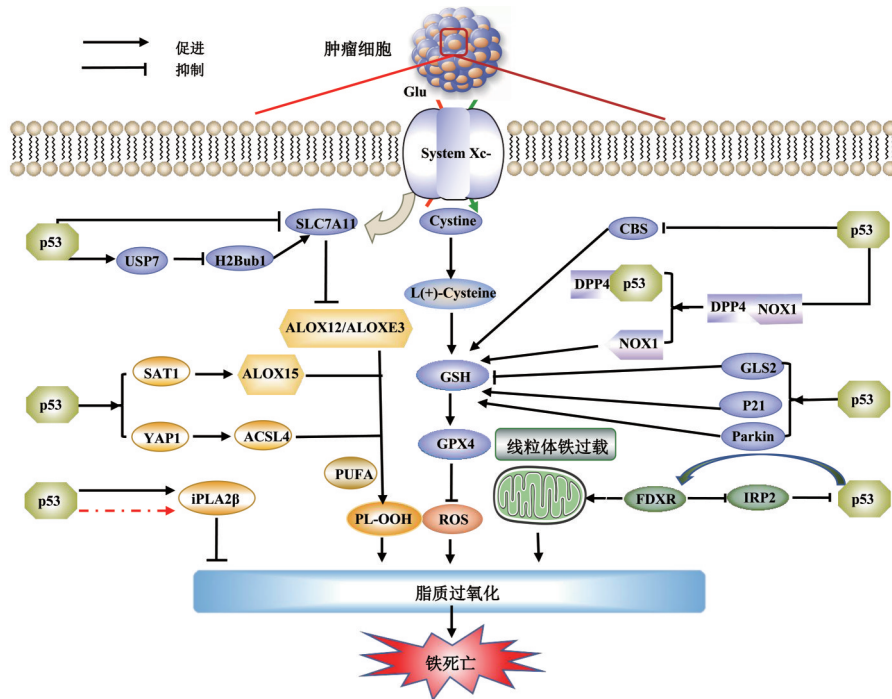


图1 p53介导的肿瘤细胞铁死亡信号机制
Fig. 1 Mechanism of p53-mediated ferroptosis in cancer cells

激酶抑制因子, p53 可以通过转录依赖的方式激活 p21, 提高细胞内 GSH 的表达, 提高 GPX4 活性及表达水平, 抑制人纤维肉瘤细胞铁死亡, 促进癌细胞存活^[16-17]。DPP4 位于质膜上与氧化酶蛋白家族的成员烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1 (NOX1) 形成复合物, 在结直肠癌细胞中 p53 可通过与 DPP4 结合并将 DPP4 隔离到细胞核中释放出 NOX1, 生成 NADPH 产生超氧化物, 促进氧化型 GSH 被谷胱甘肽还原酶还原为还原型 GSH, 导致细胞内还原型 GSH 增多、GPX4 合成增多、ROS 减少, 抑制癌细胞铁死亡^[18]。Parkin 是一种参与帕金森病和线粒体自噬的蛋白质, 能参与抑制糖酵解和丝氨酸合成等代谢过程^[19], 在肺癌细胞中 p53 通过激活 Parkin 表达提高了 GSH 水平, 减少了 ROS 水平抑制肺癌铁死亡^[20-21]。

1.1.2 p53 通过脂质代谢途径调控癌细胞铁死亡

多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 是细胞膜的组成部分, 细胞内 PUFAs 的含量反映细胞脂质过氧化程度以及对铁死亡的敏感性^[22]。脂氧合酶是可催化花生四烯酸 (AA) 和肾上腺酸 (AdA) 等 PUFAs 形成相应的氢过氧化物的酶, 可以通过氧化 PUFAs 增加细胞内脂质过氧化物的水平诱导铁死亡^[23]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 可将 PUFAs 如 AA 或 AdA 催化为花生四烯酰-辅酶 A 和肾上腺酰-辅酶 A (AA/AdA-CoA), 是 PUFAs 氧化成脂质过氧化物

的过程中关键的酶^[24]。花生四烯酸 15-脂氧合酶 (ALOX15) 可以催化 AA/AdA-CoA 等形成相应的氢过氧化物, 增加细胞内脂质过氧化物的水平诱导铁死亡^[25]。

p53 可以通过激活亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1 (SAT1)、抑制 SLC7A11、促进 Yes 关联蛋白 1 (YAP1) 的方式影响脂质代谢, 生成脂质过氧化物, 进而诱导癌细胞铁死亡, 发挥肿瘤抑制作用。SAT1 是多胺分解代谢中的一种限速酶, p53 可以通过激活 SAT1 来增加 ALOX15 的活性和表达水平增加, 提高细胞内脂质过氧化物水平, 增强肺癌细胞对铁死亡的敏感性^[26]。双硫仑-Cu 可增加 p53 表达激活 p53/SAT1/ALOX15 通路诱导鼻咽癌细胞铁死亡, 显著抑制肿瘤组织的生长, 辅助治疗鼻咽癌^[27]。在胶质母细胞瘤中 SLC7A11 将脂氧合酶花生四烯酸-12-脂加氧酶 (ALOX12) 和花生四烯酸脂加氧酶 3 (ALOXE3) 与其各自的底物结合, 当 p53 下调 SLC7A11 时, ALOX12 和 ALOXE3 被释放, 随后氧化 PUFAs 增加细胞内脂质过氧化物的水平诱导铁死亡。p53/SLC7A11/ALOX12 和 p53/SLC7A11/ALOXE3 轴独立于经典的 GPX4 轴铁死亡, 不依赖于 ACSL4, 可协同或独立地调节铁死亡^[28-29]。p53 可以促进河马信号通路的关键效应子 YAP1 表达, 进而激活 ACSL4, 氧化 PUFAs 生成脂质过氧化物诱导结肠癌细胞铁死亡, 抑制肿瘤细胞生长^[30]。

