

基于虚毒瘀理论探讨铁死亡在肝癌发展中的作用

王馨莹¹, 刘文钊¹, 方得锦¹, 吕建林²

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年7月7日; 发布日期: 2025年7月17日

摘要

原发性肝癌为本虚标实之证, 其核心病机可概括为“虚毒瘀”, 以正虚为本, 毒瘀二者互结于体内为标。因虚失养则致脏腑不固, 邪毒可乘虚侵络, 瘀阻气血; 毒瘀互结后反耗正气, 三者交织演化, 故形成恶性循环。铁死亡是一种铁依赖性死亡程序, 其发生与铁代谢紊乱、脂质过氧化物堆积以及抗氧化系统失衡等途径密切相关。而二者功能具有一定的相似性。铁死亡的产生过程是该理论的微观体现, 所产生的铁代谢异常、脂质过氧化物的异常堆积与邪毒、瘀血所产生的过程相似。而在正虚上又可同抗氧化系统联系。因此, 本文基于“虚毒瘀”理论, 阐述该机制, 并以扶正补虚、解毒化瘀为法, 实现中医药可以多途径、多靶点调控铁死亡, 对于肝癌的防治具有重要意义。

关键词

肝癌, 虚毒瘀, 铁死亡, 扶正补虚, 解毒化瘀

Exploring the Role of Ferroptosis in the Development of Liver Cancer Based on the Theory of Deficiency and Stasis

Xinying Wang¹, Wenfan Liu¹, Dejin Fang¹, Jianlin Lyu²

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: May 27th, 2025; accepted: Jul. 7th, 2025; published: Jul. 17th, 2025

文章引用: 王馨莹, 刘文钊, 方得锦, 吕建林. 基于虚毒瘀理论探讨铁死亡在肝癌发展中的作用[J]. 中医学, 2025, 14(7): 3085-3093. DOI: 10.12677/tcm.2025.147455

Abstract

Primary liver cancer is the evidence of deficiency and reality, and its core pathogenesis can be summarized as “deficiency and poison stasis”, which is based on positive and deficiency, and the two are combined with each other in the body. Due to the lack of nourishment, the viscera are not solid, and the evil poison can take advantage of the deficiency to invade the network, stasis and obstruct qi and blood; after the poison and stasis are combined, the positive qi is consumed, and the three are intertwined and evolved, so a vicious circle is formed. Ferroptosis is an iron-dependent death procedure that occurs in a pathway that is closely related to iron metabolism disorders, lipid peroxide accumulation, and imbalances in the antioxidant system. However, the functions of the two have certain similarities. The process of ferroptosis is a microscopic embodiment of this theory, and the abnormal iron metabolism and abnormal accumulation of lipid peroxides are similar to the processes produced by evil poison and blood stasis. In terms of positive and void, it can be linked to the antioxidant system. Therefore, based on the theory of “deficiency and poison stasis”, this paper expounds the mechanism, and realizes that traditional Chinese medicine can regulate ferroptosis in multiple ways and multiple targets by correcting and supplementing deficiencies and detoxify and dispel stasis, which is of great significance for the prevention and treatment of liver cancer.

Keywords

Liver Cancer, Deficiency and Stasis, Ferroptosis, Correcting and Supplementing Deficiencies, Detoxify and Dispel Stasis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌(Primary Liver Cancer, PLC)简称“肝癌”，是消化系统中常见的恶性肿瘤，其死亡率高居不下。在我国，乙肝病毒的普遍流行则进一步加剧了肝癌的发病风险。据调查显示，2022 年我国肝癌死亡人数达 31.65 万[1]。该病起病隐匿，早期多无明显症状，而随着疾病的不断进展，可出现右上腹疼痛、腹部肿块、乏力及消瘦等典型表现[2]。目前，手术切除仍是早期患者的首选治疗方式，对于中晚期则多采用肝移植、消融、经导管动脉化疗栓塞术和全身治疗以及支持性的综合性方案[3]。然而，术后复发转移始终是影响预后的主要因素。因此，如何有效降低发病率、改善预后并延长生存周期则成为大家共同努力的目标。

近年来，中医药在肿瘤疾病的防与治中展现出独特优势，而这恰恰离不开核心理论的指导作用。有学者根据前人思想并结合临床经验总结出“正气内虚，毒瘀并存”病机特点，不仅强调该机制在癌瘤发生发展中的关键作用，同时也为肝癌的综合治疗开辟了新路径[4]。

