

中药调控铁死亡治疗胰腺相关疾病的研究进展

李思雨¹, 张帅浩¹, 袁一波¹, 胡仕祥^{2*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450053

2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002

摘要: 胰腺是兼具外分泌与内分泌功能的关键器官, 其功能障碍既可引发急性胰腺炎 (AP)、胰腺癌 (PC) 等疾病, 也可导致以胰岛 β 细胞损伤为核心的糖尿病 (DM)。临床治疗手段有限, 预后欠佳。铁死亡是一种铁依赖性、以脂质代谢物蓄积为特征的新型程序性细胞死亡方式, 在 DM 胰岛 β 细胞损伤、AP 腺泡细胞破坏及 PC 恶性进展中发挥关键作用。中药具有多成分、多靶点、整体调节的优势, 在调控铁死亡方面展现出巨大潜力。研究发现, 中药活性成分忍冬苷、汉黄芩素、槲皮素等及中药复方玉液汤、大承气汤、健脾化痰方等可通过干预铁代谢、脂质代谢、谷氨酸/胱氨酸逆向转运体 (System Xc⁻) /谷胱甘肽 (GSH) /谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、肿瘤蛋白 53 (p53) 等铁死亡相关通路, 双向调节铁死亡过程, 从而在胰腺相关疾病中发挥保护或抗肿瘤作用。系统综述铁死亡在胰腺疾病中的作用机制, 并重点梳理中药通过调控铁死亡治疗上述疾病的研究进展, 以期为临床防治与新药研发提供理论依据。

关键词: 铁死亡; 胰腺相关疾病; 中药; 胰腺炎; 胰腺癌; 脂质代谢; 忍冬苷; 汉黄芩素; 槲皮素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)05-1816-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.029

Research progress on traditional Chinese medicine targeting ferroptosis for treatment of pancreatic diseases

LI Siyu¹, ZHANG Shuaihao¹, YUAN Yibo¹, HU Shixiang²

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: The pancreas is a key organ with both exocrine and endocrine functions. Its dysfunction can lead to diseases such as acute pancreatitis (AP) and pancreatic cancer (PC), as well as diabetes mellitus (DM), which is characterised by damage to pancreatic islet β cells. Clinical treatment options are limited, and the prognosis is poor. Ferroptosis is a newly discovered form of programmed cell death that is iron-dependent and characterised by the accumulation of lipid metabolites, playing a critical role in β cell damage in diabetes, acinar cell destruction in acute pancreatitis, and malignant progression of pancreatic cancer. Traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of multiple components, multiple targets, and holistic regulation, showing great potential in regulating ferroptosis. Studies have found that active components of TCM such as lonicerin, baicalin, quercetin, and TCM formulas like Yuye Decoction, Da Chengqi Decoction, and Jianpi Huayu Fang can intervene in ferroptosis-related pathways by modulating iron metabolism, lipid metabolism, the cystine/glutamate antiporter (System Xc⁻), glutathione (GSH), glutathione peroxidase 4 (GPX4), nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2), and tumor protein p53, thereby bidirectionally regulating the ferroptosis process and exerting protective or anti-tumour effects in pancreatic-related diseases. This article systematically reviews the mechanisms of ferroptosis in pancreatic diseases and highlights the research progress of TCM in treating these diseases through the regulation of ferroptosis, with the aim of providing a theoretical basis for clinical prevention and new drug development.

Key words: ferroptosis; pancreatic-related diseases; traditional Chinese medicine; pancreatitis; pancreatic cancer; lipid metabolites; lonicerin; baicalin; quercetin

收稿日期: 2025-11-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104833); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科领军人才项目 (豫卫中医函 (2021) 8 号); 河南省中医药科学研究专项 (20-21ZY2049); 河南省中医药科学研究专项 (2023ZY1014)

作者简介: 李思雨 (1997—), 女, 硕士研究生, 住院医师, 从事中医外科学中医药防治急腹症方向的研究。E-mail: 1248184160@qq.com

*通信作者: 胡仕祥 (1968—), 男, 硕士, 主任医师, 从事中医外科学中医药防治急腹症方向的研究。E-mail: Shixiang1968hu@163.com

