

# 基于细胞铁死亡探讨中医药靶向治疗胃癌的分子机制及其研究进展\*

赵多明, 李建花, 王晓怀, 黄邦荣, 张志明

甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

【摘要】从胃癌与铁死亡、三种经典信号通路诱导铁死亡、中医对胃癌铁死亡的认识、中医药在胃癌铁死亡的应用等方面综述了铁死亡的发生机制及其在胃癌细胞生长繁殖中的作用,并揭示了中医药诱导胃癌细胞铁死亡的发生发展机制,以期为临床治疗胃癌提供新思路、新方案。

【关键词】胃癌;铁死亡;中医药;靶向治疗;研究进展

【中图分类号】R273 【文献标识码】A 【文章编号】2096-9600(2025)01-0123-05

## Molecular Mechanism of TCM Targeted Therapy for Gastric Cancer Based on Ferroptosis and Its Research Progress

ZHAO Duoming, LI Jianhua, WANG Xiaohuai, HUANG Bangrong, ZHANG Zhiming

Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

**Abstract** The mechanism of ferroptosis and its function in stomach cancer cell growth and reproduction was reviewed from gastric cancer and ferroptosis, ferroptosis induced by three classical signaling pathways, the understanding to ferroptosis of gastric cancer in TCM, the application of TCM in ferroptosis of gastric cancer, meanwhile the mechanism of ferroptosis of gastric cancer induced by TCM was revealed, with a view to providing new thinking and program for clinical therapy.

**Keywords** gastric cancer; ferroptosis; TCM; targeted therapy; research progress

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤。作为“胃癌大国”,目前胃癌发病率居于我国所有恶性肿瘤发病率的第二位,死亡率居于第三位<sup>[1]</sup>。据统计,2020年全球以胃癌为主的死亡总病例数约76.9万例,居所有恶性肿瘤的第四位<sup>[1-2]</sup>。胃癌早期发现后可通过手术治疗获得较高的生存率。然而,胃癌发病早期无特殊症状,大多数患者就医时疾病已到晚期,此时通常已没有手术机会。晚期胃癌以放化疗、免疫、靶向药物等多种手段联合治疗为主。随着生物技术和分子生物学的飞速发展,靶向治疗已经成为肿瘤治疗研究的前沿热点<sup>[3]</sup>,特别是在胃癌的治疗中,靶向治疗不仅在理论上得到了深入研究,而且在实际应用中也显示出显著成效。对靶向治疗通过识别并攻击癌细胞特有的遗传标记物来实现精准打击,从而避免对健康组织造成不必要的伤害,减少副作用,能够显著提升患者的生存率和生活质量,也能一定程度上减轻家庭心理、经济负担及社会公共卫生的压力。近年来,中医药越来越多地参与到恶性肿瘤的治疗中,不仅可以增强靶向药物的效果,也可以降低包括食欲不振、乏力等的相关副反应<sup>[4]</sup>。研究显示,铁死亡与癌症的发生、发展和预防有较大关

联<sup>[5]</sup>。鉴于此,现基于铁死亡探讨中医药治疗胃癌的分子机制及研究进展,以期治疗胃癌的新药研发及临床诊疗提供参考。

### 1 胃癌与铁死亡

铁死亡是一种可调节的程序性细胞死亡,现已被证实参与肿瘤、脑出血、阿尔茨海默病等疾病的发生,为临床诊断及治疗提供了新思路。一些影响肿瘤细胞铁死亡发生的靶向分子已被鉴定,同时不同的信号通路对基因的调控和表达与铁死亡之间的关系也逐渐阐明,这对肿瘤的治疗和新药研发很有帮助。此外,铁死亡和脂质代谢广泛调节肿瘤的发展、转移、治疗、耐药性和肿瘤免疫,揭示了潜在的治疗策略<sup>[6]</sup>。胃癌的发生与生活方式及饮食习惯息息相关,喜食重盐、重油、重辣及腌制品,幽门螺杆菌感染,不规律饮食均是罹患胃癌的主要危险因素。早期胃癌症状表现不明显,随着病情的进展,可伴有腹部疼痛、反酸、腹胀等症状;晚期可有贫血、癌性发热、疼痛、严重消瘦、黄疸、锁骨上淋巴结肿大、腹部肿块、腹水、胃肠道梗阻等体征<sup>[2]</sup>。胃癌在内镜活检后经组织学明确诊断,并使用影像学检查、超声内镜、计算机断层显像(positron emission tomography, PET)和腹