而随着人们对细胞死亡机制研究的深入，铁死亡作为一种区别于传统细胞凋亡及自噬的新型程序性死亡方式，主要以铁超载及脂质过氧化物堆积为特征[5]，与肝癌的关联日益凸显。研究表明[6][7]，传统抗癌药物联合铁死亡诱导剂或通过特定基因调控干预，可有效激活肝癌细胞铁死亡通路，展现其特有的治疗潜力。本文基于“虚毒瘀”理论，探讨铁死亡在肝癌中的作用，阐释中医药通过干预铁死亡论治肝癌的科学内涵，为临床防治提供一定的新思路。

2. 中医虚毒瘀理论与肝癌

在古代中医典籍中,肝癌这一名称并无特殊记载,多根据临床表现将其归于“癥瘕”、“积聚”、“胁痛”、“鼓胀”等范畴。其病因复杂多样,常由情志失调、饮食不节、外邪入侵、年老体弱及先天禀赋不足等因素导致脏腑功能紊乱,终致发病。尽管历代医家对于病机的阐述方面各有侧重,但核心观点可归为“虚毒瘀”三者之间相互作用,其中正气亏虚是疾病发生的基础与前提。正气是人体生命功能的总称,主要包含气血、精神、营卫、元阴元阳、津液及经络运行等要素[8]。正如《灵枢·刺节真邪》所言:“真气者,所受于天,与谷气并而充身者也”,其生成有赖先天禀赋与后天脾胃运化水谷精微的滋养,而当人体正气亏虚时,机体的防御能力下降,则屏障失固,如《灵枢·百病始生》中提到“风雨寒热,不得虚邪,不能独伤人”,正虚而不敌邪,外邪得以长驱直入,直扰脏腑气机。肝属木应春,主疏泄则调畅全身气机之升降出入,又藏血以应四时之用。若因虚致肝失条达,则出现气机壅滞、血行涩滞,久而出现气滞血瘀。更兼“木郁乘土”易扰脾胃之运化,水谷精微不得输布,后天之本受损,气血生化无源,则进一步加重正虚,形成“因虚致瘀”的病理循环。

癌毒作为肝癌发生的关键病理要素,其形成是在正虚的基础上,由外感邪毒与内生瘀毒二者共同作用所致。邪毒久伏于体内,阻滞气血运行及津液输布,导致血停为瘀、津聚为痰。《素问·举痛论》中言“血气稽留而不得行,故宿昔而成积矣”。病理产物堆积形成有形之邪,可表现为肝区疼痛、爪甲紫暗等症。肿块形成后,又可加重气血损耗,使正气更虚,抗邪无力,以助癌毒增长;肿块日渐增大,侵犯周围组织的同时,甚可循血脉运行而转移他脏,终致全身病变。因此,肝癌病理以正虚为本、邪毒为标、血瘀为变。正虚失养则脏腑功能受损,邪毒乘虚侵络,瘀阻气血;毒瘀互结反耗正气,三者交织演化,终致“虚毒瘀”动态互化之恶性循环。

3. 铁死亡与肝癌

铁死亡机制是由 Dixon 团队于 2012 年首次提出,它主要由细胞内游离铁堆积过多所诱导的脂类过氧化反应[9]。当脂质过氧化物的生成量超出抗氧化系统的负荷时,便会诱导细胞发生铁死亡。铁死亡的发生与铁过载、脂质过氧化物堆积以及抗氧化系统失衡等途径密切相关[10]。肝脏作为储存铁离子和代谢的主要器官,其与铁死亡二者关系密切。而在肝癌的发生与发展过程中,铁死亡主要承担着双重角色。研究表明[11][12],不受控制的游离铁发生铁死亡后会对肝脏产生毒性作用,甚至诱导正常细胞发生恶变,进而促进肝脏疾病的进展。亦有研究表明[13],在肝癌细胞的增殖和迁移过程中,对铁死亡机制进行干预可以有效抑制肿瘤的生长。因此,如何调控好铁死亡机制,使其在肝癌的增殖发育中发挥积极正向的作用,对今后的肝癌治疗是至关重要的。