胰腺是调控人体消化与代谢的核心器官^[1], 其功能紊乱可导致由外分泌障碍相关的急性胰腺炎 (AP) 与胰腺癌 (PC) 以及由胰岛内分泌功能障碍直接相关的糖尿病 (DM) 等一系列严重疾病^[2-4]。近年来 AP 和 PC 因高发病率及高死亡率备受关注^[5-6]。而 DM 及其并发症构成了全球增长最迅速的健康威胁之一^[7], 其与胰腺炎共存时更会协同加剧 PC 风险^[8]。这些疾病不仅给患者带来巨大痛苦, 有限的治疗手段也构成了严峻的临床挑战与公共卫生负担。因此, 探索胰腺相关疾病的发病机制, 寻求新的防治策略, 是改善其临床预后的关键研究方向。铁死亡是以铁依赖和脂质过氧化物蓄积为特征的新型细胞死亡方式^[9]。在多种胰腺疾病病理进程中发挥关键作用, 它可能参与驱动 AP 中腺泡细胞的病理进程、抑制 PC 的恶性进展与耐药及 DM 中胰岛 β 细胞损伤^[10-12]。然而, 铁死亡在不同胰腺疾病的具体作用机制尚未系统揭示, 相关领域的综述研究较为有限。中药以其多成分、多靶点优势, 在调控铁死亡方面展现出潜力。研究显示, 中药活性成分及复方可调控铁死亡对 AP、PC 发挥治疗作用, 并可通过保护胰岛 β 细胞等方式干预 DM 进程, 但其系统作用机制仍有待深入解析。因此, 本综述旨在系统探讨铁死亡的核心调控机制及在主要胰腺相关疾病中的病理生理学意义, 并重点梳理中药通过靶向铁死亡治疗上述疾病的最新研究进展, 以期防治策略创新提供理论依据。

1 铁死亡的概念及特征

铁死亡自 2012 年被首次报道以来^[9], 其区别于凋亡、坏死与自噬的独特表现成为研究热点。具体表现为形态上的线粒体体积缩小、膜密度增加及嵴结构消失, 生化上的谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 活性丧失与谷胱甘肽 (GSH) 耗竭所引发的脂质过氧化物损伤^[13], 以及遗传上的铁稳态与脂质过氧化代谢相关基因调控^[14]。

1.1 铁代谢

铁代谢是调控铁死亡的核心机制之一。在生理状态下, 细胞通过铁的摄取、储存与输出维持稳态。血液中的 Fe^{3+} 与转铁蛋白 (TF) 结合后, 经转铁蛋白受体 1 (TfR1) 介导内吞入胞, 被前列腺六跨膜上皮抗原 3 (STEAP3) 还原为 Fe^{2+} , 通过二价金属转运蛋白 1 (DMT1) 进入胞质不稳定铁池 (LIP) ^[15-16]。过量的 Fe^{2+} 可储存于铁蛋白 (Ftn) 中, Ftn 由铁蛋白重链 1 (FTH1) 和铁蛋白轻链 (FTL) 构成; 或经膜

铁转运蛋白 (FPN1) 排出。此外, Ftn 还可通过核受体共激活剂 4 (NCOA4) 介导的选择性自噬被降解, 释放 Fe^{2+} 至 LIP 中^[17]。当铁稳态失衡导致 Fe^{2+} 过度蓄积时, 其通过芬顿反应 (Fenton 反应) 催化产生大量活性氧 (ROS), 引发脂质过氧化, 最终诱导铁死亡。研究表明, AP 组织损伤通过促使细胞内 Fe^{2+} 释放, 引发血清铁升高、Ftn 上调与铁结合能力 (IBC) 下降, 共同加剧细胞内铁负载并驱动脂质过氧化, 最终诱导 AP 铁死亡^[18]。顺铂与二氢青蒿素通过下调 FTH1 并上调 TfR1, 导致细胞内 Fe^{2+} 蓄积, 驱动胰腺导管腺癌 (PDAC) 铁死亡^[19]。全基因组关联分析揭示, 血幼素 BMP 共受体 (HJV)、转铁蛋白受体 2 (TFR2) 等铁调素调控基因的变异可通过扰乱铁稳态, 促进 PDAC 铁死亡^[20]。铁代谢异常与 Fe^{2+} 蓄积通过激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) / 血红素加氧酶 1 (HO-1) 信号通路, 进而诱导 DM 铁死亡并加重肾损伤^[21]。未来的研究方向可聚焦于精准调控铁代谢关键蛋白的表达与功能, 为胰腺相关疾病的铁死亡干预提供新策略。

