

【 综述 】

天然产物靶向 AR-铁死亡轴：抵抗前列腺癌耐药新策略

邱一然¹, 李宵颖¹, 李 宁², 张会永³, 李培豪¹, 于海洋¹, 蒲位凌^{1*}, 吴 威^{4*}

1. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301617

2. 中国医科大学附属第四医院 泌尿外科, 辽宁 沈阳 110084

3. 中国医科大学附属第四医院 中医科, 辽宁 沈阳 110084

4. 珠海科技学院 生命科学学院, 广东 珠海 519041

摘 要: 前列腺癌 (PCa) 耐药是目前癌症治疗面临的挑战之一, 亟需探索新的治疗策略。雄激素受体 (AR) 及其信号通路是驱动 PCa 发生发展的核心因素, 临床上常采用雄激素剥夺疗法 (ADT) 单用或联合 AR 信号抑制剂 (ARSI) 抑制 PCa 进展, 但多数患者最终会对 ADT 产生耐药并进展至转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 阶段。近年研究表明, AR 与铁死亡存在密切的相互调控作用, 抑制 AR 表达可以增强 PCa 细胞的铁死亡敏感性, 并部分逆转 ADT 耐药。铁死亡作为一种铁依赖的、以脂质过氧化累积为特征的调节性死亡方式, 近年来已成为癌症治疗的重要方向。系统梳理 AR 与铁死亡相关的最新研究进展, 重点阐述 AR 调节的抗铁死亡关键分子机制, 系统总结具有调控 AR-铁死亡轴功能的天然产物 (如 Sinularin、Rhytidone C) 在逆转 PCa 耐药中的应用潜力, 为攻克 PCa 耐药提供新思路与潜在治疗策略。AR-铁死亡轴为破解 PCa 耐药提供了全新分子靶点, 天然产物靶向该轴的治疗范式具有重要的临床意义。

关键词: 前列腺癌; 雄激素受体; 铁死亡; 雄激素剥夺疗法; 天然产物; 槲皮素; 小檗碱

中图分类号: R979.1

文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)02-0693-12

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.028

Natural products targeting AR-ferroptosis axis: A novel strategy to overcome prostate cancer drug resistance

DI Yiran¹, LI Xiaoying¹, LI Ning², ZHANG Huiyong³, LI Peihao¹, YU Haiyang¹, PU Weiling¹, WU Wei⁴

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Department of Urology, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110084, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110084, China

4. School of Life Sciences, Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China

Abstract: Prostate cancer (PCa) drug resistance is one of the major challenges in cancer treatment, and there is an urgent need to explore new therapeutic strategies. The androgen receptor (AR) and its signaling pathway are the core factors driving the occurrence and development of PCa. Clinically, androgen deprivation therapy (ADT) alone or in combination with androgen receptor signaling inhibitors (ARSI) is often used to inhibit the progression of PCa. However, most patients eventually develop resistance to ADT and progress to the metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) stage. Recent studies have shown that AR and ferroptosis have a close mutual regulatory relationship. Inhibiting AR expression can enhance the ferroptosis sensitivity of PCa cells and partially reverse ADT resistance. Ferroptosis, as an iron-dependent, regulated form of cell death characterized by the accumulation of lipid peroxidation, has become an important direction in cancer treatment in recent years. This paper systematically reviews the latest

收稿日期: 2025-10-13

基金项目: 辽宁省中医药多学科交叉创新团队项目 (LNZYXCXTD-JCCX-002); 国家自然科学基金资助项目 (82204793)

作者简介: 邱一然 (2001—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药抗前列腺癌的机制研究。E-mail: r1810726837@163.com

*通信作者: 吴 威 (1983—), 女, 教授, 主要从事中药及天然药物的活性化学成分及药理作用研究。E-mail: weiwu@zjcm.edu.cn

蒲位凌 (1988—), 女, 副研究员, 主要从事中药抗肿瘤及癌前病变的机制研究。E-mail: Puweiling1988@tjutm.edu.cn

research progress related to AR and ferroptosis, focuses on elaborating the key molecular mechanisms of AR-regulated anti-ferroptosis, and systematically summarizes the application potential of natural products (such as Sinularin and Rhytidone C) that regulate the AR-ferroptosis axis in reversing PCa resistance. The AR-ferroptosis axis provides a new molecular target for overcoming PCa resistance, and the therapeutic paradigm of targeting this axis with natural products has important clinical significance.

Key words: prostate cancer; androgen receptor; ferroptosis; androgen deprivation therapy; natural products; quercetin; berberine

前列腺癌 (PCa) 是全球男性中发病率最高的恶性肿瘤。据预测, 2026 年美国 PCa 新增病例将达 333 830 例^[1]。PCa 发病风险与年龄高度相关, 老年男性群体的患病及死亡风险显著升高。全球人口老龄化进程的加速, 进一步加剧了全球医疗保健体系的负担。早期 PCa 的主要治疗手段包括手术切除及局部放化疗, 这类方案通常可有效遏制肿瘤进展; 随着 Gleason 分级的升高, 雄激素剥夺疗法 (ADT) 逐渐成为主导治疗方案。然而, ADT 治疗易诱导疾病进展为转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC), 这给 PCa 治疗带来了更大挑战。

雄激素受体 (AR) 作为类固醇激素的关键受体, 是 PCa 发生发展的核心驱动因子。当前, 以 ADT 及雄激素受体信号抑制剂 (如恩杂鲁胺、阿帕鲁胺) 为代表的 PCa 主流治疗策略, 均通过靶向 AR 信号通路发挥抑癌作用, 并已取得一定疗效。然而, 多数患者在治疗后不可避免地产生耐药性, 进而进展为更难治的去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)^[2]。耐药性产生及 AR 持续激活仍是实现疾病长期有效控制的主要障碍, 因此迫切需要开展更精准、深入的机制研究, 并研发新型药物以克服耐药, 改善患者治疗结局^[3]。

铁死亡被认为是 PCa 治疗的潜在有效策略, 尤其适用于晚期 PCa^[4]。铁死亡是一种铁离子依赖的、以脂质过氧化物累积为核心特征的程序性细胞死亡方式。与凋亡、坏死等经典细胞死亡方式不同, 铁死亡的发生依赖于铁稳态、脂质代谢及抗氧化系统等细胞代谢途径, 并受这些途径的精密调控。肿瘤细胞代谢异常活跃, 会产生大量活性氧 (ROS), 且对铁离子需求增加, 这使其对铁死亡的敏感性显著增强^[5-6]。本文系统阐述 AR 对铁死亡的转录调控作用, 总结并探讨近年来新发现的 AR-铁死亡轴相关分子机制, 评估天然产物靶向 AR-铁死亡轴的临床应用潜力, 并提出天然产物靶向 AR-铁死亡轴有望成为克服 PCa 耐药的新型治疗范式。

1 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖的独特细胞死亡方式, 其核心特征为脂质过氧化累积与抗氧化系统功能失

调。铁离子是驱动铁死亡发生的关键因素: 不稳定铁离子在细胞内蓄积后可触发芬顿反应, 产生的大量自由基易攻击膜磷脂中的不饱和脂肪酸, 导致细胞膜及线粒体膜脂质过氧化物异常堆积, 最终诱导铁死亡发生。细胞内铁离子的转运过程具有明确的调控路径: 主要由转铁蛋白及其受体转铁蛋白受体 1 (TFR1) 介导进入细胞, 内体中的 Fe^{3+} 首先被金属还原酶 (STEAP3) 还原为 Fe^{2+} ^[7], 随后经二价金属转运蛋白 1 (DMT1) 转运至胞质并发生氧化反应; 未被氧化的 Fe^{2+} 则通过细胞膜上的膜铁转运蛋白 (FPN1) 回流至循环系统。铁调素作为胞外关键铁调节蛋白, 可通过抑制 FPN1 的表达阻断铁离子向胞外转运, 导致胞内铁离子蓄积, 进而促进铁死亡发生^[8]。