腔镜进行疾病分期。早期胃癌通常在初次诊断时即可在内镜下直接切除<sup>[7]</sup>;进展期胃癌应接受手术治疗;胃癌的围手术期治疗主要以放、化疗及靶向治疗为主。研究发现,癌细胞通常铁平衡失调,而其新陈代谢和生长需要更多的铁<sup>[8]</sup>。铁死亡是由细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累引起的,这些ROS超过了谷胱甘肽(glutathione, GSH)和使用GSH作为底物的磷脂氢过氧化物酶维持的氧化还原产物的含量,脂质过氧化积累,从而破坏细胞氧化还原稳态。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是一种清除脂质ROS所需的酶,即使细胞半胱氨酸和GSH含量正常,也可以引起铁死亡<sup>[9]</sup>。因此,铁死亡也逐渐被认为是消除恶性细胞的一种新靶点,对于胃癌的癌变及其进展具有重要意义。

## 2 三种经典信号通路诱导铁死亡

近年来,研究表明中药及其天然产物可以通过靶向溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/GPX4、p53、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)这三种不同信号通路诱导癌细胞铁死亡,具有明确的抗癌效应。

**2.1 SLC7A11/GPX4** 铁死亡可通过外源性或内源性途径引起,内源性途径作为一种生物防御机制,通过识别并清除因缺少必需的营养物质而无法正常生长的细胞或因感染或其他环境压力而遭受损伤的细胞,在抑制肿瘤的发展中起着至关重要的作用,因为它能够阻止癌细胞获得必要的能量和资源来分裂增殖,从而抑制肿瘤细胞的形成和扩散。因此,理解内源性途径如何调节细胞代谢和修复机制对于开发新的抗癌策略具有重要意义<sup>[10]</sup>。铁死亡是磷脂过氧化引起ROS、磷脂、铁等积累的结果,故通过可控制阻断脂质过氧化途径或通过药物或遗传手段增加铁的代谢来抑制铁的生成。这种机制被称为调节性坏死细胞死亡机制,具有高需铁性、脂质过氧化驱动的膜破坏的特点,而GPX4是一种重要的过氧化物分解酶,可阻止膜被破坏<sup>[11]</sup>。铁死亡对肿瘤细胞的抑制和免疫的调节作用已经逐渐显露,外源性途径是通过调控转运蛋白,如抑制SLC7A11从胱氨酸向谷氨酸的逆向转运<sup>[12]</sup>。胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白的功能是将谷氨酸排出细胞外,将胱氨酸吸收进细胞内<sup>[13]</sup>。转运至胞内的胱氨酸经氧化还原得到半胱氨酸,并作为参与GSH生成的原料<sup>[14]</sup>。GSH既是一种抗氧化剂,又在GPX4中作为辅助因子,起到

抗氧化的作用,进而抵御铁死亡现象的发生<sup>[15]</sup>。

**2.2 p53** p53在肿瘤抑制中起关键作用。研究表明,p53对癌细胞的作用不仅是诱导细胞凋亡、延缓甚至停止细胞周期和衰老,还有助于其作为肿瘤抑制因子的作用,例如其在代谢调节中的功能<sup>[16]</sup>。谷氨酸-胱氨酸反转运蛋白的成分SLC7A11可调节诱导铁死亡。SLC7A11可抑制ROS诱导的铁死亡过程。p53转录又可抑制SLC7A11的活性,导致胱氨酸输入减少,进而导致细胞中谷胱甘肽合成抑制和ROS累积,可将胱氨酸转移到细胞中合成GSH。并且谷胱甘肽在GPX4催化下可使多不饱和脂肪酸被还原,抑制铁死亡<sup>[17-18]</sup>。