1.2 脂质代谢

铁死亡的发生始于细胞膜磷脂中富含的多不饱和脂肪酸 (PUFAs), 这为脂质过氧化提供了必需底物^[22]。在酯酰辅酶 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) 的协同作用下, 游离 PUFAs 被酯化至膜磷脂形成 PUFA-PLs。铁过载时, Fe^{2+} 通过 Fenton 反应驱动脂氧合酶 (LOXs) 氧化 PUFA-PLs, 生成毒性磷脂氢过氧化物 (PL-PUFA-OOH)。这些产物的积累直接破坏膜完整性, 最终导致铁死亡^[23]。在高脂血症性急性胰腺炎 (HLAP) 中, 不饱和脂肪酸通过上调 ACSL4 与 LPCAT3, 介导了脂质过氧化、钙超载及炎症反应, 诱导胰腺铁死亡; 抑制该通路可有效减轻 HLAP 严重程度^[24]。通过敲低 ARF6 基因以上调 ACSL4 蛋白水平, 增强胰腺癌细胞对铁死亡诱导剂 RSL3 诱导的脂质过氧化敏感性, 最终诱导 PC 铁死亡^[25]。高糖环境诱导分泌的胶质成熟因子- β (GMFB), 通过抑制伴侣介导的自噬 (CMA) 导致 ACSL4 蛋白蓄积, 催化脂质过氧化, 诱导 DM 铁死亡并加重视网膜病变^[26]。靶向 ACSL4、LOXs 等脂代谢关键蛋白所调控的铁死亡途径, 为胰腺相关疾病提供了一种新的治疗策略。

1.3 System Xc⁻/GSH/GPX4 途径

System Xc⁻/GSH/GPX4 途径始于 System Xc⁻转

运体,由溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)与溶质载体家族 3 成员 2 (SLC3A2)共同构成^[27],负责摄取胞外胱氨酸,为细胞内 GSH 合成提供必需原料。该环节的功能抑制可导致 GSH 耗竭,从而诱发铁死亡^[28]。通路下游由 GPX4 主导,该酶以 GSH 为辅因子,催化有毒磷脂氢过氧化物 (PLOOH) 还原为无害的磷脂醇 (PLOH),从而维持膜稳定性。GPX4 的活性依赖于其活性中心的硒代半胱氨酸,可被 RSL3 等诱导剂共价结合而失活,导致脂质过氧化物累积并触发铁死亡^[29-31]。研究表明,AP 早期的胰腺组织总谷胱甘肽 (t-GSH) 水平显著降低,其迅速耗竭可导致细胞内消化酶提前激活,推动病情向重症急性胰腺炎 (SAP) 发展^[32]。通过转录因子 AP-1 (核心组分 Jun) 直接结合 GPX4 启动子并抑制其转录,下调 GPX4 表达,诱导 AP 腺泡细胞铁死亡^[33]。通过生物钟核心蛋白 ARNTL 缺失,下调 SLC7A11、GPX4 等基因的表达,破坏细胞的氧化还原稳态,最终导致 AP 铁死亡^[34]。通过基因敲除 SLC7A11 或药物性消耗胱氨酸/半胱氨酸,抑制 System Xc⁻功能,导致细胞内 GSH 与辅酶 A (CoA) 合成受阻,从而诱发脂质过氧化,最终诱导 PDAC 的铁死亡^[35]。鸢尾素可上调 SLC7A11 与 GPX4 表达,恢复细胞内 GSH 水平,降低 Fe²⁺、ROS 及丙二醛 (MDA) 含量,最终抑制糖尿病心肌病 (DCM) 铁死亡^[36]。靶向调控 System Xc⁻/GSH/GPX4 通路是干预多种胰腺疾病铁死亡的一个共性治疗策略。

