

中药活性成分靶向肿瘤细胞铁死亡的分子机制研究

陈璐璐¹, 刘松江^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年12月15日; 录用日期: 2026年1月6日; 发布日期: 2026年1月20日

摘要

铁死亡是近年来肿瘤治疗领域的热门研究, 是一种程序性的铁依赖性细胞死亡方式。中药活性成分具有多靶点、低毒性等优势, 可通过多种途径调控铁死亡相关通路, 诱导肿瘤细胞铁死亡。本文综述铁死亡的分子机制, 探讨其在肿瘤治疗中的潜在应用价值, 为新型抗肿瘤药物的开发提供理论依据, 并对铁死亡通路抑制肿瘤中药活性成分靶向的最新研究进展进行了深入的研究。

关键词

铁死亡, 脂质过氧化, 信号通路, 中药活性成分

Molecular Mechanisms of Active Components in Traditional Chinese Medicine Targeting Ferroptosis in Tumor Cells

Lulu Chen¹, Songjiang Liu^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: December 15, 2025; accepted: January 6, 2026; published: January 20, 2026

*通讯作者。

文章引用: 陈璐璐, 刘松江. 中药活性成分靶向肿瘤细胞铁死亡的分子机制研究[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(1): 8-12.
DOI: 10.12677/wjcr.2026.161002

Abstract

Ferroptosis is a hot topic in cancer treatment research in recent years, representing a programmed iron-dependent form of cell death. Active ingredients in traditional Chinese medicine (TCM) offer advantages such as multi-target effects and low toxicity, and can regulate ferroptosis-related pathways through various mechanisms to induce ferroptosis in cancer cells. This review summarizes the molecular mechanisms of ferroptosis, explores its potential applications in cancer therapy, provides a theoretical foundation for the development of novel anti-cancer drugs, and delves into the latest research progress on targeting ferroptosis pathways with active ingredients from TCM to suppress tumors.

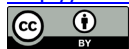
Keywords

Ferroptosis, Lipid Peroxidation, Signaling Pathway, Active Components of Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2026 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

肿瘤的传统治疗方法如手术、放疗、化疗等存在一定的局限性,且易产生耐药性和不良反应。近年来,铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式,因其在肿瘤治疗中的潜在价值受到广泛关注。铁死亡主要依赖于铁代谢、脂质过氧化和抗氧化防御系统等机制[1]。中药作为我国传统医学的瑰宝,具有丰富的药用资源和独特的治疗优势。众多研究表明,中药活性成分能够通过靶向铁死亡通路,诱导肿瘤细胞死亡。

2. 铁死亡的分子机制

(一) 铁代谢紊乱

在铁死亡过程中,细胞内铁离子水平升高是关键因素之一。铁离子产生大量活性氧(ROS),然后破坏细胞膜和细胞器,从而引起细胞死亡,催化脂质过氧化反应,进而损伤细胞膜和细胞器,导致细胞死亡[2]。例如,铁蛋白重链下调可使游离铁在细胞内增多,促使铁死亡[3]。

(二) 脂质过氧化

脂质过氧化是铁死亡的核心特征之一。在铁离子和 ROS 作用下,细胞膜中的多不饱和脂肪酸(PUFAS)发生过氧化反应,生成丙二醛(MDA)和 4-羟基壬烯醛(4-HNE)等脂质过氧化物,使细胞膜的完整性和功能受到进一步的损害,最终造成细胞死亡。例如中药活性成分齐墩果酸(OA),可使脂质过氧化水平升高,抑制宫颈癌细胞生长,通过促进酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4)介导的铁死亡[4]。

(三) 抗氧化防御系统失衡

在抗氧化系统中,谷胱甘肽的过氧化物酶是抗氧化的关键酶。在铁死亡过程中, GSH 水平降低和 GPX4 活性抑制是导致细胞抗氧化能力下降的重要因素。例如,可以通过 SLC7A11/GPX4 途径的调节而减少 GSH 的合成,从而促使乳腺癌细胞发生铁死亡[5]。

(四) 相关信号通路调控

铁死亡的发生还受到 NRF2/SLC7A11/GPX4 途径、P53 途径、NRF2/HO-1 途径等多种信号通路的调

控, 从而导致乳腺癌细胞发生铁死亡通过调节 SLC7a11 和 HO-1 可以调节铁死亡, NRF2 是维持细胞氧化稳态的关键调节因子[6]。如姜黄素可诱发乳腺癌细胞铁死亡, 通过激活 NRF2/HO-1 途径[7]。