脂质过氧化是铁死亡的标志性事件, 由多不饱和脂肪酸 (PUFA) 构成的膜磷脂 (PUFA-PL) 是脂质氧化的核心底物。长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 是 PUFA-PL 合成的关键酶, 可催化 PUFA 与辅酶 A 结合生成脂酰辅酶 A; 脂酰辅酶 A 进一步在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 催化下与溶血磷脂酰胆碱结合, 生成 PUFA-PL 并嵌入细胞膜磷脂层^[9]。与之相对, 参与磷脂合成的单不饱和脂肪酸 (MUFA) 具有抗氧化活性, 其形成的 MUFA-PL 占比升高可显著增强细胞对铁死亡的抗性^[10]。胆固醇作为细胞膜的主要组成成分, 参与调控膜流动性及铁死亡进程: 角鲨烯环氧化酶是胆固醇从头合成的关键调控酶, 可通过促进胆固醇合成、升高胞内胆固醇含量抑制铁死亡发生^[11]; 7-脱氢胆固醇作为胆固醇合成的中间代谢产物, 可在 7-脱氢胆固醇还原酶催化下转化为胆固醇, 已有研究证实其是铁死亡的内源性抑制因子^[12]。

抗氧化系统功能失调是铁死亡发生的重要助推因素。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 是经典的铁死亡抑制因子, 可将氧化磷脂还原为无毒的脂醇, 其活性严格依赖谷胱甘肽 (GSH)。溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 作为关键的谷氨酸转运蛋白, 可促进 GSH 从头合成, 进而间接增强 GPX4 活性。铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1) 是定位于细胞膜的

还原型辅酶Ⅱ依赖性氧化还原酶,其介导的抗氧化途径不依赖 GPX4^[13]: FSP1 可催化细胞膜上的氧化型辅酶 Q10(泛醌)转化为还原型辅酶 Q10(泛醇),而泛醇作为具有抗铁死亡活性的抗氧化剂,可直接清除氧化应激产生的 ROS。二氢乳清酸脱氢酶的功能与 FSP1 类似,其定位于线粒体内膜,可催化辅酶 Q10 转化为泛醇,直接中和线粒体产生的 ROS 以抑制铁死亡,且二氢乳清酸脱氢酶介导的抗氧化途径与 GPX4、FSP1 途径呈平行关系^[14]。

2 AR-铁死亡轴介导的 PCa 耐药机制

AR 作为促进 PCa 发生发展的关键转录因子,经配体激活后可转移至细胞核内参与转录调控。近年来,越来越多的研究证实,AR 与铁死亡之间存在潜在关联。例如,在 CRPC 的体内、外模型中,采用铁死亡诱导剂 erastin 处理后,AR 及其剪切变体 AR-V7 的表达水平显著下调^[15]。核因子 E2 相关因子 2(NRF2)是调控抗氧化防御系统的关键因子,可抑制 PCa 向 CRPC 的转化;而 NRF2 诱导剂能够通过促进 AR 及 AR-V7 的降解,增强恩杂鲁胺耐药性 PCa 对恩杂鲁胺的敏感性^[16]。上述研究结果表明,AR 与铁死亡之间存在相互调控关系。

2.1 AR 与铁代谢的串扰在铁稳态调控及铁死亡抑制中的作用

铁稳态失衡引发的铁离子蓄积是驱动铁死亡的关键因素。相较于 AR 缺陷前列腺癌细胞(如 DU145、PC3 细胞系),AR 阳性细胞对铁离子更敏感,AR 与铁代谢通路间的相互调控可影响铁死亡进程^[17]。转铁蛋白受体 1 可正向调控铁离子转运过程,促进铁离子进入细胞;而雄激素剥夺后,转铁蛋白受体 1 表达显著上调,进而导致细胞内 Fe^{2+} 水平及 ROS 水平升高^[18]。

近期研究发现,乳转铁蛋白(LTF)的表达受 AR 调控:AR 可通过破坏乳转铁蛋白增强子(LTFe)与异质核糖核蛋白 F 的相互作用,下调 LTF 的转录表达,从而抑制铁转运过程并阻碍铁死亡发生^[19]。此外,铁调素高表达与前列腺特异性抗原水平呈正相关,可上调肿瘤增殖及存活相关标志蛋白的表达,而 AR 可通过调控铁调素表达抑制铁死亡。研究表明,AR 可通过抑制骨形态发生蛋白-Sma 和 Mad 相关蛋白信号通路,下调肝脏铁调素基因表达^[20],进而稳定并上调 FPN1 水平^[21]。

值得注意的是,铁代谢相关蛋白亦可反向调控 AR 表达。细胞内亚铁离子可通过血红素分解产生,

血红素氧合酶-1(HO-1/HMOX1)是催化该过程的关键酶,其可通过调控信号转导和转录激活因子 3 抑制 AR 转录活性^[22]。核受体共激活因子 4 作为铁自噬相关蛋白,同时也是 AR 的重要共激活因子,可与 AR 直接结合并促进其转录表达^[23]。综上,AR 与铁代谢通路的串扰可减少细胞内不稳定铁离子的蓄积,从而抑制铁死亡进程。

2.2 AR 调控 PCa 脂代谢通路及其对铁死亡的影响

AR 作为代谢调控的关键转录因子,可通过增强 PCa 的脂质合成与脂肪酸氧化过程,推动癌细胞增殖。PUFA-PL 是铁死亡的重要底物,其不饱和双键易成为 ROS 的攻击靶点。ACSL4 介导的 PUFA 活化过程,能促进 PUFA 嵌入细胞膜,进而驱动铁死亡发生。

ALF 转录延伸因子 3(AFF3)是 AR 调控的核转录激活因子,AR 可抑制 AFF3 的转录活性。研究表明,AFF3 能够通过调控 ACSL4 的活性,升高 ROS 及丙二醛(MDA)水平,最终诱导铁死亡^[24]。此外,AR 与 ACSL4 存在直接互作关系,可通过结合 ACSL4 的启动子区域抑制其转录表达,减少脂质过氧化物的积累^[25]。

ACSL 家族的另一成员长链酯酰辅酶 A 合成酶 3(ACSL3)同样受 AR 转录调控,但 ACSL3 在催化 PUFA 活化方面的效能弱于 ACSL4。ACSL3 对饱和脂肪酸(SFA)和单不饱和脂肪酸(MUFA)具有更高亲和力,可促进 MUFA-PL 生成,从而抑制铁死亡^[25]。MUFA 及 MUFA-PL 的积累能够减少脂质过氧化反应及 ROS 产生,具备抗氧化活性。

膜结合 O-酰基转移酶域包含 2(MBOAT2)属于酰基转移酶,具有 LPCAT3 酶活性,可促进 MUFA 转化为溶血磷脂酰乙醇胺。近年研究发现,雄激素可调控 MBOAT2 的表达,AR 通过增强 MBOAT2 的转录活性,促进 MUFA 嵌入膜磷脂,进而抑制铁死亡发生^[26]。值得注意的是,MBOAT2 介导的抗铁死亡效应不依赖于 GPX4。