**2.3 PI3K/Akt** PI3K/Akt信号通路可调控胃癌细胞的铁死亡。敲除SLC7A11可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并通过调节ROS和脂质过氧化增加铁死亡的敏感性。此外,在胃癌细胞中SLC7A11的表达可部分逆转铁死亡。从机理上分析,抑制SLC7A11会导致PI3K/Akt信号通路失活,并进一步增强与铁氧化相关的脂质过氧化,从而抑制胃癌的进展<sup>[19]</sup>。

## 3 中医对胃癌铁死亡认识

**3.1 中医对胃癌的认识** 中医古籍中未明确记载胃癌病名,但据其临床表现及病机特点,可将其归于中医“胃脘痛”“反胃”“癥瘕”“积聚”“心腹痞”“噎膈”等范畴<sup>[20]</sup>。直到近代,张锡纯在其论著《医学衷中参西录》中提出了中医“胃癌”之名,并描述胃癌的外形突出如山石之岩,也形容了其质地之坚硬。中医认为胃癌发病归因于脾胃气虚,日久瘀血停滞胃脘,属本虚标实之证,脾胃亏虚日久导致痰、瘀、毒等病理变化<sup>[21]</sup>。若脾胃气虚,运化失常,气血无以化生,致人体正气虚衰,脏腑功能衰退,或脾胃虚弱,致气机升降失常,水液输布障碍,津液停聚胃脘而成痰饮瘀血,结为癥瘕积聚,日久形成胃癌。结合现代医学即毒瘀互结之微环境影响胃泌素分泌及胃蛋白酶原生成减少,促进炎症因子升高,增强炎症反应,加快炎-癌转化<sup>[22]</sup>。

## 3.2 虚、瘀、毒与铁死亡的关系

**3.2.1 虚为本** “邪之所凑,其气必虚”,铁过载患者素体血虚气弱,脾胃失于荣养,五谷精微不能正常运化,无以充养五脏,肾亏髓虚,先天亦不足以资助后天;外邪内侵,留于肌腠,行于脏腑,致经络不通;长期处于正气亏虚状态,无力推动血液精微运行,难以调整阴阳平衡,邪气久踞,从而使铁代谢失衡,造成铁利用障碍。

**3.2.2 痰瘀为渐** 《医林改错》认为“瘀”乃气虚难以充盈脉管,使脉管内无气推动精微运行,停留

致瘀。铁过载患者因积病日久,气血亏虚,气虚致无力推动血液精微运行输布,停阻于脉道。临床常见铁过载患者面色黧黑,腹部肿块刺痛且固定不移,午后或夜间痛甚,肌肤甲错,舌紫黯或舌下脉络迂曲,与血瘀证极为类似,说明铁过载发展中会由气虚血弱进而影响气血运行,则妄生癥积,日久难祛,损耗阴液,即为“瘀”<sup>[23]</sup>。虚与瘀互结病程中,水液停阻,生为痰湿,即在瘀虚交杂的基础上痰湿停聚,加重代谢紊乱,导致气血运行受阻,加快铁死亡的进程。

3.2.3 毒为甚 痰瘀相互搏结,积为团块,血行受阻,往复不畅,日久郁而化热,而酿生瘀毒。在铁过载-铁死亡的转化过程中,因血瘀缠绵日久致新血难生,铁离子作为有形之邪,积于脏腑组织之间,影响气血运行,加重肝肾代谢负担,日久难祛,蕴结至毒,由量变到质变,最后出现虚、瘀、毒共存的病理状态,加重了炎症反应,致使细胞铁死亡发生。