3.1. 铁过载——铁死亡与肝癌

铁元素为细胞所必需的微量元素,通过多种代谢途径参与人体正常的生长发育,且能够抵御细胞发生氧化损伤。而机体内铁离子的堆积是促成铁死亡发生的一大原因。其主要为当细胞内 Fe^{2+} 超载时,可通过芬顿(Fenton)反应催化产生过量的活性氧(ROS),破坏细胞中的 DNA 等基本结构,从而诱发铁死亡[14][15]。由于肝脏与铁离子的关系紧密,研究发现,可通过靶向调控肝癌细胞铁代谢异常,促进铁死亡进程。一方面通过下调铁外排蛋白导致胞内铁蓄积,另一方面激活铁蛋白自噬(Ferritinophagy)通路——核受体共激活因子 4(NCOA4)结合铁储存蛋白(FTH)形成自噬体,经溶酶体降解释放游离铁,从而诱导铁死亡[16]。在此机制基础上,研究发现,多种植物活性成分(如秦皮乙素、石竹烯氧化物)可通过上调 NCOA4 的表达来促进铁蛋白自噬,来增强铁死亡效应,抑制肝癌细胞的增殖[17][18]。

3.2. 脂质过氧化——铁死亡与肝癌

脂质过氧化物的异常堆积是诱导细胞发生铁死亡的关键过程。而该过程中主要包含酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3) 两种必需酶。首先, ACSL4 通过游离多不饱和脂肪酸(如花生四烯酸)与辅酶 A 结合形成 PUFA-CoA, 继由, LPCAT3 将其酯化并整合至磷脂分子中形成 PUFA-PLs 化合物[19] [20]。化合物形成后, 可在铁依赖性氧化应激条件下易发生过氧化反应, 生成大量脂质过氧化物并破坏细胞膜完整性, 从而触发铁死亡程序[21]。研究表明[22], 调节 ACSL4 的活性水平可直接影响癌细胞对铁死亡的敏感性。赵培培等[23]在铁死亡调控 ACSL4 对癌细胞增殖能力的实验中发现, ACSL4 在肝癌中表达增强, 而铁死亡诱导剂 Erastin 可通过下调 ACSL4 表达, 诱导肝癌细胞铁死亡从而有效抑制其增殖。亦有学者发现[24] [25], ACSL4 可增强肝癌细胞对索拉非尼的治疗敏感性。其机制在于索拉非尼通过大量脂质过氧化产物释放并触发铁死亡来实现治疗的目的, 而 ACSL4 则通过加速该过程, 间接增强药物疗效。

3.3. 抗氧化系统——铁死亡与肝癌

System Xc-GSH-GPX4 是调控铁死亡进程中的核心枢纽。该过程依赖于 System Xc⁻胱氨酸转运系统和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 二者协同完成。其中, System Xc⁻由跨膜亚基 SLC7A11 及辅助亚基 SLC3A2 的异二聚体构成, 主要负责将胞外胱氨酸转运至细胞内并还原为半胱氨酸, 为合成关键抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)提供原料, 而 GSH 作为 GPX4 的必需辅因子, 促 GPX4 生成后, 能够有效阻断铁死亡, 实现抗氧化防御目的[26] [27]。实验表明[28], 通过移除培养基中的胱氨酸或药物阻断 System Xc⁻介导的胱氨酸转运, 可显著诱导癌细胞发生强效铁死亡; 同样, 亦可通过敲低 GPX4 表达削弱脂质过氧化物清除能力, 从而触发铁死亡[29]。而该信号轴在肝癌中亦有着双向调控的作用。抑制 System Xc⁻或 GPX4 可触发铁死亡并抑制肿瘤进展。而在肝癌的防治上, 可通过激活 SLC7A11 表达所形成抗氧化防御系统, 从而维持正常肝细胞的抗氧化能力, 以延缓疾病的发生[30]。

综上, 铁死亡相关调控机制在肝癌发生中均有体现, 二者存在一定的关系, 因此调控铁死亡治疗肝癌有望成为新的靶点。

4. 肝癌病机虚毒瘀理论与铁死亡关联

铁死亡的发生实际上是机体稳态被打破, 出现细胞铁代谢失衡、脂质过氧化物过量堆积, 可使细胞出现死亡、脏腑功能下降等阶段性病理变化。而该过程的发生与中医虚毒瘀理论存在一定相似性。以下试着对二者的关联之处进行探讨。