CircMBOAT2 是一类与脂质代谢相关的环状 RNA(circRNA),参与调控脂质从头合成过程。聚嘧啶束结合蛋白 1(PTBP1)为核糖体蛋白,CircMBOAT2 可通过与 PTBP1 直接结合稳定其表达,进而间接调控脂肪酸合酶(FASN)的表达,促进脂肪酸合成及 MUFA 生成^[27]。

脂肪酸氧化过程在 PCa 中异常活跃,近期研究发现中链脂肪酸氧化可抑制铁死亡发生。酰基辅酶

A 合成酶中链家族成员 1 (ACSM1) 和成员 3 (ACSM3) 是负责中链脂肪酸活化的脂酰酶, AR 通过上调 ACSM1/3 的表达, 促进中链脂肪酸的 β -氧化, 从而抑制铁死亡^[28]。

胆固醇是雄激素合成的重要前体, 胆固醇合成可促进 AR 激活并增强其转录活性, 进一步负向调控铁死亡, 推动 PCa 进展及耐药发生。固醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 是胆固醇合成的关键调节因子, 抑制 SREBP 表达可阻断雄激素生成及 AR 信号传导^[29]。综上, AR 与脂代谢之间的相互作用可通过减少脂质过氧化底物积累, 阻碍铁死亡发生。

2.3 抗氧化系统调控铁死亡的作用机制

抗氧化系统的功能缺失是驱动细胞铁死亡发生的关键因素。SLC7A11-GPX4 通路是目前公认的经典抗氧化轴, AR 可通过上调该通路的表达水平, 进而发挥抑制铁死亡的作用。Sp1 转录因子 (SP1) 隶属于 Sp/KLF 家族, 参与调控细胞死亡进程。研究发现, AR 可与 SP1 相结合形成复合物, 促使 GPX4 从 SP1 上解离, 进而提升 GPX4 的转录表达水平, 最终减少细胞内脂质过氧化物的蓄积^[30]。

值得注意的是, 在非 PCa 相关疾病中, AR 则可能通过抑制 GPX4 的活性, 进而诱导铁死亡的发生。在一项针对良性前列腺增生的研究中发现, AR 功能缺陷可促使巨噬细胞释放白细胞细胞介素 (IL) -1 β , 进而促进长链非编码 RNA (lncRNA)

牛磺酸上调基因 1 (TUG1) 的转录表达。TUG1 表达水平的升高可通过与微小 RNA-188-3p (miR-188-3p) 竞争性结合, 减弱 miR-188-3p 对 GPX4 的靶向抑制作用, 最终实现对铁死亡的抑制^[31]。

SLC7A11 是细胞内谷氨酸的重要转运蛋白, 其表达水平与 GSH 的合成密切相关, 并可进一步增强 GPX4 的活性。NEDD4 样 E3 泛素蛋白连接酶是一类重要的 E3 泛素连接酶, AR 可通过诱导 NEDD4 样 E3 泛素蛋白连接酶的表达, 进而上调 SLC7A11 的水平, 增强谷氨酸转运能力与 GPX4 酶活性, 发挥抑制铁死亡的效应^[32]。

在 CRPC 中, 全长雄激素受体 (AR-FL) 与 AR-V7 均可直接结合于 SLC7A11 的启动子区域, 发挥抗铁死亡作用。尤为值得关注的是, AR-V7 与 SLC7A11 启动子的亲和力显著高于 AR-FL^[33]。

FSP1 是一类能够催化泛醌生成泛醇的氧化还原酶, 其介导的抗氧化通路与 GPX4 通路相互独立。AR 亦可通过调控 FSP1 的表达, 减少细胞内 ROS 的蓄积, 从而阻断铁死亡的发生进程^[34]。上述研究结果表明, AR 主要通过增强细胞抗氧化活性, 实现对铁死亡的抑制作用。

AR 通过转录调控铁死亡作用机制总结见图 1。

3 靶向 AR-铁死亡的自然产物

靶向 AR-铁死亡信号轴治疗 PCa 具有较高的应用潜力, 然而化学药的耐药性问题, 仍是制约其临床疗效的主要瓶颈。近年来, 诸多研究相继发掘出

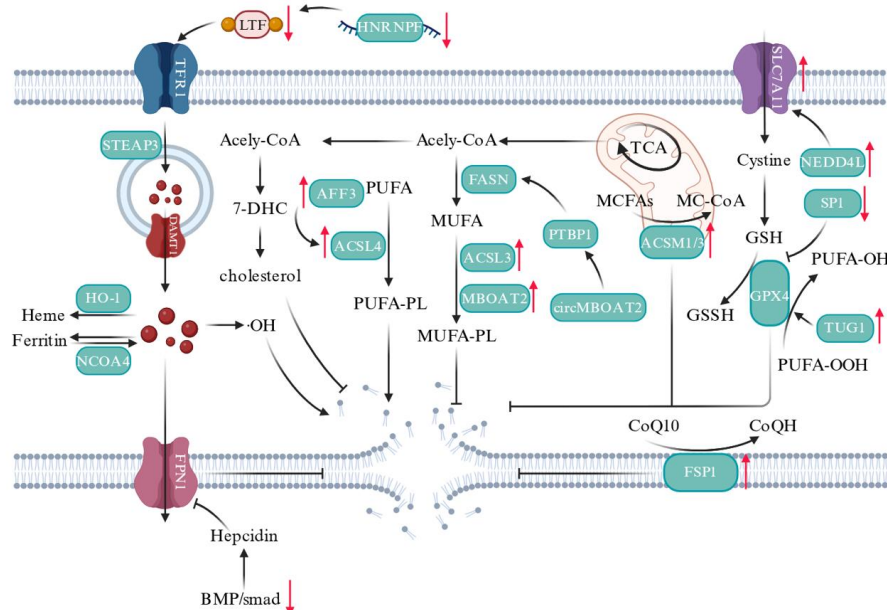


图 1 AR 通过转录调控铁死亡的机制

Fig. 1 AR regulates mechanism of ferroptosis through transcriptional regulation

可用于治疗难治性前列腺癌的天然产物,并阐明了其潜在分子机制。根据作用靶点的差异,这类天然产物可划分为 3 大类别,即直接靶向 AR-铁死亡轴、靶向 PCa AR 信号通路以及靶向 PCa 细胞铁死亡过程。

3.1 直接靶向 AR-铁死亡轴的天然产物

Sinularin 是一种分离自海洋珊瑚的天然活性产物。研究证实,该化合物可通过抑制 AR 表达及其下游信号传导,发挥抑制前列腺癌细胞增殖与迁移的作用。除此之外,Sinularin 还能显著下调 Nrf2 和 GPX4 的表达水平,削弱细胞的抗氧化能力,进而促进铁死亡发生^[35]。不过,该研究并未进一步探究 Sinularin 是否能够调控 AR 与 Nrf2/GPX4 之间的信号串扰。已有研究表明,AR 可通过直接抑制 GPX4 表达诱导铁死亡,这也提示 Sinularin 或许是通过调控 AR 信号通路,进而抑制 GPX4 表达,最终实现对铁死亡的调控。

Rhytidone C 是海绵共附生真菌 *Rhytidhysterium* sp. SCSIO 41423 的次级代谢产物。研究发现^[36],该化合物可通过调控 AR-MBOAT2 信号轴抑制前列腺癌进展,且 22Rv1 细胞异种移植斑马鱼模型的实验结果也验证了其抗前列腺癌活性。具体而言,分子对接、免疫荧光等实验结果显示,Rhytidone C 与 AR 具有较强的结合亲和力,能够显著降低 AR 的蛋白表达水平,并抑制其核转位能力。进一步研究表明,Rhytidone C 处理 22Rv1 前列腺癌细胞后,AR 下游靶基因的 mRNA 及蛋白表达水平均显著下调,其中包括铁死亡抑制因子 MBOAT2;同时,透射电镜观察到细胞线粒体出现皱缩、线粒体嵴消失等铁死亡的典型形态学特征。