另有相关研究显示, p53可以通过激活 iPLA2 β 表达, 抑制脂质过氧化物反应, 进而抑制人骨肉瘤及恶性黑色素瘤细胞等癌细胞铁死亡, 帮助癌细胞存活^[31-32]。iPLA2 β 是一种钙依赖性磷脂酶, 可从脂质的甘油主链上切割酰基尾并释放氧化脂肪酸, 可分解脂质过氧化物^[33]。p53-iPLA2 β 轴独立于 GPX4 驱动的铁死亡, 当损伤较小或时间较短可以修复时, p53 激活 iPLA2 β 抑制癌细胞铁死亡; 当损伤较大或时间较长而无法恢复时, p53 激活 iPLA2 β 的效果会丧失, p53 会通过抑制 SLC7A11 诱导 ALOX12 表达上调, 促进脂类在 ROS 的作用下生成脂质过氧化物最终诱导癌细胞铁死亡, 从而消除癌细胞, 发挥抑制肿瘤的作用, 既能保护细胞免受过度的铁死亡又能执行生理上有益的铁死亡^[32]。通过抑制 GPX4 诱导肿瘤细胞铁死亡能抑制肿瘤细胞生长, 但也会严重影响正常组织的功能, 而 iPLA2 β 的缺失不会影响胚胎发育及正常细胞稳态, 因此 iPLA2 β 有望作为副作用更小的治疗肿瘤的新靶点^[34]。

1.1.3 p53 通过铁代谢途径调控癌细胞铁死亡 铁氧化还原酶(FDXR)是一种线粒体黄素蛋白, 能将氧化后的 NADPH 产物还原为 NADPH^[35]。FDXR 可以通过抑制细胞中的铁调节蛋白 2(IRP2)增加 p53 的蛋白水平, p53 也可以诱导 FDXR 的转录表达, FDXR 和 p53 能相互调节, 相互促进, 形成 FDXR-p53 环, 参与调节线粒体铁稳态, 诱导结肠癌细胞铁死亡, 抑制肿瘤细胞生长^[36]。

1.2 p53 介导的铁死亡在神经系统疾病发生发展及防治中的机制研究 在脑卒中、帕金森病、创伤性脑损伤等神经系统疾病发生后 p53 被激活, 抑制 SLC7A11 的表达, 减少 GSH 合成, 导致 GPX4 失活, 产生脂质活性氧的积累诱导受损组织细胞发生铁死亡, 细胞死亡裂解后胞内富集的铁离子被释放到细胞间隙中, 形成高铁微环境。游离铁通过细胞膜铁浓度梯度差进入周围较低浓度的神经元细胞胞内, 从而造成更多神经元细胞内铁离子累积、铁代谢紊乱, 进一步引起更多的细胞发生铁死亡, 加重颅脑损伤^[37-44], 其中抑制 p53/SLC7A11 信号通路已被证明可以抑制神经系统中的铁死亡, 缓解周围系统铁的异常分布, 有望成为防治脑卒中、帕金森病创伤性脑损伤的新靶标, 发挥脑保护作用。

1.2.1 p53 通过抑制 SLC7A11 诱导中风后受损组织细胞铁死亡 缺血性中风后细胞激活缺血级联反应, p53 介导的铁死亡主要通过抑制 SLC7A11, 损伤 GSH/GPX4 抗氧化系统, 影响氨基酸代谢途径, 造成

氧化应激, 加重脑缺血损伤和再灌注损伤后的颅脑损伤^[37]。铁蛋白是一种储铁蛋白, 通过参与铁稳态的调节参与铁死亡^[38], 可抑制 p53/SLC7A11 通路抑制神经元细胞铁死亡, 发挥神经保护作用^[37]。在缺氧缺血的新生儿大鼠模型和缺氧葡萄糖细胞模型中 p53 被激活, 抑制 SLC7A11、GPX4 表达水平诱导小鼠海马神经元细胞铁死亡和缺氧缺血性脑损伤^[39]。糖尿病合并脑缺血再灌注损伤体外模型中, p53 表达水平上调, GPX4 表达水平降低, 诱导大鼠脑微血管内皮细胞铁死亡, 加重颅脑损伤^[40]。

出血性中风后颅内压及脑灌注压异常, 脑血流自动调节紊乱, 血脑屏障被破坏, 血液中的铁离子通过血脑屏障进入到神经细胞内造成铁积累^[41]。蛛网膜下腔出血大鼠模型中 p53 表达上调, 通过抑制 SLC7A11 降低 GPX4 活性导致 ROS 累积诱导受损组织细胞铁死亡, 又进一步加重蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤, p53 抑制剂可以抑制受损细胞铁死亡, 促进神经功能的恢复改善蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤^[42]。

1.2.2 p53 抑制 SLC7A11 诱导创伤性脑损伤后受损组织细胞铁死亡 在创伤性脑损伤模型中, p53 通过抑制 SLC7A11 表达诱导受损组织细胞铁死亡, 加重颅脑损伤, 抑制 p53 表达可以上调 SLC7A11 和 GPX4 表达水平, 减少 ROS 和脂质过氧化物的积累抑制神经细胞中铁死亡, 减少了颅脑损伤, 发挥神经保护作用^[43]。

1.2.3 p53 抑制 SLC7A11 诱导帕金森病神经元细胞铁死亡 在帕金森病模型中 p53 表达上调, p53 抑制 SLC7A11 的表达, 减少 GSH 的合成, 抑制 GPX4 的表达, 进而诱导神经细胞铁死亡, 细胞死亡裂解后胞内游离的铁离子转移到周围的神经细胞中, 造成更多细胞的铁死亡, 并进一步引发细胞凋亡, 促进细胞衰老, 加重神经元损伤^[44-45]。

1.3 p53 介导的铁死亡在心血管病发生发展及防治中的机制研究 铁死亡已被证明参与心肌病、心肌梗死、心力衰竭、动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和发展过程^[46], 当心血管疾病发生时, p53 被激活并通过抗血管生成, 促进细胞程序性死亡, 调节代谢和细胞周期停滞参与其病理损伤过程^[47]。p53 介导的铁死亡参与了心肌损伤^[48]、血管钙化^[49]、血管内皮功能障碍^[50]等与心血管疾病密切相关的病理损伤, 可作为预防和治疗心血管疾病的靶点。