#### 4 中医药在胃癌铁死亡中的应用

近年来,随着药理学的不断进步和深入,发现有部分中药提取成分可诱导癌细胞中铁代谢紊乱,加速铁死亡,为治疗胃癌提供了新的治疗方案和研究思路。

4.1 中药单体在胃癌铁死亡中的应用 黄芩苷是中药黄芩的有效成分。研究证实,黄芩苷对各种癌症都有明显效应<sup>[24]</sup>。最新的科学研究揭示了黄芩苷在肿瘤治疗中的潜在作用,特别是它对ROS水平的稳定影响。这一发现为开发抗癌药物提供了新的策略,尤其是在针对耐药性肿瘤的治疗上具有重要意义。苑小龙等<sup>[25]</sup>研究表明,铁死亡与黄芩苷引起的胃癌细胞死亡有直接关联。当GPX4的活性降低时,细胞内部ROS水平增加,这标志着其抗氧化能力的丧失,并可导致大量活性氧的累积,进而触发铁死亡,这是一种由ROS过量引发的细胞铁死亡方式<sup>[26]</sup>。铁死亡还与肿瘤细胞对药物的敏感性相关,抑制铁死亡可使胃癌细胞对药物的敏感性减低<sup>[27]</sup>。

密点麻蜥属动物药,其味咸,性寒,归肺、肝、肾经,具有活血、消瘀、散结之功效。程翻娥等<sup>[28-29]</sup>用密点麻蜥治疗胃癌已取得较好疗效,其团队通过对细胞内 $\text{Fe}^{2+}$ 、ROS水平的检测,发现密点麻蜥含药血清通过抑制SLC7A11/GPX4信号通路可提高细胞内 $\text{Fe}^{2+}$ 、ROS水平,诱导铁死亡现象。丹参酮II A(tanshinone II A, Tan II A)是丹参的生物活性成分之一,中药丹参具有改善微循环、抗脑缺血、抗氧化、抗肿瘤等功效。研究表明, Tan II A可以诱导胃癌细胞的铁死亡,其特征是脂质过氧

化增加。同时, Tan II A可抑制SLC7A11因子的表达, SLC7A11可摄取胱氨酸还原为半胱氨酸,参与氧化还原过程,这也是导致癌细胞铁死亡的有效途径<sup>[30]</sup>。 Tan II A降低了胃癌细胞内半胱氨酸及GSH表达水平,并增加ROS水平。 Tan II A通过抑制p53介导的SLC7A11基因表达诱导铁死亡从而起到抗肿瘤作用。枸杞多糖(lycium burbarum polysaccharide, LBP)是传统中草药枸杞的重要成分,以其高活性和低毒性逐渐成为抗癌治疗中的新星。研究发现, LBP调节SLC7A11/GPX4通路,有效抑制癌细胞的增殖并促进铁死亡<sup>[31]</sup>。中国猕猴桃提取物中两种主要的三萜类抗肿瘤成分通过抑制SLC7A11/GPX4的表达,诱导胃癌细胞ROS积累和铁死亡,其中葫芦素B是一种应用较广的三萜类化合物,其通过减低GPX4的活性和增加脂质过氧化反应诱导细胞铁死亡<sup>[32]</sup>。双氢青蒿素来源于青蒿素,具有抗肿瘤作用,能显著增加细胞内 $\text{Fe}^{2+}$ 的含量,导致ROS的产生, GSH的耗竭和GPX4的失活,从而导致过氧化产物蓄积,促进铁死亡的发生<sup>[33]</sup>。研究发现, Rh4可显著诱导细胞中铁、脂质ROS的积累,降低细胞中GSH的浓度,其作用随着Rh4浓度的增加而增强,其能够激活p53这一关键的信号传导通路诱导铁死亡,以此来抑制癌细胞的增殖活动<sup>[34]</sup>。姜黄素是从姜科植物中提取分离的一种有效物质,具有多种药理活性,如抗炎、抗癌等;姜黄素能够有效调控SLC7A11/GPX4信号轴来抑制铁死亡<sup>[35]</sup>。鸦胆苦醇可下调SLC7A11/GPX4信号途径相关基因的表达,从而调控机体的抗氧化能力。该化合物不但会减弱抗氧化剂的活性,还会刺激产生大量的活性氧,从而引起细胞内铁的积累<sup>[36]</sup>。熊果酸(ursolic acid, UA)作为多种中草药和植物中提取出来的化学物质,因其独特的抗炎、抗氧化和抗癌特性而受到广泛关注。UA的来源多种多样,包括藤梨根、白花蛇舌草、夏枯草及女贞子等多种植物药<sup>[37]</sup>。研究发现, UA能够通过激活肿瘤抑制基因p53的信号通路从而在细胞层面上促进铁死亡<sup>[38]</sup>。乌骨藤富含多种苷及苷元等成分,具有抑制肿瘤细胞活性的作用<sup>[39]</sup>。