《灵枢》中提到“壮人无疾, 虚则有之”, 强调虚为百病之根。其中虚指脏腑亏虚以及气血津液的不足, 而肝癌发病大多与虚关系密切。当正气亏虚时, 机体防御能力下降, 无力同邪毒相抗衡, 使邪毒入侵人体, 而出现周身气血逆乱, 脏腑功能失衡。这与铁死亡中 GSH 耗竭、GPX4 等酶类活性降低、出现机体抗氧化能力下降, 导致正常肝细胞出现损伤与再生修复障碍机制相呼应。此外, 脾为后天之本, 主运化, 可输布水谷精微及营养物质以充养五脏, 维持着全身脏腑组织器官的正常代谢。如李东垣所云“百病皆由脾胃衰而生也”, 脾虚则气血生化乏源, 代谢功能下降。现代研究表明[31], 中医中脾脏的功能与线粒体氧化功能相契合, 二者存在互通性: 线粒体作为细胞能量工厂, 其功能障碍可导致三羧酸循环异常, 促使 ROS 累积及脂质过氧化反应。这种改变不仅与脾虚证候吻合, 更通过铁死亡途径加剧肝组织损伤, 形成恶性循环, 最终促进肝癌的发生发展。

癌毒是一种特异性致病因子, 主要由内外之邪相互胶结而成。从病理机制来看, 其与铁死亡中的脂质过氧化在代谢层面上存在一定的关联性。当肝癌致癌因素(如肝炎病毒、黄曲霉毒素等)侵入人体后, 可

久伏于体内,不仅损耗正气的同时,更通过打破阴阳平衡来诱发局部组织炎症反应,形成特定的肿瘤微环境[32]。这种病理环境通过阻碍气血津液输布来进一步加剧毒邪积聚。而其与脂质过氧化相似的病理特征常表现为:一方面,二者均导致毒性物质产生蓄积,使细胞内 ROS 水平显著增加,不仅出现氧化应激反应的同时,也对抗氧化防御体系产生破坏。另一方面,癌毒通过重编程脂质代谢促进肿瘤增殖的特性[33],与铁死亡中 ACSL4 介导的 PUFA-PL 合成机制共同加剧了代谢紊乱。这种在氧化损伤和代谢重编程层面的双重协同,构成了二者促进铁死亡发生的重要病理基础。

瘀血在肝癌发生发展中扮演着双重角色,它既是疾病进程中逐渐累积的病理产物,又可为疾病持续加重的致病因素。一方面,肿瘤细胞可通过自身分泌促凝血因子(如 TF、CP),亦或者与宿主的正常细胞发生作用,来共同抑制纤溶系统功能并激活凝血机制,从而使患者血液中呈现出高凝状态及中医中的血瘀证候[34],久可形成瘀血停滞于脉管中。另一方面则在促进疾病发展上,血瘀所造成的低氧环境促进 HIF-1 α 通路的激活,促进铁蛋白自噬性降解并释放游离铁,由此引发的芬顿反应,加速脂质过氧化链式反应,触发铁死亡的同时,推动肝癌的发展[35]-[37]。

5. 虚毒瘀理论调控铁死亡防治肝癌

中医药治疗肝癌有着独特的优势,在缓解肝癌患者临床症状、改善生活质量有着明显的作用。研究发现,中药对促进铁死亡,治疗肝癌有一定作用。因此,在该理论指导下,以扶正、解毒、化瘀为基本治法,阐述其相关调控机制。

5.1. 扶正补虚兼以祛邪通络

肝癌病性属本虚标实,正气亏虚为其本源。《黄帝内经》云“邪之所凑,其气必虚”,正虚则可出现卫外不固,邪毒乘虚而入,停于肝络,日久则易使癥瘕积聚形成。而这过程的发生并非仅仅为气血阴阳之虚,更包含了脏腑的功能失调——肝失疏泄则气滞血瘀,脾失健运则痰湿内生,湿热瘀毒互结。最终导致“虚瘀毒”三者互为因果。因此,在治疗上,应当遵循“养正积自除”为主要原则,以扶正补虚为主,辅以祛邪通络。黄芪作为补气之要药,其多糖成分(APS)在促进肝癌细胞铁死亡方面可起到一定作用。Wnt/ β -catenin 作为癌症中经典的通路,主要参与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等过程。而在实验中,研究者们发现 APS 可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路增加 ROS 及脂质过氧化物蓄积,增强铁死亡进而达到抑制肝癌细胞增殖的目的[38]。人参皂苷 CK 作为人参的主要活性成分,其抗癌机制与铁死亡的调控密切相关。通过抑制 GPX4 及 SLC7A11 表达,使细胞抗氧化能力下降;同时增加 Fe²⁺内流并抑制其向外排,造成铁超载状态,进而促进铁死亡进程以抑制肝癌细胞增殖[39]。