3.2 靶向 AR 信号通路的天然产物

阿曲酸是一种分离自非洲 *Pygeum africanum* 树皮的天然产物。研究表明^[37],阿曲酸可通过 3 方面抑制 AR 活性:①与 AR 竞争性结合,阻断 AR 的配体依赖性激活;②抑制 AR 核易位;③抑制 AR 与雄激素反应元件(ARE)的结合,降低 AR 转录活性及促血管生成因子血管生成素 2(ANGPT2)的转录表达。除阿曲酸外,其他多种天然产物也可通过靶向 AR 激活的不同环节下调 AR 表达,进而抑制 PCa 进展。例如,源自万寿菊的 α -Terthienyl 可通过抑制双氢睾酮(DHT)与 AR 结合并阻断其核易位,抑制 AR 阳性 PCa 细胞(LNCaP、22Rv1)的增殖;在 LNCaP 细胞异种移植小鼠模

型中, α -Terthienyl 干预可显著降低肿瘤体积及质量^[38]。Jiang 等^[39]的研究证实,源自传统中药的黄芩素可通过调控 AR 启动子-698~-412 bp 区域的活性,降低 AR 转录水平,从而抑制 PCa 进展。Mitani 等^[40]则发现,白藜芦醇可通过下调 HIF-1 α 的表达,阻断 AR 辅助活化因子 β -catenin 的核积累及 AR 转录激活过程,最终实现 AR 表达下调与 PCa 抑制的双重效应。

α -山竹素是从山竹中分离得到的黄酮类化合物。研究证实^[41],该化合物可促进 AR-FL 及 AR-V7 的降解,对 CRPC 进展具有显著抑制作用。具体机制为: α -山竹素处理可上调内质网伴侣蛋白免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)的表达,同时促进 Bip 与 AR-FL、AR-V7 的相互结合,进而诱导二者发生泛素化修饰并加速降解。

盐酸千金藤碱为千金藤碱的成盐衍生物,是源自传统中药头花千金藤中的生物碱类成分。研究证实^[42],盐酸千金藤碱对 AR 阳性 PCa 细胞(LNCaP、22Rv1)具有较强毒性,其机制为通过增强 E3 泛素连接酶 MDM2 的活性,促进 AR 及 AR-V7 降解。此外,该研究还发现,G 蛋白偶联雌激素受体 30(GPR30)作为盐酸千金藤碱的另一作用靶点,同样可介导 AR 降解。研究者通过构建 22Rv1 细胞异种移植小鼠模型,进一步验证了盐酸千金藤碱对 AR 及 AR-V7 的抑制效应。该研究明确了天然产物可通过多靶点调控 AR 降解以抑制 PCa 进展的药理特性。

羽扇豆醇属于三萜类化合物,具备 AR 抑制活性,可增强癌细胞对恩杂鲁胺的敏感性,具体表现为促进癌细胞凋亡、抑制细胞增殖^[43]。此外,天然产物在体内的代谢转化特性,为其实现 AR 靶向作用提供了更多可能性。蒿素 C 是源自于巴西绿蜂胶的酚类化合物。在构建的 AR 抑制剂阿帕鲁胺耐药细胞系 22Rv1/APA 中,蒿素 C 通过阻碍 AR 与其配体 DHT 结合,极大抑制 AR 激活^[44]。这一作用增强了 PCa 对阿达帕胺的敏感性,凸显其在克服 PCa 耐药中的优势。

人参皂苷化合物 K 是人参皂苷在体内的代谢转化产物,属于源自传统中药人参的四环三萜类化合物。Jiang 等^[45]研究发现,人参皂苷化合物 K 处理可使 LNCaP 及 22Rv1 细胞中 AR 与 AR-V7 的表达水平显著下调,从而抑制癌细胞生长。具体机制为:人参皂苷化合物 K 可降低 AR 启动子活性,而

非通过增强 AR 蛋白修饰实现调控；同时，AR-V7 及其靶基因 *UBE2C*、*EDN2* 的转录水平也显著降低。该研究证实，天然产物的体内代谢产物在 PCa 耐药治疗中具有较高的应用潜力。

3.3 靶向铁死亡的自然产物

槲皮素属于黄酮醇类化合物，广泛存在于槐米、银杏叶等植物中。王君君等^[46]研究发现，采用槲皮素处理 LNCaP 细胞后，细胞增殖受到显著抑制，同时 MDA 水平升高，SLC7A11 与 GPX4 的表达下调，提示槲皮素可能通过诱导铁死亡降低细胞活力，进而抑制 PCa 进展。在 Hu 等^[47]的研究中，同样证明了源自于山楂的山楂酸的铁死亡诱导作用。山楂酸处理 RM-1 细胞后，受损线粒体增加、GPX4 蛋白表达及 *SLC7A11* 的基因表达水平降低，表明山楂酸通过诱导铁死亡抑制 PCa 进展。

小檗碱是来源于黄连根茎的生物碱，既往研究证实其可通过诱导铁死亡抑制多种疾病进展，包括动脉粥样硬化、糖尿病肾病及 PCa 等。穆克飞等^[48]研究表明，小檗碱可通过升高 ROS 水平及 Fe²⁺ 含量诱导 PCa 细胞铁死亡。具体机制为：小檗碱处理 PCa 细胞 DU145、PC3 后，SLC7A11 的基因及蛋白表达水平显著下调；而过表达 SLC7A11 可部分逆转小檗碱诱导的 ROS 升高及 GSH 耗竭。该研究在体外明确了小檗碱通过诱导铁死亡发挥抗肿瘤作用的分子机制。

吴茱萸胺是源自于吴茱萸的生物碱类化合物。Li 等^[49]研究发现，吴茱萸胺通过降低 GPX4 表达诱导 PCa 细胞铁死亡。具体机制为：吴茱萸胺处理 PCa 细胞后，ROS 水平升高，导致 SLC7A11 与 GPX4 的蛋白表达水平下降；同时，吴茱萸胺降低 E3 泛素连接酶 TRIM26 表达，导致 GPX4 稳定性下降，进而增强脂质过氧化水平和诱导铁死

亡。DU145 细胞异种移植小鼠模型中也同样发现 TRIM26、GPX4、SLC7A11 的蛋白水平降低。该研究凸显天然产物多靶点诱导铁死亡抑制癌症进展的药物特性。

汉黄芩苷是来源于中药黄芩的黄酮类化合物。既往研究显示，黄酮类天然产物可通过抑制抗氧化酶活性、削弱细胞抗氧化能力，从而诱导铁死亡并抑制疾病进展，例如毛蕊异黄酮可通过抑制 Nrf2 通路诱导人甲状腺癌细胞铁死亡^[50]。张丽君等^[51]研究发现，汉黄芩苷也可通过调控 Nrf2 抑制 PCa 进展，具体机制为：在 PCa 细胞 PC3 中，汉黄芩苷通过抑制糖原合成酶激酶-3β 的磷酸化，下调磷酸化 GSK-3β 及 Nrf2 的蛋白表达水平，最终诱导铁死亡。