4.2 中药复方在胃癌铁死亡中的应用 中药复方在防治铁死亡方面同样发挥着关键作用,这些复方通过融合多种传统中医治疗方法,如化痰祛瘀、清热解毒、益气健脾、补益肝肾等,具有独特疗效。复方苦参注射液(compound kushen injection, CKI)通过调节PI3K/Akt信号通路中的关键蛋白活性,抑制肿瘤细胞的生长和增殖。随着复方苦参注射液浓度的增加,细胞中PI3K和p-Akt1



蛋白的活性水平出现下降,这种变化揭示了CKI可通过抑制这些关键蛋白质的表达来发挥作用,进而影响胃癌的生物学行为。这说明CKI能有效调控PI3K/Akt信号通路,其可能是通过调控这些蛋白质的活性来实现抗肿瘤效果的<sup>[40]</sup>。加味七方胃痛颗粒由七个不同功效的古方化裁而来。研究表明,加味七方胃痛颗粒通过对p53和GSH水平的上调,有效降低了SLC7A11和GPX4的表达水平,升高了p53的表达水平<sup>[41]</sup>,其通过这一机制的调控,预防或治疗因铁死亡而导致的胃癌细胞增殖。半夏泻心汤对肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡、自噬等均有明显的抑制作用,从中分离出的黄芩素、人参皂苷等成分,各成分之间存在着相同的作用机理,且同一种成分可能有多个作用机理可抑制铁死亡现象<sup>[42]</sup>。半夏泻心汤抑制胃癌细胞增殖,其机制可能是抑制GPX4通路,引起细胞内铁离子、脂质过氧化物水平升高,诱发了胃癌细胞中的铁死亡机制<sup>[43]</sup>。二陈汤主治痰湿,桃红四物汤具有活血养血抗疲劳的作用,两方合用既能燥湿化痰,又能活血化瘀。在中医理论中,痰瘀为主要致病因素,“化痰祛瘀”是治疗各种疾病的重要手段之一。研究发现,二陈汤合桃红四物汤的作用机理与调节p53、SLC7A11介导的氧化应激和铁死亡相关<sup>[44-45]</sup>。近年来,四君子汤在癌症的预防、治疗及辅助治疗方面疗效甚佳<sup>[46]</sup>。研究表明,四君子汤可通过上调GPX4蛋白抑制铁死亡而达到治疗目的<sup>[47]</sup>,从而影响SLC7A11/GPX4这一特定蛋白质的表达,对铁死亡过程产生积极的干预效果。这种作用机制是多方面的,涉及多种信号传导途径和调控网络,表明四君子汤在防治相关疾病中具有潜在的临床应用价值<sup>[48]</sup>。

**4.3 其他治疗方法在胃癌铁死亡中的应用** 艾灸疗法具有温经活络、补益元气的功效,具有调节人体内铁死亡信号通路方面的作用,同时在抗癌治疗上发挥独特而深远的影响。研究表明,艾灸可在一定程度上通过上调SLC7A11/GPX4的表达,降低组织内铁离子含量,抑制氧化还原,从而有效抑制铁死亡的发生<sup>[49]</sup>。