临床经验证明,扶正方剂在调控铁死亡治疗肝癌中发挥着重要的作用。由国医大师潘敏求教授“肝复方”所化裁的固本消积方(由四君子汤加黄芪、半枝莲、重楼、莪术等),该方以“扶正固本、解毒抗癌”为法,通过多途径发挥协同效应,既可上调 Nrf2 通路增强抗氧化防御,又可激活 p62/Kcap1 信号促进铁蛋白自噬,调节 GPX4 表达水平,最终诱导肝癌细胞铁死亡,实现抑制增殖的目的[40][41]。

5.2. 清热解毒兼以散结消癥

肝癌发生发展中,毒邪的亢盛则为病机之枢,虽个体体质不一、疾病阶段虚实各异,但癌毒内蕴、热毒壅盛这一本质贯穿始终。癌毒炽盛则可导致络脉损伤、毒瘀互结,因此在治疗上应以清热解毒为基础,结合散结消癥、截断癌毒为原则。半枝莲作为临床上常见的抗肿瘤中药,具清热解毒、破瘀散结之效,实验表明[42],其通过促进肝癌细胞发生铁超载及脂质 ROS 代谢来诱导铁死亡,进而抑制肝癌细胞的生长。黄芩苷(Bac)作为黄芩的主要活性成分,善于清上焦郁热,可通过靶向下调 HepG2 细胞中 SLC7A11、

GPX4 及 GSH 等铁死亡负调控因子,破坏氧化还原稳态,最终达到抑制肝癌细胞增殖的作用[43]。重楼皂苷II (PPII)为重楼的主成分,性烈味苦,可直折癌毒热势。研究者们发现[44],该活性成分可通过调控 p53/SLC7A11/GPX4 信号轴,诱导 MDA 积累、ROS 升高及 GSH 耗竭并引发线粒体损伤,从而触发肝癌细胞发生铁死亡。

此外,清热解毒的中药复方在调控铁死亡治疗肝癌上也有一定的疗效,国医大师周仲瑛教授根据多年临证经验总结得出消癌解毒方(含白花蛇舌草、僵蚕、蜈蚣等),该方起抗癌解毒、扶正祛邪之功效。通过激活 Nrf2/HMOX1 通路调节氧化应激,提升脂质过氧化水平诱导铁死亡,抑制移植瘤生长[45]。林丽珠教授所创的疏肝祛瘀解毒方(含半枝莲、柴胡、山慈菇等),作为临床上防治肝癌的主要治疗手段已应用多年。多药的组合共奏疏肝行气、化瘀解毒之功。体内外研究表明[46][47],该方可靶向 p53/SLC7A11/GPX4 通路,促进 Fe^{2+} 与脂质过氧化物蓄积,通过铁死亡机制遏制肝癌进展。

5.3. 化瘀散结兼以疏肝理气

瘀血阻滞是肝癌癥积形成之关键。正如《血证论》所云“经络脏腑之间,则结为瘕……瘕者或聚或散,气为血滞,则聚而成形,血随气散,则没而不见”。肝癌肿块的形成同血瘀互结相关联。瘀血阻滞肝络,既致气机壅塞而胁痛,更通过铁死亡抵抗机制来推动肿瘤进展。故治法当以化瘀散结为核心,兼以疏肝理气。隐丹参酮(CPT)为丹参的活性成分,研究中取其活血化瘀之功效,通过抑制 GSH 合成及下调 GPX4 表达,促使 ROS 蓄积触发 HepG2 细胞铁死亡[48]。柴胡乃疏肝之要药,其活性成分柴胡皂苷 A (SsA)可通过激活转录因子 3 (ATF3)增加肝癌细胞内 MDA 和 Fe^{2+} 的积累,从而降低 GSH 的水平,间接达到抑制肝癌的目的[49]。中药华泽兰又名“广东土牛膝”,具有活血化瘀、清热解毒之效。研究发现,其活性单体倍半萜内酯(EChLESs)可通过双向调控 GPX4/NCOA4 表达,降低 Caspase-3 活性,实现铁死亡与凋亡双重杀伤机制[50]。