氯化血根碱是苯并苯葱啉生物碱类天然产物，可通过调控铁稳态诱导铁死亡。氯化血根碱处理后，HO-1 介导的血红素分解过程增强，导致游离亚铁离子蓄积。研究证实^[52]，氯化血根碱可通过促进 ROS 生成抑制泛素特异性肽酶 47（USP47）表达，导致与 *HO-1* 启动子结合的 BTB 域和 CNC 同系物 1（BACH1）蛋白稳定性降低，进而增强 HO-1 的转录活性，最终促进血红素分解及铁蓄积，诱导铁死亡发生。

川楝素是来源于 *Melia toosendan* 树皮的四环三萜类化合物。Shen 等^[53]研究发现，川楝素处理 DU145、LNCaP 细胞后，Fe²⁺、MDA、脂质 ROS 水平显著增加，提示川楝素可以诱导 PCa 细胞铁死亡。具体机制为：川楝素降低泛素特异性蛋白酶 39（USP39）表达，抑制 USP39 的去泛素化活性并降低 polo 样激酶 1（PLK1）稳定性，促进铁死亡的发生。

靶向 AR-铁死亡的自然产物及机制总结见表 1。

表 1 靶向 AR-铁死亡的自然产物
Table 1 Natural products targeting AR-ferroptosis

成分	来源	模型	剂量	靶点	机制
Sinularin ^[35]	软珊瑚	体外：PC3、DU145、LNCaP 细胞	细胞：0.01、0.10、1.00、10.00 μmol·L ⁻¹	AR；NRF2、GPX4	GSH↓、ROS↑、铁死亡↑
Rhytidone C ^[36]	海绵共附生真菌	体内：22RV1 异种移植斑马鱼模型；体外：PC-3、DU145、22Rv1、LNCaP、RWPE-1 细胞	斑马鱼：2.5、5、10、20 μmol·L ⁻¹ ；细胞：20 μmol·L ⁻¹	AR-MBOAT2	AR↓、MBOAT2↓、铁死亡↑
白藜芦醇 ^[40]	葡萄	体内：LNCaP 细胞异种移植模型	小鼠：4 g·kg ⁻¹	HIF1α-β-catenin-AR	HIF1α↓、β-catenin↓、AR↓

表 1 (续)

成分	来源	模型	剂量	靶点	机制
α -Terthienyl ^[38]	万寿菊	体内: LNCaP 细胞异种移植模型; 体外: 10% 木炭剥离 FBS 培养 LNCaP 和 22Rv1 细胞	小鼠: 20 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 20、40、80 μ mol·L ⁻¹	AR-Akt	AR↓、Akt↓、肿瘤生长↓
黄芩素 ^[39]	黄芩	体外: 葡聚糖-木炭剥离胎牛血清培养 LNCaP 细胞	细胞: 5 μ g·mL ⁻¹	AR-mTOR; HMMR	AR↓、mTOR↓; HMMR↓
阿曲酸 ^[37]	<i>Pygeum africanum</i> 树皮	体内: C4-2 细胞异种移植模型; 体外: 原代人脐静脉内皮细胞、LNCaP、C4-2 和 PC3 细胞	小鼠: 100 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 100 μ mol·L ⁻¹	AR-ANGPT2	AR↓、ANGPT2↓
α -山竹素 ^[41]	山竹	体内: 22Rv1 细胞异种移植模型; 体外: LNCaP、PC-3、22Rv1、VCaP 细胞	小鼠: 50 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 10、20 μ mol·L ⁻¹	Bip-AR、AR-V7	AR↓、AR-V7↓
人参皂苷化合物 K ^[45]	人参根中原帕那沙二醇人参皂苷	体内: 22Rv1 细胞异种移植模型; 体外: LNCaP、PC-3 和 22Rv1 细胞	小鼠: 10 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 5、10 μ mol·L ⁻¹	AR; Capase-3、PARP	AR↓、Caspase-3↓、PARP↓; 凋亡↑
羽扇豆醇 ^[43]	羽扇豆、无花果树	体内: PTEN-CaP8 细胞异种移植模型; 体外: CSC、PTEN-CaP8 和 PC3 细胞	小鼠: 40 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 20、40 μ mol·L ⁻¹	AR; MYC	AR↓、MYC↓; 凋亡↑
蒿素 C ^[44]	巴西绿蜂胶	体外: 阿帕鲁胺处理 22Rv1 建立耐药细胞 22Rv1、APA 细胞	细胞: 50 μ mol·L ⁻¹	AR-mTOR-p21; AR-mTOR-Bax、Bcl-2	AR↓、p21↓; Bax、Bcl-2↑、凋亡↑
盐酸千金藤碱 ^[42]	头花千金藤	体内: 22Rv1 细胞异种移植模型; 体外: LNCaP、DU145、PC-3 和 22Rv1 细胞	小鼠: 10、20 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 10、15 μ mol·L ⁻¹	MDM2-AR、AR-V7; GPR30-AR、AR-V7	MDM2↑、GPR30↑、AR↓、AR-V7↓
氯化血根碱 ^[52]	<i>Sanguinaria Canadensis</i>	体内: DU145 异种移植模型; 体外: LNCaP、VCaP、22RV1、PC3 和 DU145 细胞	小鼠: 2.5、5.0 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 0.5、1.0 μ mol·L ⁻¹	ROS、USP47、BACH1、HMOX1; ROS-SLC7A11-GPX4	Fe ²⁺ ↑、GSH↓、MDA↑、铁死亡↑
吴茱萸胺 ^[49]	吴茱萸	体内: DU145 异种移植模型; 体外: LNCaP、22RV1、VCaP、PC3 和 DU145 细胞	小鼠: 10、20 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 0.5、1.0 μ mol·L ⁻¹	TRIM26-GPX4; ROS-SLC7A11、GPX4	ROS↑、GSH↓、MDA↑、铁死亡↑
槲皮素 ^[46]	槐米、银杏叶	体外: LNCaP 细胞	细胞: 10、40 μ mol·L ⁻¹	SLC7A11, GPX4	MDA↑
小檗碱 ^[48]	黄连	体外: DU145、PC-3 细胞	细胞: 20 μ mol·L ⁻¹	SLC7A11, GPX4	Fe ²⁺ ↑、ROS↑、GSH↑、铁死亡↑
汉黄芩苷 ^[51]	黄芩	体外: PC-3 细胞	细胞: 50、100、150 μ mol·L ⁻¹	GSK3 β 、Nrf2	Fe ²⁺ ↑、ROS↑、GSH↑、MDA↑、铁死亡↑
山楂酸 ^[47]	山楂、石榴、薄荷	体内: RM-1 细胞异种移植模型; 体外: LNCaP 和 RM-1 细胞	小鼠: 50 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 10、20、40 μ mol·L ⁻¹	SLC7A11、GPX4	GSH↓、MDA↑、铁死亡↑

表 1 (续)

成分	来源	模型	剂量	靶点	机制
川楝素 ^[53]	<i>Melia toosendan</i> 树皮	体内: DU145 异种移植模型; 体外: DU145 和 LNCaP 细胞	小鼠: 0.2 mg·kg ⁻¹ ; 细胞: 20 nmol·L ⁻¹	USP39、PLK1	Fe ²⁺ ↑、ROS↑、MDA↑、铁死亡↑

Akt-蛋白激酶 B; mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; HMMR-透明质酸介导的运动受体; Caspase-3-半胱天冬酶 3; PARP-聚 ADP 核糖聚合酶; MYC-骨髓细胞瘤癌基因; p21-细胞周期依赖性激酶抑制剂 1A; Bax-BCL2 相关 X 蛋白; Bcl-2-B 细胞白血病/淋巴瘤 2; ↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。

Akt-protein kinase B; mTOR-mammalian target of rapamycin; HMMR-hyaluronan mediated motility receptor; Caspase-3-Caspase-3; PARP-poly-ADP ribose polymerase; MYC-myelocytomatosis oncogene gene; p21-cyclin-dependent kinase inhibitor 1A; Bax-BCL2 associated X apoptosis regulator; Bcl-2-B cell leukemia/lymphoma 2; ↑-upregulation/activation; ↓-downregulation/inhibition.