1.3.1 p53 通过调节 SLC7A11 或转铁蛋白受体 1 (TfR1) 诱导急性心肌梗死后心肌细胞铁死亡 心

肌缺血/再灌注损伤(MI/R)发生时产生大量的ROS,导致炎症级联反应、细胞损伤和心肌细胞铁死亡。p53通过抑制SLC7A11进一步减少GSH及GPX4的表达,诱导受损心肌组织细胞铁死亡,加重心肌损伤^[48]。丙泊酚可以抑制p53表达,减少ROS和脂质过氧化物的表达,从而抑制心肌细胞铁死亡,增强心肌细胞活力,减少心肌I/R损伤^[51]。TfR1可以将转铁蛋白与Fe³⁺形成的复合物内吞入胞体,参与细胞外Fe³⁺摄入胞内并还原成Fe²⁺的过程^[38]。在MI/R模型中,p53可以上调TfR1表达水平,提高细胞内Fe²⁺铁水平,发生芬顿反应产生过量的ROS^[52],增加氧化损伤,诱导受损组织细胞铁死亡和心脏损伤。抑制p53/TfR1通路可以抑制心肌细胞铁死亡,改善心肌缺血/再灌注损伤,并减少心肌缺血后的心脏损伤和心肌功能障碍的发生^[53]。

1.3.2 p53通过调节SLC7A11诱导动脉粥样硬化心肌细胞铁死亡 动脉粥样硬化斑块晚期铁过载会增加斑块的不稳定性,促进氧化应激导致脂质过氧化、斑块内出血和铁沉积^[54]。在动脉粥样硬化小鼠模型中,p53被激活,通过抑制SLC7A11表达,生成脂质过氧化物,加重氧化损伤,诱导小鼠受损肝脏组织细胞及主动脉组织细胞铁死亡,抑制p53/SLC7A11铁死亡通路可以改善氧化损伤、铁沉积和肝脏脂质沉积,防治动脉粥样硬化^[55-56]。

1.3.3 p53抑制SLC7A11诱导慢性心力衰竭心肌细胞铁死亡 心肌肥厚和慢性心衰小鼠模型中,p53可以通过抑制SLC7A11降低GSH和GPX4表达水平诱导心肌细胞铁死亡,加重心肌纤维化和心功能不全,抑制p53/SLC7A11信号通路,可以抑制心肌细胞铁死亡,改善心肌纤维化及心功能,防治慢性心力衰竭^[57]。

1.4 p53介导的铁死亡在肝病发生防治中的机制研究 研究发现不受控制的游离铁都会对肝脏产生毒性作用,铁死亡与药物性肝损伤、肝缺血再灌注损伤、慢性肝脏疾病等多种肝病有关^[58]。p53通过影响铁代谢和氨基酸代谢途径诱导铁死亡肝星状细胞(HSC)铁死亡,抑制HSC,发挥抗纤维化作用。

肝纤维化是多种肝病发生的病理过程,肝损伤导致的HSC的激活、增殖及转化是肝纤维化过程中的重要环节^[59]。p53可以通过与线粒体铁转运蛋白2(SLC25A28)结合,形成复合物并增强SLC25A28的活性,导致线粒体铁的异常积累和电子传递链的功能亢进,ROS生成增加,诱导纤维化的HSC铁死亡,改善肝纤维化的损伤,索拉非尼可以通过p53-

SLC25A28轴诱导HSC铁死亡治疗肝硬化合并肝癌患者^[60-61]。此外蒿甲醚和青蒿琥酯均可以通过上调p53表达,抑制SLC7A11,降低GSH表达,减少Gpx4活性,诱导HSC铁死亡,进而抑制HSC活化,发挥抗纤维化作用,为抗纤维化的临床用药提供新选择^[62-63]。

1.5 p53介导铁死亡在肾病发生防治中的作用机制 在尿石症和急性肾损伤发生时p53被激活,抑制SLC7A11的表达诱导受损组织细胞铁死亡,加重肾组织损伤,p53/SLC7A11铁死亡通路可作为预防和治疗尿石症和急性肾损伤的靶点。

1.5.1 p53抑制SLC7A11诱导尿石症肾小管上皮细胞铁死亡 肾结石的发生是肾小管上皮细胞炎症、脂质代谢紊乱、氧化应激和细胞自噬等一系列病理反应的结果^[64]。草酸钙结石模型的体内体外实验中,高浓度的草酸钙能通过上调p53抑制SLC7A11导致胱氨酸的细胞内转运受到影响,GSH合成的减少和GPX4活性的降低,最终导致脂质过氧化,诱导肾小管上皮细胞铁死亡,增加尿盐沉积,最终促进肾脏晶体和结石的形成^[65]。

1.5.2 p53抑制SLC7A11诱导急性肾损伤后受损组织细胞铁死亡 急性肾损伤发生后,Fe²⁺积累触发芬顿反应,导致ROS的增加最终导致脂质过氧化物增多细胞铁死亡^[66]。叶酸诱导的急性肾损伤模型中,p53的表达水平上调抑制了SLC7A11的表达减少GSH的生物合成,诱导肾细胞铁死亡,进而破坏细胞氧化还原稳态,导致大量肾小管坏死和炎症^[67]。硫辛酸抑制p53/SLC7A11信号通路来抑制肾细胞铁死亡,改善肾功能不全和组织病理学损伤,对叶酸诱导的肾损伤起到保护作用^[67],p53介导的铁死亡调控非肿瘤疾病的信号机制见图2。

2 影响p53调控铁死亡的因素

不同的上游信号通路可能会以不同的方式作用于p53,从而介导不同的p53下游信号通路诱导或抑制铁死亡,最终保持基因组稳定性,帮助细胞度过应激状态,减少细胞损伤。然而p53调节铁死亡调节机制依然尚不明了,影响其效应的因素众多,目前认为p53调节铁死亡作用可能与细胞类型、刺激类型及强度、p53的突变修饰类型等因素有关。