除上述的单味药活性对肝癌的作用外,根据肝癌的病机“正虚痰瘀”所创建的化瘀祛痰方,具有益气健脾、化瘀祛痰之效。实验发现其可通过调控 p53/xCT/GPX4 通路,来显著改善脂质代谢紊乱,减轻氧化应激损伤[51]。鳖甲煎丸出自《金匱要略》,是临床各种积聚的常用方。该方选用醋鳖甲配伍虫类药,具有活血化瘀、软坚散结之功效。主要通过抑制 p62/Kcap1/Nrf2 通路调节铁代谢,阻断肝癌细胞铁死亡抵抗机制[52]。

6. 结语

肝癌作为慢性肝病发展的终末阶段,其恶性程度高,现代医学常用的治疗方式多见于对症治疗,而对于预后欠佳的患者,往往束手无策。而中医药作为我国传统医学,在肝癌的辨证及治疗上效果显著。然而,如何将宏观的中医理论与微观的铁死亡发生机制相结合是当前所面临的难点。因此,本文试着从中医理论虚毒瘀角度为切入点,阐述铁死亡在肝癌发展进程中的影响及相关的的作用机制,并对临床上部分具有代表性中药及复方进行论述。铁死亡作为现代医学中一种促进细胞死亡的新型方式,其在肝癌的发生与发展中起到双面作用。而目前对于该方面的研究仍处于基础阶段,相关机制也大多停留在较浅阶段。因此,未来仍需大量的实验研究去验证相关的具体机制靶点,并探索靶向诱导肝癌细胞铁死亡的方式,以期能够研发该靶点的新药,从而更好地应用于临床。本文从虚毒瘀的角度理解中医药干预铁死亡的机制,有助于丰富虚毒瘀理论的现代内涵,也为该理论的应用提供相关依据。