4 天然产物抵抗 PCa 耐药临床转化挑战与对策

尽管近年来 AR 调控铁死亡的分子机制研究持续深入, 但天然产物的临床转化仍面临严峻挑战。天然产物凭借多靶点调控、低毒性的独特优势, 在靶向 AR-铁死亡轴逆转 PCa 耐药方面展现出良好的治疗潜力, 但其从基础研究向临床应用的转化却遭遇核心瓶颈。当前相关研究仍局限于“现象描述多于机制解析”“基础活性验证先于临床应用探索”的阶段, 机制阐释的模糊性与临床转化的阻滞性, 已成为制约天然产物攻克 PCa 耐药难题的核心症结。

首先是机制阐释的模糊性问题。现有研究大多证实天然产物可同时作用于 AR 信号通路 与铁死亡通路, 却未能厘清二者之间的因果调控关系。以 Simularin 为例, 该化合物可同时抑制 AR 表达并下调 NRF2、GPX4 的表达水平, 相关研究仅观察到“AR 表达受抑—NRF2/GPX4 表达下调-铁死亡效应增强”的线性关联现象, 却未能解答核心科学问题: 软珊瑚素是否通过调控 AR 表达, 进而下调 GPX4 或 NRF2 的表达水平以发挥促铁死亡作用^[35]。此类关键实验数据的缺失, 使得 AR 与铁死亡通路之间的调控机制长期处于模糊不清的状态。

为突破这一瓶颈, 未来研究需引入基因编辑与功能干预实验, 借助 CRISPR-Cas9 技术敲除 AR 基因, 或过表达 AR 野生型及突变体, 明确 AR 与铁死亡通路的上下游调控关系, 界定 AR 调控铁死亡相关蛋白的具体功能结构域。这一策略不仅能够阐明 AR-铁死亡通路的调控机制, 更能为天然产物的精准靶向研发提供潜在候选靶点。

天然产物靶向 AR-铁死亡轴的临床转化进程缓慢, 核心障碍集中于成分异质性、药动学缺陷及临床前研究体系局限性 3 个方面, 这些问题共同导致多数天然产物难以通过临床伦理审批, 或在早期临床试验中失败。成分异质性致疗效稳定性难以保障,

现有研究中, 多数天然产物以粗提物形式开展实验 (如包含延胡索和白芍药的 YB60^[54]、富含花青素的紫米提取物^[55]等), 其发挥活性的核心单体成分及作用比例尚未明确, 不同产地、提取工艺及储存条件可导致提取物中活性成分含量差异显著, 无法满足临床“剂量可控、疗效可重复”的基本要求, 即便部分研究聚焦于单体化合物 (如 α-山竹素^[41]、人参皂苷化合物 K^[45]), 其体内代谢转化规律仍不清晰, 易出现“体外活性强、体内疗效弱”的现象; 药动学特性不佳同样限制临床应用, 多数天然产物 (如槲皮素^[46]) 存在水溶性差、生物利用度低、代谢速度快等问题, 需通过高剂量给药方可达到有效治疗浓度, 以白藜芦醇为例, 其异种移植小鼠模型实验采用 4 g·kg⁻¹ 的高剂量, 按小鼠与人体剂量换算, 60 kg 成人单次给药约需 19 g, 如此高剂量不仅大幅增加制剂难度, 还可能引发脱靶效应及不良反应^[40], 此外, 天然产物的组织靶向性不足, 难以在前列腺肿瘤组织中有效富集, 进一步削弱了其抗耐药疗效; 临床前研究体系与临床场景的脱节则是另一重要障碍, 现有研究多采用经典前列腺癌细胞系 (如 LNCaP、DU145) 或常规异种移植模型, 这类模型难以模拟临床 CRPC 的异质性及耐药特征 (如 AR 扩增、AR-V7 表达、代谢重编程), 同时, 多数研究仅关注单一终点指标 (如肿瘤体积、铁死亡标志物变化), 缺乏对长期疗效、耐药复发及安全性的系统评估, 导致临床转化成功率偏低。针对上述核心障碍, 需从成分优化、剂型创新及研究体系升级 3 个维度实现突破, 可借助时空药物代谢组学技术^[56]鉴定天然产物中的核心活性单体, 通过结构修饰增强其稳定性、水溶性及靶向性, 例如 ALZ003 通过对姜黄素的结构改造^[57], 有效克服了姜黄素体内快速消除的弊端; 也可开发纳米载体、脂质体、聚合物胶束等新型制剂技术, 提高天然产物的生物利用度

及肿瘤组织靶向富集能力,如通过构建肿瘤微环境响应纳米载体实现皂草素的靶向递送,可增加其在肿瘤部位的富集量并提升抗乳腺癌药效^[58],聚合物胶束作为新型纳米载体,能降低免疫系统的识别与清除,有效增溶难溶性药物,其负载的二甲基姜黄素不仅增强了缓释效果,还提升了前列腺癌细胞 22Rv1 对药物的摄取能力,进而强化抗肿瘤疗效^[59];还可构建患者来源异种移植模型、基因工程小鼠模型或类器官模型,精准模拟临床 CRPC 的耐药表型,开展长期疗效及安全性评估,为临床剂量设定及给药方案优化提供可靠依据,例如将患者来源的 PCa 组织碎片接种至免疫缺陷小鼠(如 NCG 小鼠)皮下,可更准确地评估藤黄酸的抗肿瘤药效及作用机制,具有更强的临床代表性^[60],3D 类器官模型可在体外维持亲代肿瘤的组织学特性并实现自我更新,兼具强临床相关性和高通量优势,结合多组学技术可深入探究隐丹参酮的抗膀胱癌药效并挖掘潜在靶点^[61]。

5 结语与展望

AR 与铁死亡的交互调控在 PCa 进展中发挥关键作用,靶向 AR-铁死亡轴有望成为攻克 PCa 耐药的新型临床治疗策略。本文明确,AR 可通过多维度转录调控网络调控铁死亡进程:在铁稳态调控中,AR 通过抑制 Fe^{2+} 内流(LTFE-LTF 通路)与促进 Fe^{2+} 外排(BMP/Smad 通路),减少胞内不稳定铁池积累;在脂代谢层面,AR 通过调控 *ACSL4*、*MBOAT2* 的转录活性,平衡脂质过氧化底物(多不饱和脂肪酸磷脂,PUFA-PL)与抗氧化脂质(单不饱和脂肪酸磷脂,MUFA-PL)的比例;在抗氧化防御系统中,AR 不仅可直接结合 *SLC7A11* 启动子以增强 *SLC7A11*-GPX4 轴的抗氧化活性,还能调控 FSP1 介导的非 GPX4 依赖性抗氧化通路。最终,AR 构建起“AR-铁死亡-耐药”的调控环路,为靶向干预提供了明确的机制基础。

本研究总结的 3 类天然产物展现出靶向 AR-铁死亡轴的独特优势:第一类为直接靶向该轴的化合物,可实现 AR 信号通路铁死亡的协同调控;第二类为 AR 靶向型化合物,为克服 AR 变异介导的耐药提供了潜在候选分子;第三类为铁死亡靶向型化合物,可从铁死亡执行环节突破耐药屏障。这些天然产物具备的“多靶点、低毒性”特性,为 PCa 耐药治疗提供了区别于化学药物的全新治疗范式。然而,当前天然产物靶向 AR-铁死亡轴的研究仍面