2.1 细胞类型影响p53调控铁死亡 细胞类型不同对铁死亡敏感性不同,p53对铁死亡的作用也不同。在不同类型的癌细胞、神经细胞及心肌细胞中,p53通过选择激活不同的下游信号通路既可以

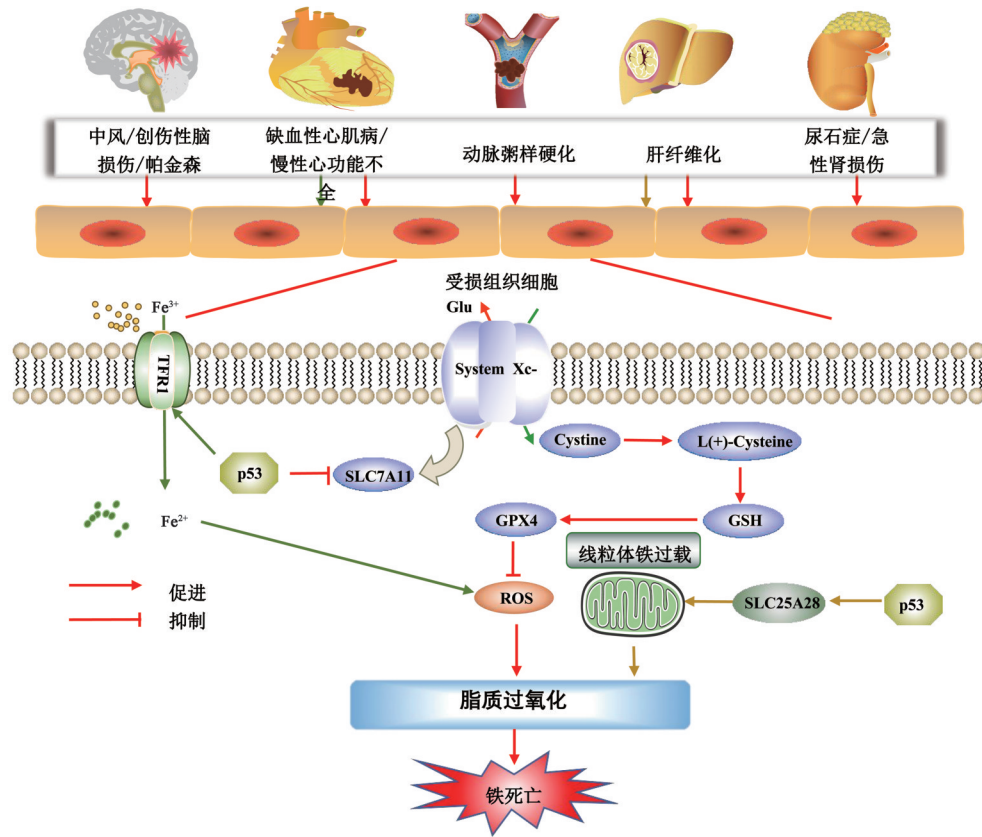


图2 p53介导的铁死亡调控非肿瘤疾病的信号机制

Fig. 2 Mechanisms and signaling pathways of p53-mediated ferroptosis in treatment of non-cancer diseases

诱导细胞铁死亡,又可以抑制细胞铁死亡。

2.2 刺激类型及强度影响p53调控铁死亡 不同刺激的类型和以及不同强度的刺激影响p53调节铁死亡。在正常细胞中,不同的刺激可以通过p53诱导细胞铁死亡,也可以延缓细胞铁死亡。当受到轻度或中度应激的刺激时,p53延迟细胞中铁死亡的信号通路将被激活,帮助细胞度过各种应激因素的伤害并继续存活。当细胞受到严重应激时,p53激活信号通路,增加细胞对铁死亡的敏感性,诱导铁死亡并防止致癌突变的扩散^[32,68]。

2.3 p53缺失和突变影响p53调节铁死亡 编码p53转录因子的基因在超过一半的人类癌症中发生突变,其中大多数p53突变是错义突变,这导致癌细胞中产生全长突变p53蛋白(mutp53)。与正常细胞中的野生型p53蛋白不同,mutp53蛋白经常在癌细胞中积累到非常高的水平。许多错义的mutp53蛋白会失去野生型p53诱导细胞铁死亡抑制肿瘤的功能,保留其延缓细胞发生铁死亡,协助细胞度过应激的能力,导致肿瘤细胞过度增殖^[69-70]。

2.4 p53的多态性P47S影响p53调节铁死亡 p53基因中的几种单核苷酸变异引起DNA序列多态性

影响p53的转录活性及其在铁死亡中的功能^[71]。P47S是在p53编码区中第二种常见的SNP,其改变了蛋白质的氨基酸序列^[72]。P47S激活GLS2基因的功能存在缺陷,下调SLC7A11的能力受损增加了GSH的细胞水平,从而限制了癌细胞铁死亡,丧失了肿瘤抑制功能^[73-74]。

2.5 其他 p53的表达水平、表达位点、转录后修饰(尤其是乙酰化)、mdm2癌基因以及靶基因的表达状态等都会影响p53对铁死亡的调节作用^[75-77]。

3 中医药干预p53介导的铁死亡研究进展

p53通过影响铁代谢、PUFAs代谢、氨基酸代谢和NADPH介导的多种细胞代谢、辅酶Q10的生物合成等调控铁死亡^[2],参与肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病等疾病^[54]。中医药在治疗肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病等疾病中历史悠久,疗效显著,然而其潜在作用机制目前尚不清晰。中医药干预p53介导的铁死亡有双向调节及多通路多靶点的优势。诸多研究显示,中药单体、单味中药、方剂、中成药以及艾灸等均对p53介导的细胞铁死亡具有较好的改善作用。靶向干预p53介导铁死亡防治相关疾病的中医药研究概况见表1。