基金项目

广西中医药大学博士引进项目(2022BS032);广西重点研发计划项目:(桂科 AB23026137);广西中医药适宜技术与推广项目(GZSY2024016)。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 429-478.
- [2] Tang, W., Sun, G., Ji, G., Feng, T., Zhang, Q., Cao, H., *et al.* (2023) Single-Cell RNA-Sequencing Atlas Reveals an FABP1-Dependent Immunosuppressive Environment in Hepatocellular Carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e007030. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007030>
- [3] Girardi, D.M., Sousa, L.P., Miranda, T.A., Haum, F.N.C., Pereira, G.C.B. and Pereira, A.A.L. (2023) Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Current Stand and Perspectives. *Cancers*, **15**, Article 1680. <https://doi.org/10.3390/cancers15061680>
- [4] 贾英杰. 试论癌瘤“正气内虚, 毒瘀并存”的病机观点[J]. 新中医, 2013, 45(6): 9-11.
- [5] Tang, D., Chen, X., Kang, R. and Kroemer, G. (2020) Ferroptosis: Molecular Mechanisms and Health Implications. *Cell Research*, **31**, 107-125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>
- [6] 赵田禾, 孙东雷, 李欣洋, 等. 三氧化二砷对肝癌 HepG2 细胞铁死亡影响的研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(10): 1847-1851.
- [7] 冯吉. 索拉非尼通过 ACSL4 介导肝癌细胞铁死亡的实验室和临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [8] 周灏, 刘丽丽, 施美, 等. 徐经世国医大师扶正祛邪治疗肝癌经验总结[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(2): 106-109.
- [9] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [10] Liu, J., Kang, R. and Tang, D. (2021) Signaling Pathways and Defense Mechanisms of Ferroptosis. *The FEBS Journal*, **289**, 7038-7050. <https://doi.org/10.1111/febs.16059>
- [11] Capelletti, M.M., Manceau, H., Puy, H. and Peoc'h, K. (2020) Ferroptosis in Liver Diseases: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4908. <https://doi.org/10.3390/ijms21144908>
- [12] Thanan, R., Oikawa, S., Yongvanit, P., Hiraku, Y., Ma, N., Pinlaor, S., *et al.* (2012) Inflammation-Induced Protein Carbonylation Contributes to Poor Prognosis for Cholangiocarcinoma. *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 1465-1472. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.018>
- [13] Mo, Y., Zou, Z. and Chen, E. (2023) Correction To: Targeting Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology International*, **18**, 1065-1065. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10623-9>
- [14] Jiang, M., Hu, R., Yu, R., Tang, Y. and Li, J. (2021) A Narrative Review of Mechanisms of Ferroptosis in Cancer: New Challenges and Opportunities. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1599-1599. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4863>
- [15] 李开杨, 吴小梅, 罗梅, 等. 中药调控铁死亡治疗肝癌的研究进展[J/OL]. 沈阳药科大学学报: 1-12. <https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2024.0134>, 2025-06-11.
- [16] Mancias, J.D., Wang, X., Gygi, S.P., Harper, J.W. and Kimmelman, A.C. (2014) Quantitative Proteomics Identifies NCOA4 as the Cargo Receptor Mediating Ferritinophagy. *Nature*, **509**, 105-109. <https://doi.org/10.1038/nature13148>
- [17] Xiu, Z., Li, Y., Fang, J., Han, J., Li, S., Li, Y., *et al.* (2023) Inhibitory Effects of Esculetin on Liver Cancer through Triggering NCOA4 Pathway-Mediation Ferritinophagy in Vivo and in Vitro. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **10**, 611-629. <https://doi.org/10.2147/jhc.s395617>
- [18] Xiu, Z., Zhu, Y., Han, J., Li, Y., Yang, X., Yang, G., *et al.* (2022) Caryophyllene Oxide Induces Ferritinophagy by Regulating the NCOA4/FTTH1/LC3 Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 930958. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.930958>
- [19] 张了, 罗再, 黄陈. 脂质代谢介导的铁死亡在肿瘤进展中的作用及机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2025, 41(3): 353-363.
- [20] 马佳乐, 梁欣奕, 张馨元, 等. 中药调控铁死亡防治胃癌及癌前病变的研究进展[J]. 中成药, 2025, 47(3): 839-846.
- [21] Flores-Romero, H., Ros, U. and García-Sáez, A.J. (2020) A Lipid Perspective on Regulated Cell Death. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **351**, 197-236. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.11.004>
- [22] 黄彬彬, 周喜汉, 姜红梅, 等. 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 介导铁死亡的机制及其在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 中国医药科学, 2025, 15(3): 44-47, 56.
- [23] 赵培培, 周志刚, 杨媛媛, 等. 铁死亡诱导剂 Erastin 下调 ACSL4 抑制肝癌细胞体外增殖[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(11): 2131-2136.
- [24] Louandre, C., Ezzoukhry, Z., Godin, C., Barbare, J., Mazière, J., Chauffert, B., *et al.* (2013) Iron-Dependent Cell Death of