临亟待突破的瓶颈,主要包括机制探究深度不足、临床转化难度较大。未来需联合基因编辑、时空代谢组学等前沿技术,明确 AR 与铁死亡关键分子(GPX4、ACSL4)的上下游调控关系及核心作用结构域,实现核心成分的精准量化与给药剂量的优化。

综上,AR-铁死亡轴的发现为 PCa 耐药机制研究提供了全新视角,而天然产物对该轴的靶向潜力则为抗 PCa 药物研发开辟了新方向。后续通过机制研究的精细化、成分研发的精准化及转化研究的系统化推进,有望为晚期 PCa 患者提供安全有效的新型治疗方案,为破解 PCa 耐药难题提供关键支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Kratzer T B, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2026 [J]. CA A Cancer J Clin, 2026, 76(1): e70043.
- [2] Tsao C K, Oh W K. Urological cancer: Enzalutamide in metastatic CRPC-old dog, new tricks [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(11): 613-614.
- [3] Schweizer M T, Yu E Y. Persistent androgen receptor addiction in castration-resistant prostate cancer [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 128.
- [4] Ghoochani A, Hsu E C, Aslan M, et al. Ferroptosis inducers are a novel therapeutic approach for advanced prostate cancer [J]. Cancer Res, 2021, 81(6): 1583-1594.
- [5] Wang M D, Xing R, Wang L Q, et al. Mechanisms underlying prostate cancer sensitivity to reactive oxygen species: Overcoming radiotherapy resistance and recent clinical advances [J]. Cancer Biol Med, 2025, 22(7): 747-761.
- [6] 代国年, 孙凯瑞, 周雅馨, 等. 基于铁死亡的青蒿素衍生物多靶点治疗研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(17): 6389-6403.
- [7] Dai G N, Sun K R, Zhou Y X, et al. Ferroptosis-driven targeted therapy of artemisinin derivatives across multiple diseases [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(17): 6389-6403.
- [8] Zhou L, Jiang J W, Huang Z, et al. Hypoxia-induced lncRNA STEAP3-AS1 activates Wnt/ β -catenin signaling to promote colorectal cancer progression by preventing m(6)A-mediated degradation of STEAP3 mRNA [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 168.
- [8] Liu H C, Chen S Y, Lin Y, et al. Ferrous ion alleviates lipid deposition and inflammatory responses caused by a high cottonseed meal diet by modulating hepatic iron transport

- homeostasis and controlling ferroptosis in juvenile *Ctenopharyngodon idellus* [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(11): 1968.
- [9] Jiang X J, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [10] Yuan Y M, Xu J T, Jiang Q X, et al. Ficolin 3 promotes ferroptosis in HCC by downregulating IR/SREBP axis-mediated MUFA synthesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 133.
- [11] Mao X Y, Wang L Z, Chen Z A, et al. SCD1 promotes the stemness of gastric cancer stem cells by inhibiting ferroptosis through the SQLE/cholesterol/mTOR signalling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 275(Pt 2): 133698.
- [12] Freitas F P, Alborzinia H, Dos Santos A F, et al. 7-dehydrocholesterol is an endogenous suppressor of ferroptosis [J]. *Nature*, 2024, 626(7998): 401-410.
- [13] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [14] Mao C, Liu X G, Zhang Y L, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [15] Yang Y R, Liu T Y, Hu C, et al. Ferroptosis inducer erastin downregulates androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4). DOI:10.3892/or.2021.7976.
- [16] Mondal D, Narwani D, Notta S, et al. Oxidative stress and redox signaling in CRPC progression: Therapeutic potential of clinically-tested Nrf2-activators [J]. *Cancer Drug Resist*, 2021, 4(1): 96-124.
- [17] Bordini J, Morisi F, Elia A R, et al. Iron induces cell death and strengthens the efficacy of antiandrogen therapy in prostate cancer models [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(23): 6387-6398.
- [18] Shi H X, Zhao X, Yang H F, et al. Low androgen levels induce ferroptosis of rat penile cavernous endothelial cells [J]. *Sex Med*, 2023, 11(4): qfad043.
- [19] Ma S, Wang Z X, Xiong Z Z, et al. Enhancer transcription profiling reveals an enhancer RNA-driven ferroptosis and new therapeutic opportunities in prostate cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 87.
- [20] Guo W, Bachman E, Li M, et al. Testosterone administration inhibits hepcidin transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(2): 280-291.
- [21] Zhao Y S, Zhao J N, Ma H Y, et al. High hepcidin levels promote abnormal iron metabolism and ferroptosis in chronic atrophic gastritis [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2338.
- [22] Elguero B, Gueron G, Giudice J, et al. Unveiling the association of STAT3 and HO-1 in prostate cancer: Role beyond heme degradation [J]. *Neoplasia*, 2012, 14(11): 1043-1056.
- [23] Hu Y C, Yeh S, Yeh S D, et al. Functional domain and motif analyses of androgen receptor coregulator ARA70 and its differential expression in prostate cancer [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(32): 33438-33446.
- [24] Fan A Y, Li Y P, Zhang Y Y, et al. Loss of AR-regulated AFB3 contributes to prostate cancer progression and reduces ferroptosis sensitivity by downregulating ACSL4 based on single-cell sequencing analysis [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9/10): 1679-1695.
- [25] Ma Y J, Zhang X H, Alsaidan O A, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4-mediated fatty acid metabolism sustains androgen receptor pathway-independent prostate cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(1): 124-135.
- [26] Liang D G, Feng Y, Zandkarimi F, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones [J]. *Cell*, 2023, 186(13): 2748-2764.e22.
- [27] Yu X P, Tong H J, Chen J L, et al. CircRNA MBOAT2 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression and lipid metabolism reprogramming by stabilizing PTBP1 to facilitate FASN mRNA cytoplasmic export [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 20.
- [28] Shrestha R K, Nassar Z D, Hanson A R, et al. ACSM1 and ACSM3 regulate fatty acid metabolism to support prostate cancer growth and constrain ferroptosis [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(14): 2313-2332.
- [29] Li X Y, Chen Y T, Hu P Z, et al. Fatostatin displays high antitumor activity in prostate cancer by blocking SREBP-regulated metabolic pathways and androgen receptor signaling [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(4): 855-866.
- [30] Zhang Z Q, Xie T L, Zhang S, et al. Second generation androgen receptor antagonist, TQB3720 abrogates prostate cancer growth via AR/GPX4 axis activated ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1110146.
- [31] Zhan M, Xu H, Yu G P, et al. Androgen receptor deficiency-induced TUG1 in suppressing ferroptosis to promote benign prostatic hyperplasia through the miR-188-3p/GPX4 signal pathway [J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103298.
- [32] Tang M, Xue L T, Wang B, et al. SLC7A11 upregulation via AR and NEDD4L ubiquitination contributes to