3. 中药活性成分靶向铁死亡通路抑制肿瘤

(一) 调控铁代谢

中药能通过各种途径调节铁代谢, 使细胞内的铁离子水平升高, 促使铁死亡, 从而达到抑制肿瘤的目的。如使细胞内 ROS 及游离铁累积, 使膀胱癌细胞铁死亡, 可通过降低 FTH1 而诱发黄芩苷的表达作用[8]。此外, 另外, 姜黄烯醇可诱导肺癌细胞铁死亡, 其作用是通过 LncRNAH19/miR-19b-3p/FTH1 轴[9]。

(二) 影响脂质代谢

中药活性成分, 也可诱导肿瘤细胞铁死亡, 通过影响脂质的代谢而提高脂质过氧化水平。如中华猕猴桃提取物熊果酸(UA)、齐墩果酸、OA 等, 诱导胃癌细胞中的 ROS 积累和铁死亡, 其作用是通过抑制 SLC7A11 和 GPX4 的表达而获得的[10]。另有油茶中的多酚类成分可介导铁死亡途径起抗结肠癌作用通过抑制 GPX4、FTH1 和促进 HO-1 表达[11]。

(三) 调节抗氧化防御系统

细胞内抗氧化防御系统是维持 redox 平衡、抑制脂质过氧化的关键“防线”, 其中 GSH-GPX4 轴是抵御铁死亡的核心通路。GSH 作为细胞内含量最丰富的水溶性抗氧化剂, 其合成依赖半胱氨酸、谷氨酸、甘氨酸三大底物, 且需 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(GCS)催化限速步骤; 同时, GSH 的还原态维持还需烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)提供还原当量, 确保其持续发挥清除活性氧(ROS)的作用。而 GPX4 是目前已知唯一能以 GSH 为底物, 特异性清除磷脂氢过氧化物(PLOOH)的抗氧化酶——它可通过将 PLOOH 还原为无毒性的磷脂醇, 阻断脂质过氧化链式反应的扩增, 从而抑制铁死亡的启动。此外, 超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等也协同构成抗氧化网络, 但 GSH-GPX4 轴的功能完整性, 仍是肿瘤细胞逃避铁死亡的最关键保障。中药活性成分可通过调节抗氧化防御系统诱导肿瘤细胞铁死亡, 降低 GSH 分泌和谷胱甘肽过氧化物酶 4 失活。例如红参多糖(RGP)可使肺癌和乳腺癌细胞中的 GPX4 在肺癌及乳腺癌细胞的表达量减少, 从而引起 ROS 的累积和对细胞增殖的抑制作用[12]。另外, 抑制 GPX4 蛋白表达或降低 SLC7A11 表达的丹参中的二氢异丹参酮 I (DT)和丹参酮 IIA (TanIIA)可造成脂质过氧化, 诱导铁死亡[13]。

(四) 干预相关信号通路

中药活性成分还可通过干预相关信号通路, 调控铁死亡的发生从中药大麻叶采兰中提取的天然化合物 EUP, 通过脂质过度氧化积累, GSH 耗竭, 游离铁增多, 在三阴性乳腺癌细胞中诱导铁死亡, 可以降低突变型 P53 的表达[14]。

4. 中药活性成分与其他药物联合应用

中药活性成分还可与化疗药物、靶向药物等联合应用, 通过诱导铁死亡增强药物疗效, 克服耐药性。例如, 穿心莲内酯可增强大肠癌细胞对氟尿嘧啶的化学敏感性, 通过激活铁死亡途径得到增强。穿心莲内酯可通过激活铁死亡途径增强结直肠癌细胞对氟尿嘧啶(5-FU)的化学敏感性[15]。此外, 某些天然化合物可以通过调节氧化应激和铁死亡途径来增强肝细胞癌对索拉非尼的敏感性[16]。

5. 中药活性成分在诱导肿瘤铁死亡方面存在瓶颈

研究深度不足: 绝大多数研究仅限于体外细胞实验, 缺乏动物体内模型的有效性验证, 对其在复杂生物体内的代谢、分布及实际疗效知之甚少。

成药性缺陷：许多活性成分存在水溶性差、生物利用度低、化学稳定性不佳、靶向性弱等问题。例如，柚皮素、芹菜素等口服生物利用度普遍较低，严重限制了其临床应用。

机制模糊：虽然已知某些成分可通过调节 GPX4、System Xc-等通路发挥作用，但其直接作用靶点、上游调控机制及信号网络的交互作用仍不明确，存在“黑箱”操作。

基于以上比较与分析，本领域未来 3~5 年应聚焦以下具体研究方向：1、针对成药性的递送系统开发。2、深入靶点挖掘与机制阐明。3、系统评估中药铁死亡诱导剂与现有标准疗法(如放疗、化疗、免疫检查点抑制剂)的协同效应。