- Hepatocellular Carcinoma Cells Exposed to Sorafenib. *International Journal of Cancer*, **133**, 1732-1742. <https://doi.org/10.1002/ijc.28159>
- [25] Feng, J., Lu, P., Zhu, G., Hooi, S.C., Wu, Y., Huang, X., *et al.* (2020) ACSL4 Is a Predictive Biomarker of Sorafenib Sensitivity in Hepatocellular Carcinoma. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 160-170. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0439-x>
- [26] 陈意, 温海滨, 谭宁, 等. System Xc⁻在肿瘤中的调控研究进展[J]. 生命的化学, 2022, 42(7): 1344-1356.
- [27] 郝定盈, 朱山飞, 毛本亮, 等. SLC7A11 在肝癌中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(13): 191-193.
- [28] Koppula, P., Zhuang, L. and Gan, B. (2021) Cystine Transporter SLC7A11/xCT in Cancer: Ferroptosis, Nutrient Dependency, and Cancer Therapy. *Protein & Cell*, **12**, 599-620. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
- [29] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., *et al.* (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [30] He, F., Zhang, P., Liu, J., Wang, R., Kaufman, R.J., Yaden, B.C., *et al.* (2023) ATF4 Suppresses Hepatocarcinogenesis by Inducing SLC7A11 (XCT) to Block Stress-Related Ferroptosis. *Journal of Hepatology*, **79**, 362-377. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.016>
- [31] 梁欣奕, 马佳乐, 李慧臻, 等. 基于“脾-线粒体相关”理论探讨铁死亡与胃癌相关性[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(2): 404-407.
- [32] 朱泽楷, 佟晓雪, 邢成, 等. 基于“正虚毒泛”学说探讨中医药对肿瘤微环境的干预机制[J]. 环球中医药, 2025, 18(3): 531-536.
- [33] 李飞燕, 王明刚, 毛德文, 等. 脂代谢重编程与原发性肝癌发生发展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1688-1692.
- [34] 李晓晓, 马云飞, 李光达, 等. 恶性肿瘤血液高凝状态的发病机制及中西医结合治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(11): 1619-1623.
- [35] 廖春雨, 李清钰, 原玉柱, 等. 低氧诱导因子与铁代谢紊乱促肿瘤发展研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(7): 529-535.
- [36] Gao, D., Wu, Y., Zhan, Y., *et al.* (2025) Chronic Hypoxia Drives the Occurrence of Ferroptosis in Liver of Fat Greening (Hexagrammos Otakii) by Activating HIF-1 α and Promoting Iron Production. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **285**, Article ID: 117135. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117135>
- [37] Zhu, X., Yang, C., Yu, Q. and Han, L. (2025) Hypoxia-Inducible Factor-1 α Promotes Ferroptosis by Inducing Ferritinophagy and Promoting Lactate Production in Yak Longissimus Thoracis Et Lumborum Postmortem. *Meat Science*, **220**, Article ID: 109692. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2024.109692>
- [38] 朱礼青, 王之心, 曹辉, 等. 黄芪多糖通过调控 Wnt/ β -Catenin 信号通路促进肝癌细胞铁死亡并抑制细胞增殖[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2025, 31(1): 123-127.
- [39] 刘铭珩, 蔡岳松, 程颢颐, 等. 人参皂苷 CK 诱导人肝癌细胞铁死亡作用机制的研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 554-559.
- [40] 杨晶. 基于 GPX4 通路探讨固本消积方对人肝癌 HepG2 细胞铁死亡的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [41] 李可心. 基于 p62/Keap1/NRF2 通路探讨固本消积方干预人肝癌 HepG2 细胞铁死亡的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [42] Li, Y., Zhang, J., Zhang, K., *et al.* (2022) *Scutellaria barbata* Inhibits Hepatocellular Carcinoma Tumorigenicity by Inducing Ferroptosis of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 693395. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.693395>
- [43] 周季青, 黎华建, 曾煜豪, 等. 黄芩苷通过抑制 ROS 介导的 PI3K/Akt/FoxO3a 信号通路诱导 HepG2 细胞铁死亡[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5): 1327-1334.
- [44] 张慧中, 倪健, 彭胡麟玥, 等. 重楼皂苷II诱导肝癌 HepG2 细胞铁死亡作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 105-112.
- [45] 李文婷, 张淇, 吴勉华, 等. 基于蛋白质组学探讨消癌解毒方调控 Nrf2/HMOX1 通路促进肝癌细胞铁死亡的作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(12): 1179-1188.
- [46] 蔡晓钧, 杨仁义, 王智槟, 等. 基于 p53/SLC7A11/GPX4 通路研究疏肝祛瘀解毒方诱导肝癌细胞铁死亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 74-82.
- [47] 李菁, 蔡晓钧, 杨仁义, 等. 疏肝祛瘀解毒方诱导 p53 通路诱导铁死亡抑制裸鼠肝癌生长的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(12): 2176-2184.

-
- [48] 刘金丽, 佟雷, 罗焯, 等. 隐丹参酮可能具有诱导人肝癌 HepG2 细胞铁死亡的作用[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(3): 366-370.
- [49] Lan, T., Wang, W., Zeng, X., Tong, Y., Mao, Z. and Wang, S. (2023) Saikosaponin a Triggers Cell Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma by Inducing Endoplasmic Reticulum Stress-Stimulated ATF3 Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **674**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.06.086>
- [50] 袁靖涛. 华泽兰有效部位 EChLESs 诱导凋亡及铁死亡抗肝癌作用研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- [51] 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.
- [52] 陈伟光, 何春雨, 文彬, 等. 鳖甲煎丸通过 p62/Keap1/NRF2 信号通路调控肝癌细胞铁死亡的作用机制研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2025, 56(1): 51-58.