表1 靶向干预p53介导铁死亡防治相关疾病的中医药研究概况

Table 1 Research overview in mechanisms of targeted regulation of p53-mediated ferroptosis by traditional Chinese medicine

治疗方式	药物/干预措施	相关疾病	作用靶点及机制	参考文献
中药单体	土槿皮乙酸	神经胶质瘤	p53 ↑, SLC7A11 ↓, NOX4 ↑, 诱导铁死亡	[80]
	藤黄酸	黑色素瘤	p53 ↑, SLC7A11 ↓, 诱导铁死亡	[81]
	丹参酮 II _A	胃癌	p53 ↑, SLC7A11 ↓, 诱导铁死亡	[82]
	齐墩果酸皂苷衍生物 D13	结肠癌	p53 ↑, Gpx4 ↓, 诱导铁死亡	[85]
	青蒿琥酯	肾癌	p53 ↑, GSH ↓, GPX4 ↓, 诱导铁死亡	[88]
	熊果酸	卵巢癌	p53 ↑, SLC7A11 ↑, GPX4 ↓, 诱导铁死亡	[89]
	异钩藤碱	脑出血	p53 ↓, SLC7A11 ↑, 抑制铁死亡	[90]
	丹参酮 II _A	动脉粥样硬化	p53 ↓, SLC7A11 ↑, GPX4 ↑, FTH1 ↑	[91]
	龙牙楸木总皂苷和楸木皂苷 A	急性心肌梗死	p53 ↓, SLC7A11 ↑, 抑制铁死亡	[92]
中药复方	二陈汤合桃红四物汤	动脉粥样硬化	p53 ↓, SLC7A11 ↑, GPX4 ↑, 抑制铁死亡	[55]
	化痰祛痰方	动脉粥样硬化	p53 ↓, SLC7A11 ↑, GPX4 ↑, 抑制铁死亡	[56]
	加味二至丸	动脉粥样硬化	p53 ↓, SLC7A11 ↑, GPX4 ↑, NOX1 ↑, FTH1 ↑, 抑制铁死亡	[93]
	黄芩汤	溃疡性结肠炎	p53 ↓, SLC7A11 ↑, GPx4 ↑, ACSL4 ↓, FTH1 ↑	[94]
中成药	心阳片	慢性心力衰竭	p53 ↓, COX2 ↓, SLC7A11 ↑, GPX4 ↑, FTH1 ↑	[95]
艾灸	艾叶燃烧	佐剂性关节炎	p53 ↓, SLC7A11 ↑, GPx4 ↑	[96]

3.1 中药单体干预p53介导的铁死亡 土槿皮乙酸是从松科植物金钱松根皮中分离的一种新型二萜化合物,具有抗癌,抗真菌和抗病毒等多种生物活性^[78-89]。在神经胶质瘤细胞中,土槿乙酸既可以激活p53抑制SLC7A11,还可以上调转铁蛋白提高细胞内铁含量。细胞内亚铁增加了尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)的水平诱导胶质瘤细胞铁死亡,发挥抗肿瘤活性^[80]。藤黄酸(GNA)是天然存在于中药藤黄中的物质,在上皮细胞-间充质转化的黑色素瘤细胞中可以逆转重组人转化生长因子-β₁对p53/SLC7A11通路的抑制作用。GNA上调p53的表达下调SLC7A11的表达,诱导细胞铁死亡,抑制肿瘤细胞生长增殖发挥抗肿瘤作用^[81]。丹参酮II_A是一种从中草药丹参的根茎中分离出来的药理活性成分,在胃癌细胞中可以上调p53的表达下调SLC7A11的表达诱导胃癌细胞铁死亡,具有抗肿瘤的作用^[82]。齐墩果酸皂苷是广泛分布于女贞子、合欢、三七等植物中的一类天然产物,具有抗肿瘤、免疫调节、抗病毒、抗炎、降血糖、预防心血管疾病、保肝、抗疲劳等诸多药理作用和生物活性^[83-84]。在几种多重耐药结肠癌细胞中齐墩果酸皂苷的衍生物D13通过激活p53抑制GPX4的表达和脂质过氧化积聚诱导人结肠癌细胞铁死亡,抑制肿瘤细胞增殖,发挥抗肿瘤作用^[85]。青蒿琥酯(ART)是青蒿素的半合成水溶性衍生物,来源自中

药青蒿,具有抗肿瘤作用^[86-87]。ART既能通过上调p53降低GSH和GPX4的表达水平诱导肾癌铁死亡,还能通过激活p53诱导细胞周期阻滞抑制舒尼替尼敏感和舒尼替尼耐药肾癌细胞的生长,降低癌细胞转移特性,并限制新陈代谢,从而发挥肿瘤抑制作用^[88]。熊果酸(UA)是夏枯草、山楂、杜鹃花等多种中药植物的提取物。UA通过上调p53表达水平,下调SLC7A11,降低GSH水平,下调GPX4表达,通过影响氨基酸代谢诱导卵巢癌细胞铁死亡。同时UA可直接刺激环氧合酶-2(COX-2)的升高,促进铁蛋白重链(FTH1)的表达,显著诱导氧化应激的产生,诱导癌细胞铁死亡的发生,抑制肿瘤生长^[89]。异钩藤碱能够抑制p53表达,上调SLC7A11的表达抑制脑出血后受损组织细胞铁死亡,缓解脑出血后铁死亡诱导的神经损伤,发挥神经保护作用^[90]。丹参酮II_A能够降低小鼠动脉粥样硬化模型中p53蛋白及mRNA的表达水平,上调GPX4、SLC7A11和FTH1蛋白及mRNA的水平,通过拮抗肝细胞铁死亡相关因子减少脂质沉积进而实现对动脉粥样硬化小鼠肝脏的保护作用,也可降低肝细胞脂质过氧化物的发生,从而减轻肝脏脂质沉积,防治动脉粥样硬化^[91]。龙牙楸木总皂苷及其成分楸木皂苷A能下调p53蛋白表达水平,上调SLC7A11蛋白表达水平,抑制受损心肌组织细胞铁死亡,保护心肌细胞,减少心肌缺血再灌注损伤,防治急性