1.4 铁死亡的关键调控因子与通路

1.4.1 p53 p53 作为一种抑癌蛋白,对铁死亡有双向调控作用,其效应依赖于细胞类型与病理背景^[37]。一方面,p53 的抑制或下调可导致铁死亡。例如在 PC 中,冷诱导 RNA 结合蛋白 (CIRBP) 通过下调 p53 与 GPX4,并上调二肽基肽酶 4 (DPP4)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1 (NOX1) 及 FTH1,促进 Fe²⁺与 ROS 积累,从而诱导铁死亡^[38]。小分子 MMRi62 通过降解突变型 p53 与 FTH1,解除了癌细胞对铁死亡的抵抗,并通过上调自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3II (LC3-II) 与 ROS 水平,诱导 PDAC 铁死亡^[39]。另一方面,稳定或激活 p53 可能抑制铁死亡。在 PC 中,热休克蛋白 β -1 (HSPB1) 通过抑制 p53 降解,稳定 p53 蛋白,上调 SLC7A11 与 GPX4 的表达,抑制铁死亡并促进肿瘤进展^[40]。而 SLC35F2 通过 SYVN1-TRIM59 轴介导的 p53 降

解,同样达到抑制 PC 细胞铁死亡的效果^[41]。p53 作为铁死亡的关键调控因子,其效应并非由简单的双向开关决定,而是高度依赖于其所在的具体病理环境与铁死亡微环境。因此,靶向 p53 的铁死亡调控策略需是精细且动态的。

1.4.2 Nrf2 核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 作为抑制铁死亡的核心转录因子,既通过下调 DMT1 和上调 FTH1 以维持铁稳态^[42],也可直接上调 SLC7A11、GPX4 等蛋白,协同激活 NAD(P)H 醌脱氢酶 1 (NQO1) 等辅助抗氧化酶;这些机制与对 HO-1 等基因的复杂作用相结合,系统性地增强细胞的铁死亡抵抗能力^[43-44]。研究表明,激活 Nrf2 可上调 SLC7A11 与谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基 (GCLM) 表达以增强 System Xc⁻/GSH/GPX4 轴功能,降低 Fe²⁺、ROS 及 MDA 水平,抑制重症急性胰腺炎相关急性肺损伤 (SAP-ALI) 铁死亡^[45]。外泌体 GOT1 可上调 CCR2 激活 Nrf2/HO-1 轴,上调 GPX4 表达,减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累,抑制 PC 细胞铁死亡促进肿瘤进展^[46]。激活蛋白激酶 B (Akt) /细胞外信号调节激酶 (ERK) -Nrf2 轴并上调 GPX4 与 SLC7A11 表达,间充质干细胞外泌体最终抑制链脲佐菌素所致 2 型糖尿病 (T2DM) 中 β 细胞铁死亡^[47]。通过以上发现,靶向不同来源的外泌体以调控 Nrf2 通路,为干预胰腺疾病的铁死亡提供一个新兴治疗方向。

1.4.3 FSP1/CoQ10/NAD(P)H 通路 该通路是独立于 GPX4 的铁死亡抑制通路,由铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1) 催化还原型辅酶 II (NADPH) 还原辅酶 Q10 (CoQ10) 所驱动;生成的泛醇 (CoQ10H₂) 能有效清除脂质自由基,从而抑制脂质过氧化的链式反应^[48-49]。通过下调异柠檬酸脱氢酶 2 (IDH2) 减少 NAD(P)H 生成,削弱 GSH/GPX4 与 FSP1/CoQ₁₀ 通路功能,上调 ACSL4,共同诱导 AP 中腺泡细胞铁死亡^[50]。研究表明,KRAS 突变通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /Nrf2 通路上调 FSP1,通过其还原型辅酶 Q10 清除脂质自由基,抑制 PDAC 细胞铁死亡;靶向抑制 FSP1 可有效逆转该耐药性^[51]。通过上调 FPN1,下调 TfR1、DMT1 以减轻铁过载,同时激活 FSP1-CoQ10-NAD(P)H 通路,提高 CoQ10(H₂)/CoQ10 与 NAD⁺/NADH 比值,抑制糖尿病肾病 (DKD) 铁死亡^[52]。靶向 FSP1/CoQ10/NAD(P)H 这一独立通路,是干预多种胰腺疾病铁死亡的共有机制与新兴策略。