## 5 小结

中医学认为,胃癌是“虚”“瘀”“毒”三者互相影响所致,通过应用补虚消瘀解毒类中药可针对病因治疗,收效甚佳。深入明确胃癌发病的分子机制及其信号通路和靶点,为中医药防治胃癌提供切实可行的研究方向及理论指导。通过对铁死亡机制的深入研究,中医理论和实践揭示了多种途径可以干预这一过程,从而产生增强治疗效果

的作用。此外,在传统化疗和靶向治疗中,中医药经药物配伍不仅能增效减毒,而且在降低治疗成本方面也显示出了巨大潜力,这种综合性的治疗方法为肿瘤治疗提供了新的思路 and 方案。尽管中医药在肿瘤防治方面已经取得了一定的进展,但其确切的有效性及安全性仍需经过更多设计严谨的临床试验和循证证据验证。

## 参考文献

- [1] 邱海波,曹素梅,徐瑞华. 基于2020年全球流行病学数据分析中国癌症发病率、死亡率和负担的时间趋势及与美国和英国数据的比较[J]. 癌症,2022,8(4):165-177.
- [2] 《胃癌中西医结合诊疗指南》标准化项目组,刘沈林. 胃癌中西医结合诊疗指南(2023年)[J]. 中国中西医结合杂志,2024,44(3):261-272.
- [3] SONG Z, WU Y, YANG J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2017,39(7):1010428317714626.
- [4] 吴腾飞,赵瑾瑾,林建秀,等. 胃癌靶向治疗研究进展[J]. 中国临床研究,2024,37(2):165-170.
- [5] WANG Y, WEI Z, PAN K, et al. The function and mechanism of ferroptosis in cancer[J]. Apoptosis, 2020, 25(11-12):786-798.
- [6] 张启立,赵磊,夏鹏飞,等. 基于铁死亡理论的中医药防治肿瘤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(22):222-231.
- [7] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023,181:103841.
- [8] SALNIKOW K. Role of iron in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2021,76:189-194.
- [9] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. Mol Cell, 2019,73(2):354-363.
- [10] BERTRAND R L. Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events[J]. Med Hypotheses, 2017,101:69-74.
- [11] BAYIR H, DIXON S J, TYURINA Y Y, et al. Ferroptotic mechanisms and therapeutic targeting of iron metabolism and lipid peroxidation in the kidney[J]. Nat Rev Nephrol, 2023,19(5):315-336.
- [12] 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.
- [13] LIU J, XIA X, HUANG P. xCT: a critical molecule that links cancer metabolism to redox signaling[J]. Mol Ther, 2020,28(11):2358-2366.
- [14] 于航,管睿,柴杰. 铁死亡发生机制及其与胃癌发病的关系研究进展[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报,2023,9(12):955-960.
- [15] 陈雅茹,高芳,贾彦彬. 谷胱甘肽过氧化物酶4在胃肠道肿瘤中的作用与治疗[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2024,40(3):322-332.
- [16] LIU J, ZHANG C, HU W, et al. Tumor suppressor p53 and metabolism[J]. J Mol Cell Biol, 2019,11(4):284-292.