心肌梗死^[92]。

3.2 中药复方干预p53介导的铁死亡 较多研究显示,具有化痰祛瘀、清热解毒、益气健脾以及滋补肝肾功效的中药复方在有p53介导铁死亡相关的疾病治疗上亦发挥着重要的作用。研究表明,二陈汤合桃红四物汤能够下调p53的表达水平,上调SLC7A11、GPX4表达水平抑制铁死亡防治动脉粥样硬化^[55]。具有益气健脾,化痰祛瘀功效的化痰祛瘀方可以下调p53的表达水平,上调SLC7A11、GPX4表达水平影响氨基酸代谢诱导肝细胞铁死亡,减轻肝脏脂质过氧化损伤,从而防治动脉粥样硬化^[56]。平补肝肾、益阴血的加味二至丸可以降低小鼠动脉粥样硬化模型中肝脏组织p53的表达,使p53对SLC7A11的抑制作用减弱,进一步提高血清小鼠及肝脏组织的GSH表达,从而使GPX4的表达上升而抑制细胞铁死亡的发生;同时降低p53表达水平还能降低NOX1介导的脂质过氧化水平,抑制细胞铁死亡的发生;另外加味二至丸可明显升高小鼠肝脏FTH1的mRNA及蛋白表达水平,调控铁离子,减轻肝脏铁沉积,维持铁稳态,防治动脉粥样硬化^[93]。清热止痢,缓急止痛的黄芩汤可通过调控氧化应激及铁死亡相关因子,降低p53 mRNA表达和ACSL4蛋白表达,提高GPX4、FTH1蛋白及SLC7A11 mRNA表达,改善溃疡性结肠炎小鼠临床症状及病理组织学变化,治疗溃疡性结肠炎^[94]。

3.3 其他 此外,中成药及艾灸也可以通过调节p53介导的铁死亡信号通路发挥抗慢性心力衰竭及改善佐剂性关节炎的作用。益气温阳活血利水功效的中成药心阳片能够通过抑制p53和COX2表达水平,提高SLC7A11、GPX4、FTH1表达水平,改善氧化应激水平抑制细胞铁死亡而发挥改善心功能及抑制心肌纤维化的作用抗慢性心力衰竭^[95]。艾灸可以通过调控铁死亡相关因子下调p53蛋白和基因表达水平,上调SLC7A11、GPX4蛋白和基因表达水平,改善佐剂性关节炎^[96]。

4 总结与展望

铁死亡是由脂质代谢、氨基酸代谢、铁代谢等各种代谢途径的失调引起的细胞程序性死亡,是诸多疾病如肿瘤、心脑血管疾病等病理改变过程中代谢稳态破坏后的一种病理结局。p53是一个拥有广泛而强大功能的抑癌基因,超过一半的肿瘤患者带有p53突变。在不同细胞类型、刺激的类型和强度、p53缺失和突变等因素的影响下,p53既能诱导肿瘤细胞铁死亡发挥抗肿瘤作用,又能抑制肿瘤细胞铁

死亡参与肿瘤的发生发展过程。此外在神经系统疾病、心血管疾病、肾病等疾病中,p53诱导组织细胞铁死亡参与这些疾病的病理过程;但在肝纤维化中p53诱导纤维化的肝星状细胞铁死亡,发挥抗纤维化的作用。p53介导的铁死亡在各种疾病中的具体机制目前尚未完全阐明,且肿瘤中的研究较多其他疾病中的研究较少,以及将其作为相关疾病防治靶点的疗效情况还有待进一步深入研究。此外p53对铁死亡的调控作用在不同组织细胞中差异较大,其影响因素还有待进一步深入研究。近年来,中医药靶向调节p53介导的铁死亡作用机制的相关研究报道越来越多,但多局限在中药单体及复方,且研究类型多以细胞和动物实验为主,以临床实际病人为研究对象较少,缺乏临床循证证据。基于p53介导铁死亡的理论视角,阐明中医药的作用机制,有助于促进中医药的现代化发展;靶向调控p53及其信号通路,激活或抑制铁死亡来干预相关疾病的发生发展及预后,有望为相关疾病的防治提供新的策略,具有广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] ZHOU B, LIU J, KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100.
- [2] ZHENG J, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920-937.
- [3] LEVINE A J. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8): 471-480.
- [4] HO T, TAN B X, LANE D. How the other half lives: What p53 does when it is not being a transcription factor [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 13.
- [5] LEVINE A J. The many faces of p53: Something for everyone [J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(7): 524-530.
- [6] LIU Y, GU W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.010.
- [7] LIU J, ZHANG C, WANG J, et al. The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8387.
- [8] LIU Y, GU W. p53 in ferroptosis regulation: The new weapon for the old guardian [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 895-910.
- [9] LI D S, LI Y S. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer [J]. *Signal Transduct Target*