1.4.4 其他通路 紧密连接蛋白 4 (CLDN4) 通过激活 Janus 激酶 2 (JAK2) /信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 通路, 下调 GPX4 并上调 ACSL4, 促进 Fe²⁺、ROS 积累, 诱导 AP 铁死亡; 抑制 CLDN4 可逆转上述过程, 减轻胰腺损伤与炎症反应^[53]。丙烯醛通过激活内质网应激蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK)/CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP) 通路抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 表达, 下调 GPX4, 上调 ACSL4, 导致 GSH 耗竭, 促进 MDA 及 ROS 积累, 最终导致 DM 铁死亡^[54]。全反式维甲酸 (ATRA) 通过激活 PI3K/Akt 信号并抑制其下游效应因子 Yes 相关蛋白 (YAP) 的核转位, 上调 GPX4, 下调转铁蛋白受体 (TFRC) 和 ACSL4 的表达, 导致 Fe²⁺、4-羟基壬烯醛 (4-HNE)、NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 及 MDA 水平降低, 抑制 DM 中血管内皮细胞铁死亡^[55]。由此, 胰腺相关疾病的铁死亡还涉及 JAK2/STAT3、内质网应激及 PI3K/Akt 等多条信号通路的复杂调控。

1.5 铁死亡与其他程序性细胞死亡的交互网络

在胰腺疾病复杂的微环境中, 铁死亡并非孤立

发生, 它与凋亡、自噬、焦亡等其他程序性细胞死亡方式存在密切的交叉对话, 形成动态的交互网络^[56-58]。铁死亡与自噬关系复杂, 一方面选择性自噬 (如铁蛋白自噬) 可通过 NCOA4 介导释放游离铁促进铁死亡, 另一方面某些自噬 (如线粒体自噬) 可清除受损细胞器、减少 ROS, 从而抑制铁死亡; 与焦亡共享脂质过氧化等上游信号; 与凋亡则在 ROS、p53 通路上存在交叉^[59]。这些交叉对话意味着针对单一死亡通路的治疗可能存在局限, 未来针对胰腺相关疾病的治疗, 需着眼于整个细胞死亡网络的系统调控。

2 中药调控铁死亡干预胰腺相关疾病

中药在调控铁死亡治疗胰腺疾病中展现出多靶点、辨证调控的优势。研究发现, 中药活性成分如白藜芦醇可分别调控 PC 与 DM 胰岛 β 细胞损伤的铁死亡进程; 1, 8-桉叶素与椴树苷则可双向调控 PI3K/Akt/mTOR 通路在不同胰腺疾病中产生的迥异效应。基于辨证论治的复方如清热类的清胰汤等显示出多通路调控铁死亡干预胰腺疾病的作用。中药调控铁死亡干预胰腺相关疾病的作用机制见图 1。