6. 结论与展望

中药活性成分通过靶向铁死亡通路，可通过调控铁代谢、脂质代谢、抗氧化防御系统以及干预相关信号通路等多种途径，诱导肿瘤细胞铁死亡，抑制肿瘤生长和转移。此外，中药活性成分还可与化疗药物、靶向药物等联合应用，增强药物疗效，克服耐药性。然而，目前关于中药活性成分靶向铁死亡的研究仍处于初级阶段，仍需进一步深入研究其作用机制，优化药物组合，开展临床试验，以期能为肿瘤治疗提供更安全、有效的新型药物。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Yagoda, N., von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A.J., Yang, W.S., Fridman, D.J., *et al.* (2007) RAS-RAF-MEK-Dependent Oxidative Cell Death Involving Voltage-Dependent Anion Channels. *Nature*, **447**, 865-869. <https://doi.org/10.1038/nature05859>
- [3] Gao, M.P., Monian, P. and Jiang, X.J. (2015) Metabolism and Iron Signaling in Ferroptotic Cell Death. *Oncotarget*, **6**, 35145-35146. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5671>
- [4] von Samson-Himmelstjerna, F.A., Kolbrink, B., Riebeling, T., Kunzendorf, U. and Krautwald, S. (2022) Progress and Setbacks in Translating a Decade of Ferroptosis Research into Clinical Practice. *Cells*, **11**, Article 2134. <https://doi.org/10.3390/cells11142134>
- [5] Miranda, M.R., Vestuto, V., Amodio, G., *et al.* (2024) Antitumor Mechanisms of *Lycium barbarum* Fruit: An Overview of *in Vitro* and *in Vivo* Potential. *Life*, **14**, Article 420. <https://doi.org/10.3390/life14030420>
- [6] Dong, H., Qiang, Z., Chai, D., Peng, J., Xia, Y., Hu, R. and Jiang, H. (2020) Nrf2 Inhibits Ferroptosis and Protects against Acute Lung Injury Due to Intestinal Ischemia Reperfusion via Regulating SLC7A11 and HO-1. *Aging (Albany NY)*, **12**, 12943-12959.
- [7] Stepanić, V. and Kučerová-Chlupáčová, M. (2023) Review and Chemoinformatic Analysis of Ferroptosis Modulators with a Focus on Natural Plant Products. *Molecules*, **28**, Article 475. <https://doi.org/10.3390/molecules28020475>
- [8] Zheng, D.H., Jin, S.K., Liu, P.S., *et al.* (2024) Targeting Ferroptosis by Natural Products in Pathophysiological Conditions. *Archives of Toxicology*, **98**, 3191-3208. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03812-4>
- [9] 张若男, 潘婷, 于翔, 张明明, 谢韩, 等. 姜黄素通过 lncRNA H19/miR-19b-3p/FTH1 轴触发肺癌细胞的铁死亡[J]. 生物活性材料, 2022(13): 23-36.
- [10] Gao, Z.W., Deng, G.H., Li, Y.J., Huang, H.C., Sun, X.G., *et al.* (2020) Actinidia Chinensis Planch Prevents Proliferation and Migration of Gastric Cancer Associated with Apoptosis, Ferroptosis Activation and Mesenchymal Phenotype Suppression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **126**, Article 110092. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110092>
- [11] Zhang, Y. and Xie, J. (2024) Targeting Ferroptosis Regulators by Natural Products in Colorectal Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1374722. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1374722>
- [12] Tang, Y., Zhuang, Y., Zhao, C., Gu, S., Zhang, J., Bi, S., *et al.* (2024) The Metabolites from Traditional Chinese Medicine Targeting Ferroptosis for Cancer Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1280779. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1280779>
- [13] Luo, N., Zhang, K.J., Li, X., Hu, Y. and Guo, L. (2025) Tanshinone IIA Destabilizes SLC7A11 by Regulating PIAS4-Mediated SUMOylation of SLC7A11 through KDM1A, and Promotes Ferroptosis in Breast Cancer. *Journal of Advanced Research*, **69**, 313-327. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.04.009>

- [14] Zhan, J., Wang, J., Liang, Y., Zeng, X., Li, E. and Wang, H. (2023) P53 Together with Ferroptosis: A Promising Strategy Leaving Cancer Cells without Escape. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **56**, 1-14.
<https://doi.org/10.3724/abbs.2023270>
- [15] Malik, Z., Parveen, R., Basist, P., *et al.* (2024) Solid Lipid Nanoparticles for Delivery of 5-Fluorouracil and Andrographolide: A Combination Approach for the Treatment of Cancer. *BioNanoScience*, **14**, 3059-3077.
<https://doi.org/10.1007/s12668-024-01604-9>
- [16] Huang, X., Wang, M., Zhang, D., Zhang, C. and Liu, P. (2024) Advances in Targeted Drug Resistance Associated with Dysregulation of Lipid Metabolism in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **11**, 113-129.
<https://doi.org/10.2147/jhc.s447578>