- Ther, 2020, doi: 10. 1038/s41392-020-00216-5.
- [10] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185.
- [11] 徐寒莹, 张艺缤, 张冬梅, 等. 铁死亡机制与中医药干预脑卒中后神经细胞铁死亡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20221105.
- [12] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [13] WANG Y, YANG L, ZHANG X, et al. Epigenetic regulation of ferroptosis by H2B monoubiquitination and p53[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(7): e47563.
- [14] SUZUKI S, TANAKA T, POYUROVSKY M V P, et al. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(16): 7461-7466.
- [15] WANG M, MAO C, OUYANG L, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2329-2343.
- [16] TARANGELO A, DIXON S. The p53-p21 pathway inhibits ferroptosis during metabolic stress [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(37): 24572-24573.
- [17] 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.
- [18] XIE Y, ZHU S, SONG X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692-1704.
- [19] ZHANG C, LIN M, WU R, et al. Parkin, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the Warburg effect[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(39): 16259-16264.
- [20] LIU J, ZHANG C, WU H, et al. Parkin ubiquitinates phosphoglycerate dehydrogenase to suppress serine synthesis and tumor progression [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 3253-3269.
- [21] LIU J, ZHANG C, ZHAO Y, et al. Parkin targets HIF-1 α for ubiquitination and degradation to inhibit breast tumor progression [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1823.
- [22] LEE J Y, KIM W K, BAE K H, et al. Lipid metabolism and ferroptosis [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(3): 184.
- [23] ZILKA O, SHAH R, LI B, et al. On the mechanism of cytoprotection by ferrostatin-1 and liproxstatin-1 and the role of lipid peroxidation in ferroptotic cell death [J]. *ACS Cent Sci*, 2017, 3(3): 232-243.
- [24] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [25] SHINTOKU R, TAKIGAWA Y, YAMADA K, et al. Lipoxygenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2187-2194.
- [26] OU Y, WANG S J, LI D, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(44): E6806-E6812.
- [27] LI Y, CHEN F, CHEN J, et al. Disulfiram/copper induces antitumor activity against both nasopharyngeal cancer cells and cancer-associated fibroblasts through ROS/MAPK and ferroptosis pathways [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 138.
- [28] CHU B, KON N, CHEN D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579-591.
- [29] YANG X, LIU J, WANG C, et al. miR-18a promotes glioblastoma development by down-regulating ALOXE3-mediated ferroptotic and anti-migration activities[J]. *Oncogenesis*, 2021, doi: 10. 1038/s41389-021-00304-3.
- [30] YE S, XU M, ZHU T, et al. Cytochrome c promotes sensitivity to ferroptosis by regulating p53-YAP1 axis in colon cancer cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(7): 3300-3311.
- [31] SUN W Y, TYURIN V A, MIKULSKA-RUMINSKA K, et al. Phospholipase iPLA2 β averts ferroptosis by eliminating a redox lipid death signal [J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(4): 465-476.
- [32] CHEN D, CHU B, YANG X, et al. iPLA2 β -mediated lipid detoxification controls p53-driven ferroptosis independent of GPX4[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3644.
- [33] MALLEY K R, KOROLEVA O, MILLER I, et al. The structure of iPLA(2) β reveals dimeric active sites and suggests mechanisms of regulation and localization [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 765.
- [34] CHEN V, BO C, GU W. The roads to ferroptosis under homeostatic versus pathological conditions [J]. *Mol Cell Oncol*, 2021, 8(5): 1970477.

- [35] SHI Y, GHOSH M, KOVTUNOVYCH G, et al. Both human ferredoxins 1 and 2 and ferredoxin reductase are important for iron-sulfur cluster biogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(2):484-492.
- [36] ZHANG Y, QIAN Y, ZHANG J, et al. Ferredoxin reductase is critical for p53-dependent tumor suppression via iron regulatory protein 2 [J]. *Genes Dev*, 2017, 31(12):1243-1256.
- [37] CHEN W, JIANG L, HU Y, et al. Ferritin reduction is essential for cerebral ischemia-induced hippocampal neuronal death through p53/SLC7A11-mediated ferroptosis[J]. *Brain Res*, 2021, 1752:147216.
- [38] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: Past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [39] ZHU K, ZHU X, SUN S, et al. Inhibition of TLR4 prevents hippocampal hypoxic-ischemic injury by regulating ferroptosis in neonatal rats[J]. *Exp Neurol*, 2021, 345:113828.
- [40] CHEN C, HUANG Y, XIA P, et al. Long noncoding RNA Meg3 mediates ferroptosis induced by oxygen and glucose deprivation combined with hyperglycemia in rat brain microvascular endothelial cells, through modulating the p53/GPX4 axis[J]. *Eur J Histochem*, 2021, 65(3):3224.
- [41] WEILAND A, WANG Y, WU W, et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7):4880-4893.
- [42] KUANG H, WANG T, LIU L, et al. Treatment of early brain injury after subarachnoid hemorrhage in the rat model by inhibiting p53-induced ferroptosis [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 762:136134.
- [43] GAO J, LI Y, SONG R. SIRT2 inhibition exacerbates p53-mediated ferroptosis in mice following experimental traumatic brain injury [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(12):1001-1008.
- [44] ZHANG P, CHEN L, ZHAO Q, et al. Ferroptosis was more initial in cell death caused by iron overload and its underlying mechanism in Parkinson's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:227-234.
- [45] LI S, WANG M, WANG Y, et al. p53-mediated ferroptosis is required for 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced senescence of PC12 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2021, 73:105146.
- [46] WU X, LI Y, ZHANG S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7):3052-3059.
- [47] MEN H, CAI H, CHENG Q, et al. The regulatory roles of p53 in cardiovascular health and disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5):2001-2018.
- [48] MA S, SUN L, WU W, et al. USP22 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the SIRT1-p53/SLC7A11-dependent inhibition of ferroptosis-induced cardiomyocyte death [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:551318.
- [49] MA W Q, SUN X J, ZHU Y, et al. Metformin attenuates hyperlipidaemia-associated vascular calcification through anti-ferroptotic effects [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165:229-242.
- [50] LUO E F, LI H X, QIN Y H, et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction [J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(2):124-137.
- [51] LI S, LEI Z, YANG X, et al. Propofol protects myocardium from ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through the Akt/p53 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:841410.
- [52] 饶政清,梅志刚,葛金文,等. 脑泰方调控细胞铁转运抑制铁死亡保护脑卒中缺血损伤的机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(21):6552-6560.
- [53] TANG L J, ZHOU Y J, XIONG X M, et al. Ubiquitin-specific protease 7 promotes ferroptosis via activation of the p53/TfR1 pathway in the rat hearts after ischemia/reperfusion [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162:339-352.
- [54] OUYANG S, YOU J, ZHI C, et al. Ferroptosis: The potential value target in atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8):782.
- [55] 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.
- [56] 吴瑶,宋囡,贾连群,等. 化痰祛痰方对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏脂质过氧化及 p53、GPX4、xCT 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(18):1633-1638.
- [57] WANG J, DENG B, LIU Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload [J]. *Cell Death Dis*, 2020, doi: 10.1038/s41419-020-02777-3.
- [58] CAPELLETTI M M, MANCEAU H, PUY H, et al. Ferroptosis in liver diseases: An overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, doi: 10.3390/ijms21144908.
- [59] CAI X, WANG J, WANG J, et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: New insights into therapy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155:

- 104720.
- [60] CHIU Y H, LEE J Y, CANTLEY L C. BRD7, a tumor suppressor, interacts with p85 α and regulates PI3K activity[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(1):193-202.
- [61] ZHANG Z, GUO M, SHEN M, et al. The BRD7-p53-SLC25A28 axis regulates ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Redox Biol*, 2020, doi: 10.1016/j.redox.2020.101619.
- [62] WANG L, ZHANG Z, LI M, et al. p53-dependent induction of ferroptosis is required for artemether to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(1):45-56.
- [63] 王振屹, 王娴, 章之悦等. 青蒿琥酯通过铁死亡途径抑制肝星状细胞活化的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1):455-460.
- [64] 万文龙, 吴维松, 依日夏提江·阿米尔, 等. 铁死亡在肾结石形成中的研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(4):814-816.
- [65] HE Z, LIAO W, SONG Q, et al. Role of ferroptosis induced by a high concentration of calcium oxalate in the formation and development of urolithiasis[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1):289-301.
- [66] HU Z, ZHANG H, YANG S K, et al. Emerging role of ferroptosis in acute kidney injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8010614.
- [67] LI X, ZOU Y, FU Y Y, et al. A-lipoic acid alleviates folic acid-induced renal damage through inhibition of ferroptosis [J]. *Front Physiol*, 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.680544.
- [68] GNANAPRADEEPAN K, BASU S, BARNOUD T, et al. The p53 tumor suppressor in the control of metabolism and ferroptosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, doi:10.3389/fendo.2018.00124.
- [69] LANE D, LEVINE A. p53 Research: The past thirty years and the next thirty years[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(12):a000893.
- [70] CHEOK C F, VERMA C S, BASELGA J, et al. Translating p53 into the clinic[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(1):25-37.
- [71] BARNOUD T, PARRIS J, MURPHY M E. Common genetic variants in the Tp53 pathway and their impact on cancer[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(7):578-585.
- [72] JENNIS M, KUNG C P, BASU S, et al. An african-specific polymorphism in the Tp53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(8):918-930.
- [73] ZHAO Y, WU L, YUE X, et al. A polymorphism in the tumor suppressor p53 affects aging and longevity in mouse models[J]. *Elife*, 2018, 7:e34701.
- [74] SINGH K S, LEU J I, BARNOUD T, et al. Author correction: African-centric Tp53 variant increases iron accumulation and bacterial pathogenesis but improves response to malaria toxin[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1541.
- [75] KAISER A M, ATTARDI L D. Deconstructing networks of p53-mediated tumor suppression *in vivo* [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):93-103.
- [76] JI H, WANG W, LI X, et al. p53: A double-edged sword in tumor ferroptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177:106013.
- [77] WANG S J, LI D, OU Y, et al. Acetylation is crucial for p53-mediated ferroptosis and tumor suppression [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(2):366-373.
- [78] LIU M L, SUN D, LI T, et al. A systematic review of the immune-regulating and anticancer activities of pseudolaric acid B [J]. *Front Pharmacol*, 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00394.
- [79] YU J, WANG Z, REN P, et al. Pseudolaric acid B inhibits the secretion of hepatitis B virus [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1):519-525.
- [80] WANG Z, DING Y, WANG X, et al. Pseudolaric acid B triggers ferroptosis in glioma cells via activation of Nox4 and inhibition of xCT [J]. *Cancer Lett*, 2018, 428:21-33.
- [81] WANG M, LI S, WANG Y, et al. Gambogenic acid induces ferroptosis in melanoma cells undergoing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 401:115110.
- [82] GUAN Z, CHEN J, LI X, et al. Tanshinone II_A induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation [J]. *Biosci Rep*, 2020, doi:10.1042/BSR20201807.
- [83] DU J R, LONG F Y, CHEN C. Research progress on natural triterpenoid saponins in the chemoprevention and chemotherapy of cancer [J]. *Enzymes*, 2014, 36:95-130.
- [84] KOCZURKIEWICZ P, CZYZ J, PODOLAK I, et al. Multidirectional effects of triterpene saponins on cancer cells - mini-review of *in vitro* studies [J]. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62(3):383-393.
- [85] WEI G, SUN J, HOU Z, et al. Novel antitumor compound optimized from natural saponin Albiziabioside A induced caspase-dependent apoptosis and ferroptosis as a p53 activator through the mitochondrial pathway [J]. *Eur J Med Chem*, 2018,

- 157:759-772.
- [86] NEWTON P, SUPUTTAMONGKOL Y, TEJA-ISAVADHARM P, et al. Antimalarial bioavailability and disposition of artesunate in acute falciparum malaria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(4):972-977.
- [87] LAI H C, SINGH N P, SASAKI T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(1):230-246.
- [88] 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.
- [89] 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):62-64,267.
- [90] ZHAO H, LI X, YANG L, et al. Isorhynchophylline relieves ferroptosis-induced nerve damage after intracerebral hemorrhage via miR-122-5p/Tp53/SLC7A11 pathway[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(8):1981-1994.
- [91] 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.
- [92] 梁芳,鲁卫星,周天琪,等. 基于 NR3C1/p53/SLC7A11 通路探讨龙牙楸木总皂苷及其成分楸木皂苷 A 对缺氧/复氧诱导的心肌细胞铁死亡的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(5):1-6.
- [93] 马贵萍,于忠杨,卿立金,等. 加味二至丸通过抑制铁死亡减轻高脂血症小鼠肝脏脂质沉积[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(2):259-266.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] 彭传玉,胡玲,吴子建,等. 艾灸对佐剂性关节炎大鼠膝关节滑膜组织中调控铁死亡相关因子的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(1):21-26.

[责任编辑 孙丛丛]