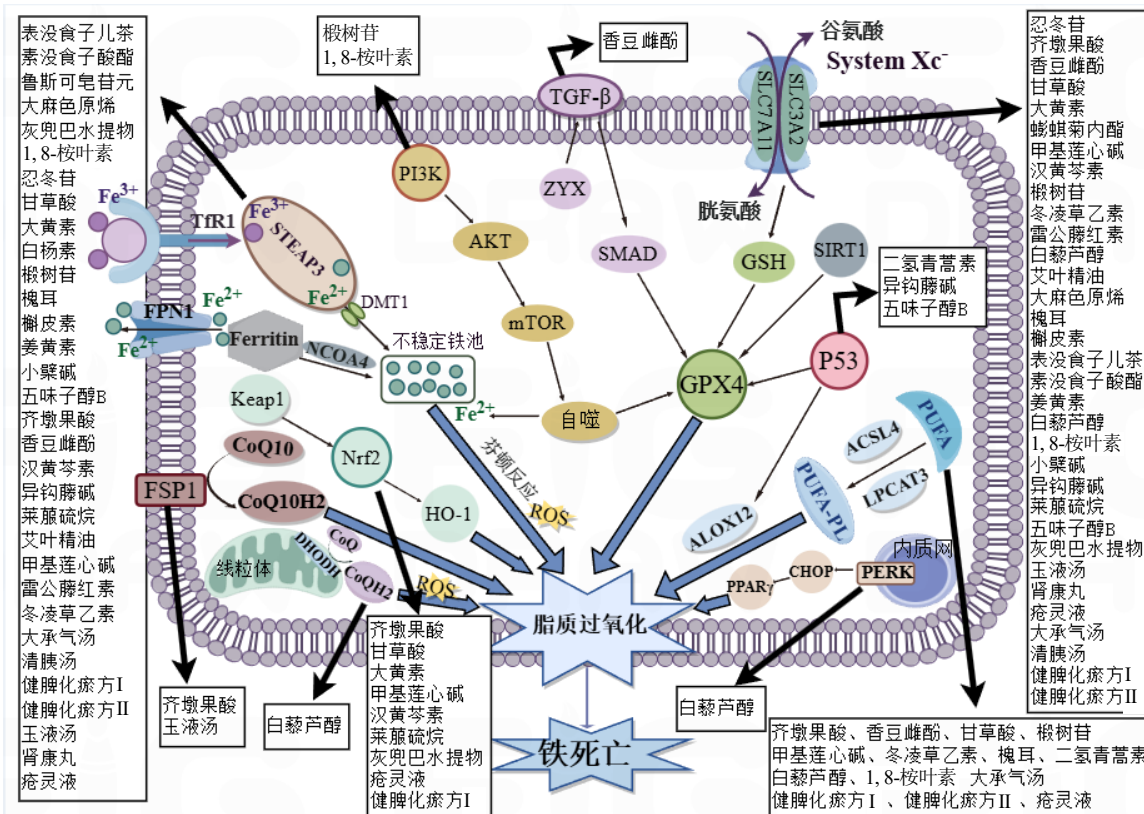


图 1 中药调控铁死亡干预胰腺相关疾病的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine regulating ferroptosis to intervene in pancreatic-related diseases

2.1 中药调控铁死亡干预 AP

中药在 AP 治疗中具有独特优势。忍冬苷、齐墩果酸等活性成分及大承气汤等清热通腑类复方, 可通过调节铁代谢、Nrf2 等途径抑制 AP 铁死亡。其中香豆雌酚还可通过抑制转化生长因子- β (TGF- β) /SMAD 通路发挥独特的抗铁死亡作用。这些药物不仅能有效缓解胰腺损伤, 对心、肺、肝、肠等远端器官亦具保护作用。

2.1.1 中药活性成分 忍冬苷是从金银花 *Lonicera japonica* Thunb 中提取的黄酮苷类化合物。其可激活 SIRT1/GPX4 通路, 提高 Ftn、GSH 水平, 减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 抑制雨蛙素诱导的胰腺腺泡细胞铁死亡^[60]。齐墩果酸可激活 Nrf2 通路, 上调 Nrf2、HO-1、谷胱甘肽合成酶 (GSS)、GPX4 和 FSP1 表达, 提高 t-GSH 水平, 减少 Fe²⁺、ROS、MDA 及 4-HNE 积累, 抑制 SAP 铁死亡以减轻肝损伤^[61]。香豆雌酚可下调黏着斑蛋白 zyxin (ZYX) 表达, 抑制 TGF- β /SMAD 通路, 并上调 GPX4、SLC7A11 表达, 下调 ACSL4, 减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 抑制胰腺腺泡细胞铁死亡^[62]。甘草酸可下调 Keap1, 促进 Nrf2 核转位以激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路, 上调 HO-1、GPX4 表达, 下调 ACSL4, 提高 GSH 与超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 减少 Fe²⁺ 及 MDA、脂质过氧化物 (LPO) 积累, 抑制 SAP 铁死亡以缓解相关心脏损伤^[63]。大黄素可激活 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路, 上调 GPX4、GSH、SOD 表达, 减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 抑制 SAP-ALI 铁死亡^[64]。蟛蜞菊内酯可上调 GPX4 表达, 提高 GSH 水平, 减少 ROS、MDA 积累, 抑制急性胰腺炎相关急性肺损伤 (AP-ALI) 铁死亡; 还可通过抑制 Caspase-1/11-GSDMD 通路, 减少白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18 (IL-18) 释放, 抑制细胞焦亡, 协同缓解胰腺腺泡与肺组织损伤^[65]。甲基莲心碱可竞争性结合 Keap1 以激活 Nrf2 通路, 上调 FPN、SLC7A11、GPX4、HO-1 表达, 下调 ACSL4, 提高 GSH、SOD 水平, 减少 Fe²⁺、MDA 及 LPO 积累, 抑制 SAP 铁死亡以减轻其肠道损伤^[66]。