- [17] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62.
- [18] ZHAN J, WANG J, LIANG Y, et al. P53 together with ferroptosis: a promising strategy leaving cancer cells without escape [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2024, 56(1): 1-14.
- [19] JIANG Y, CUI J, CUI M, et al. SLC7A11 promotes the progression of gastric cancer and regulates ferroptosis through PI3K/AKT pathway [J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154646.
- [20] 范媛媛. 癌细胞膜包裹的介孔二氧化硅负载姜黄素靶向诱导胃癌细胞铁死亡的实验研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [21] 周欣. 芍药甘草汤通过调控自噬抑制胃癌细胞增殖的分子机制研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [22] 冉静纯, 赵唯含, 王捷虹, 等. 从细胞自噬探讨“毒瘀交阻”的微观机制及其在胃癌前病变中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2894-2896.
- [23] 马菊宁, 王雪莹, 宋英, 等. 骨髓增生异常综合征患者铁过载与中医血瘀证的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 440-444.
- [24] SINGH S, MEENA A, LUQMAN S. Baicalin mediated regulation of key signaling pathways in cancer [J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105387.
- [25] 苑小龙, 魏征, 张俊萍, 等. 黄芩苷通过p53介导的SLC7A11下调诱导胃癌细胞铁死亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(6): 71-78.
- [26] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88.
- [27] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 43.
- [28] 程翻娥, 白星, 李铮, 等. 密点麻蜥不同部位调控NF- $\kappa$ B/SNAI1通路干预胃癌顺铂耐药研究[J]. 中草药, 2023, 54(15): 4920-4927.
- [29] 程翻娥, 李铮, 刘彩月, 等. 密点麻蜥调控SLC7A11/GPX4通路诱导胃癌MKN45细胞铁死亡的作用及机制[J]. 中药材, 2024, 47(1): 196-201.
- [30] GUAN Z, CHEN J, LI X, et al. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation [J]. Biosci Rep, 2020, 40(8): 20201807.
- [31] 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.
- [32] 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]. Biomedicine Pharmacother, 2020, 126: 110092.
- [33] 李若婵. 双氢青蒿素调控GPX4诱导脂质过氧化介导的结直肠癌细胞凋亡和铁死亡[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [34] WU Y, PI D, CHEN Y, et al. Ginsenoside Rh4 inhibits colorectal cancer cell proliferation by inducing ferroptosis via autophagy activation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 6177553.
- [35] 王亚玮. 姜黄素经SLC7A11/GPX4轴抑制铁死亡改善牙周炎症反应的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [36] 湛程程, 何平, 黄宇婧, 等. 鸦胆子苦醇调节Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路对皮肤鳞癌细胞铁死亡的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(4): 369-374.
- [37] 冯振, 陈伟霞, 丁亚杰, 等. 熊果酸抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(14): 1613-1615.
- [38] 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.
- [39] 王淳, 李士怡, 王晓波, 等. 消癌平注射液通过PI3K/Akt信号通路调节卵巢癌细胞增殖研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010(增刊): 28-30.
- [40] 郭建平. 复方苦参注射液通过PI3K/Akt通路抑制胃癌细胞上皮间质转化[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [41] 张晴朗, 莫雪妮, 王婷, 等. 加味七方胃痛颗粒含药血清抑制人胃癌AGS细胞铁死亡的机制研究[J]. 中国医药导报, 2023, 20(34): 16-20.
- [42] 张艳美, 魏晶晶, 朱中博, 等. 半夏泻心汤防治GC作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 65-72.
- [43] 李灵, 李亚星, 王雪, 等. 基于Nrf2/GPX4信号通路探讨半夏泻心汤诱导胃癌细胞铁死亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 10-19.
- [44] 何信用. 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AS的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [45] 吴瑶, 宋因, 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.
- [46] 梁华, 张君成, 李奇玮, 等. 四君子汤及其加味方防治肿瘤的机制研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 86-90.
- [47] 黄晓燕, 李濮, 黎丽群, 等. 四君子汤对UCAC结肠巨噬细胞铁死亡及GPX4的影响[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(1): 84-88.
- [48] 杨莹, 王群, 王莹, 等. 四君子汤通过miR-375/xCT/GPX4途径改善ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积的分子机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2868-2870.
- [49] 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.

收稿日期: 2024-06-28

\*基金项目: 甘肃省中医药科研项目(GZKP-2021-37); 甘肃省肿瘤多学科防治诊疗中心建设项目(甘卫中医函[2023]63号)。

作者简介: 赵多明(1983—), 男, 硕士学位, 副主任医师。研究方向: 中医预防与保健。Email: 361395142@qq.com。