- ferroptosis inhibition and enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 591.
- [33] Sun R, Yan B Y, Li H, et al. Androgen receptor variants confer castration resistance in prostate cancer by counteracting antiandrogen-induced ferroptosis [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(19): 3192-3204.
- [34] Guan J S, Jia J, Huang Z X, et al. Cepharanthine hydrochloride: A novel ferroptosis-inducing agent for prostate cancer treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1536375.
- [35] Wu Z P, Su M Q, Chen H W, et al. Sinularin exerts anti-cancer effects by inducing oxidative stress-mediated ferroptosis, apoptosis, and autophagy in prostate cancer cells [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(12): 1457-1468.
- [36] 聂铭一. 海洋天然产物 Rhytidone C 抗 PCa 作用评价及分子机制研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2025.
- Nie M Y. Evaluation and molecular mechanism study of anti PCa effect of marine natural product Rhytidone C [D]. Nanning: Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2025.
- [37] Ehsani M, Bartsch S, Rasa S M M, et al. The natural compound atraric acid suppresses androgen-regulated neo-angiogenesis of castration-resistant prostate cancer through angiopoietin 2 [J]. *Oncogene*, 2022, 41(23): 3263-3277.
- [38] Gan X, Huang H L, Wen J, et al. α -Terthienyl induces prostate cancer cell death through inhibiting androgen receptor expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113266.
- [39] Jiang M Y, Poudel S, Song K. Androgen receptor and hyaluronan-mediated motility receptor as new molecular targets of baicalein: New molecular mechanisms for its anticancer properties [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(8): 679-693.
- [40] Mitani T, Harada N, Tanimori S, et al. Resveratrol inhibits hypoxia-inducible factor-1 α -mediated androgen receptor signaling and represses tumor progression in castration-resistant prostate cancer [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2014, 60(4): 276-282.
- [41] Nauman M C, Won J H, Petiwala S M, et al. α -mangostin promotes *in vitro* and *in vivo* degradation of androgen receptor and AR-V7 splice variant in prostate cancer cells [J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 2118.
- [42] 黄泽秀. 盐酸千金藤碱在前列腺癌中的药理机制 [D]. 暨南大学, 2021.
- Huang Z X. Pharmacological mechanism of berberine hydrochloride in prostate cancer [D]. Jinan University, 2021.
- [43] Khan M A, Singh D, Jameel M, et al. Lupeol, an androgen receptor inhibitor, enhances the chemosensitivity of prostate cancer stem cells to antiandrogen enzalutamide-based therapy [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 478: 116699.
- [44] Ota A, Kawai M, Kudo Y, et al. Artepillin C overcomes apalutamide resistance through blocking androgen signaling in prostate cancer cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 735: 109519.
- [45] Jiang M Y, Sun Y, Song K. Ginsenoside compound K suppresses tumour growth in the 22Rv1 xenograft model and inhibits androgenic responses via the transcriptional mechanism in human prostate cancer cells [J]. *FEBS J*, 2023, 290(7): 1840-1854.
- [46] 王君君, 李坚. 槲皮素通过抑制溶质载体家族 7 成员 11 表达诱导前列腺癌细胞铁死亡的临床研究 [J]. *中国性科学*, 2022, 31(9): 42-46.
- Wang J J, Li J. Study of quercetin inducing ferroptosis of prostate cancer cells by inhibiting the expression of SLC7A11 [J]. *Chin J Hum Sex*, 2022, 31(9): 42-46.
- [47] Hu F, Sun Y X, Zhang Y F, et al. Maslinic acid induces autophagy and ferroptosis via transcriptomic and metabolomic reprogramming in prostate cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1453447.
- [48] 穆克飞, 叶纪伟, 沈远径, 等. 小檗碱诱导前列腺癌细胞铁死亡及其作用机制 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(3): 278-284.
- Mu K F, Ye J W, Shen Y J, et al. Berberine induces ferroptosis in prostate cancer cells and its mechanisms [J]. *Chin J Oncol Prev Treat*, 2023, 15(3): 278-284.
- [49] Li L L, Lu J Z, Fu S J, et al. Evodiamine induces ferroptosis in prostate cancer cells by inhibiting TRIM26-mediated stabilization of GPX4 [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 71.
- [50] 谭雄, 陈洁, 熊国祚, 等. 毛蕊异黄酮通过 Nrf2/HO-1 信号途径诱导人甲状腺癌 FTC-133 细胞发生铁死亡 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(18): 3269-3274.
- Tan X, Chen J, Xiong G Z, et al. Calycosin induces the ferroptosis in human thyroid cancer cell line FTC-133 cells through Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Mod Oncol*, 2022, 30(18): 3269-3274.
- [51] 张丽君. 汉黄芩苷通过 GSK3 β /Nrf2 通路诱导细胞铁死亡进而抑制 PCa 的增殖和侵袭 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- Zhang L J. Hanhuangqin glycoside induces cell iron death through the GSK3 β /Nrf2 pathway, thereby inhibiting the proliferation and invasion of PCa [D]. Hefei: Anhui

- Medical University, 2023.
- [52] Liu S H, Tao Y, Wu S, et al. Sanguinarine chloride induces ferroptosis by regulating ROS/BACH1/HMOX1 signaling pathway in prostate cancer [J]. Chin Med, 2024, 19(1): 7.
- [53] Shen S Y, Xue G F, Zeng Z G, et al. Toosendanin promotes prostate cancer cell apoptosis, ferroptosis and M1 polarization via USP39-mediated PLK1 deubiquitination [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2025, 398(8): 10939-10949.
- [54] Wang Z M, Wei X H, Xia G Y, et al. An active ingredient from the combination of Corydalis Rhizoma and Paeoniae Radix Alba relieves chronic compression injury-induced pain in rats by ameliorating AR/Mboat2-mediated ferroptosis in spinal cord neurons [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1558916.
- [55] Yeewa R, Naiki-Ito A, Naiki T, et al. Hexane insoluble fraction from purple rice extract retards carcinogenesis and castration-resistant cancer growth of prostate through suppression of androgen receptor mediated cell proliferation and metabolism [J]. Nutrients, 2020, 12(2): 558.
- [56] Liu D, Huang J P, Gao S S, et al. A temporo-spatial pharmacometabolomics method to characterize pharmacokinetics and pharmacodynamics in the brain microregions by using ambient mass spectrometry imaging [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(8): 3341-3353.
- [57] Chen T C, Chuang J Y, Ko C Y, et al. AR ubiquitination induced by the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-Mediated redox homeostasis [J]. Redox Biol, 2020, 30: 101413.
- [58] 沈倩. 肿瘤微环境响应型纳米载体用于皂草素靶向递送和乳腺癌治疗的研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- Shen Q. Research on tumor microenvironment responsive nanocarriers for targeted delivery of saponin and treatment of breast cancer [D]. Hengyang: Nanhua University, 2021.
- [59] 胡浩田. 基于聚己内酯的共聚物纳米胶束及其用于抗肿瘤药物靶向递送的研究 [D]. 常州: 常州大学, 2024.
- Hu H T. Research on copolymer nanomicelles based on polycaprolactone and their application in targeted delivery of anti-tumor drugs [D]. Changzhou: Changzhou University, 2024.
- [60] 黄敏丽, 李梦瑶, 邢燕子, 等. 基于前列腺癌异质转化模型探讨藤黄酸作用及机制 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(9): 1289-1298.
- Huang M L, Li M Y, Xing Y Z, et al. Effect and mechanism of gambogic acid based on heterogeneous transformation of prostate cancer [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2025, 33(9): 1289-1298.
- [61] 吴竣辰. 基于 BBN 诱导小鼠膀胱癌和 3D 类器官模型的隐丹参酮抗膀胱癌的作用及机制研究 [D]. 成都: 成都大学, 2024.
- Wu J C. Study on the effect and mechanism of cryptotanshinone against bladder cancer based on BBN induced mouse bladder cancer and 3D organ like model [D]. Chengdu: Chengdu University, 2024.

[责任编辑 孙英杰]