2.1.2 中药复方 大承气汤是由大黄、芒硝等组成的清热通腑复方, 其可下调 NOX2 表达, 上调 GPX4、GSH, 降低 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 从而抑制 SAP 铁死亡^[67]。清胰汤是由柴胡、延胡索等组成的清热解毒、疏肝理气复方, 其可上调乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 表达, 上调 GPX4、SLC7A11、FTH1

蛋白表达, 下调 NCOA4 表达, 提高 GSH 水平, 减少 Fe²⁺、MDA 积累, 抑制 SAP-ALI 铁死亡^[68]。

中药调控铁死亡干预 AP 的研究现状见表 1。

2.2 中药调控铁死亡干预 PC

针对 PC 发病的高隐蔽性, 中医药在 PC 治疗中显示出多途径协同作用的特点。二氢青蒿素等活性成分可通过脂质代谢、p53 等主要途径诱导 PC 铁死亡; 而白杨素、椴树苷及槐耳还可通过激活自噬促进铁死亡。研究发现, 白杨素与白藜芦醇也可通过铁死亡增强癌细胞对吉西他滨及顺铂的化疗敏感性。健脾化痰方作为补益类复方, 可通过抑制抗氧化通路和干预脂代谢的双重途径诱导铁死亡并抑制肿瘤生长。

2.2.1 中药活性成分 汉黄芩素是从黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 中提取的黄酮类化合物, 其可下调 Nrf2 以抑制 Nrf2/GPX4 信号轴, 下调 GPX4、SLC7A11、GSH 及 HO-1 表达, 上调 TF、TFRC, 促进 Fe²⁺、ROS、MDA 积累, 从而诱导 PC 铁死亡^[69]。白杨素可靶向抑制人羧基还原酶 1 (CBR1), 诱发 ROS 依赖性自噬 (上调 LC3-II、Beclin-1、ATG5), 并通过 NCOA4 介导的铁蛋白自噬降解 FTH1, 促进 Fe²⁺、MDA 积累, 诱导 PC 铁死亡, 并增强对吉西他滨化疗敏感性^[70]。椴树苷可直接靶向抑制钙蛋白酶-2 (CAPN2), 阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路, 通过激活自噬 (上调 LC3B-II/下调 p62) 下调 FTH1、NCOA4、GSH, 促进 Fe²⁺ 与脂质 ROS 积累, 诱导 PC 铁死亡^[71]。冬凌草乙素可下调 SLC7A11、SLC3A2 表达, 下调 GSH、GPX4, 促进 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 诱导胰腺癌 SW 1990 细胞铁死亡^[72]。雷公藤红素可促进 GPX4 泛素化降解, 下调 GPX4、GSH 表达, 促进 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 诱导 PC 铁死亡^[73]。白藜芦醇可抑制线粒体防御蛋白 DHODH, 下调 GPX4 和 SLC7A11 表达, 促进 ROS、MDA 积累, 诱导铁死亡, 并增强 PC 细胞对顺铂的敏感性^[74]。鲁斯可皂苷元可上调 TF、下调 FPN 表达, 促进 Fe²⁺、ROS 积累, 诱导 PC 铁死亡^[75]。艾叶精油可上调 TfR1, 下调 SLC7A11、GPX4、GSH 表达, 促进 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 诱导胰腺癌 SW1990 细胞发生铁死亡^[76]。大麻色原烯可上调血红素加氧酶-1 (HMOX1) 表达, 促进 Fe²⁺、ROS 和 MDA 积累, 降低 GSH/GSSG 比率, 诱导 PC 细胞铁死亡; 另外还可上调 TRPV1 与 CB2 受体激活 p53 信号通路,

表 1 中药调控铁死亡干预 AP

Table 1 Traditional Chinese medicine regulation of ferroptosis in intervention of AP

疾病	活性成分/复方	来源/主要组成	研究模型	作用靶点	参与途径/通路
AP	忍冬苷 ^[60]	金银花	AR42J 细胞	Ftn↑、Fe ²⁺ ↓、ROS↓、MDA↓、SIRT1↑、GPX4↑、GSH↑	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
SAP	齐墩果酸 ^[61]	女贞子	SAP 大鼠	Fe ²⁺ ↓、ROS↓、MDA↓、4-HNE↓、GSS↑、t-GSH↑、GPX4↑、Nrf2↑、HO-1↑、FSP1↑	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、Nrf2、FSP1/CoQ10/NAD(P)H
AP	香豆雌酚 ^[62]	苜蓿	266-6 细胞	Fe ²⁺ ↓、ROS↓、ACSL4↓、MDA↓、GPX4↑、SLC7A11↑、ZFYX↓	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、TGF-β/SMAD
SAP	甘草酸 ^[63]	甘草	H9c2 细胞	Fe ²⁺ ↓、ACSL4↓、MDA↓、LPO↓、GPX4↑、GSH↑、SOD↑、Keap1↓、Nrf2↑、HO-1↑	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、Nrf2
SAP	大黄 ^[64]	大黄	A549 细胞	Fe ²⁺ ↓、ROS↓、MDA↓、GPX4↑、GSH↑、SOD↑、Nrf2↑、HO-1↑	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、Nrf2
AP	蟛蜞菊内酯 ^[65]	旱莲草	AR42J 细胞	ROS↓、MDA↓、GPX4↑、GSH↑	System Xc ⁻ /GSH/GPX4
SAP	甲基莲心碱 ^[66]	莲子心	IEC-6 细胞、AR42J 细胞	Fe ²⁺ ↓、FPN↑、ACSL4↓、MDA↓、LPO↓、SLC7A11↑、GPX4↑、GSH↑、SOD↑、Keap1↓、Nrf2↑、HO-1↑、NQO1↑	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、Nrf2
SAP	大承气汤 ^[67]	大黄、芒硝等	AR42J 细胞	Fe ²⁺ ↓、MDA↓、NOX2↓、GPX4↑、GSH↑	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
SAP	清胰汤 ^[68]	柴胡、延胡索等	SAP-ALI 大鼠	Fe ²⁺ ↓、FTH1↑、NCOA4↓、MDA↓、GSH↑、GPX4↑	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4

↑-上调/增加; ↓-下调/减少。

↑-upregulation/increase; ↓-downregulation/decrease.

协同诱导细胞凋亡,共同抑制肿瘤生长^[77]。槐耳可下调 SLC7A11、GPX4 表达,并激活自噬(上调 LC3-II 和 BECLIN)介导铁蛋白 FTH1 的降解,降低 GSH 水平,促进 Fe²⁺、ROS、MDA 及环氧化酶-2(COX2)积累,诱导 PC 铁死亡^[78]。二氢青蒿素可上调 p53 和 ALOX12,激活 p53/ALOX12 通路,诱导 PC 铁死亡^[79]。

2.2.2 中药复方 健脾化痰方由丹参、茯苓、人参等中药组成,功效为益气健脾、化痰散结;其可协同吉西他滨下调 Nrf2、HO-1、SLC7A11、GPX4 表达,抑制 Nrf2/SLC7A11/GPX4 轴,降低 GSH,上调 TFR1、ACSL4,促进 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累,从而诱导 PANC-1 细胞铁死亡;该过程可被铁死亡抑制剂 Fer-1 特异性逆转^[80]。研究发现,该方还可下调 SCD1 表达,抑制 SCD1 介导的脂质代谢,下调 SLC7A11、GPX4,降低 GSH,促进 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累,诱导 PC 细胞铁死亡并抑制肿瘤生长^[81]。

中药调控铁死亡干预 PC 的研究现状见表 2。

2.3 中药调控铁死亡保护 DM 胰岛 β 细胞损伤

作为胰腺内分泌功能的核心,胰岛 β 细胞功能障碍/损伤是 DM 发生发展的关键环节^[82]。针对 DM 及其多并发症的复杂病机,中药展现出独特的整体调节优势。中药活性成分如白藜芦醇可抑制 PERK-CHOP-PPAR γ 通路改善胰岛 β 细胞功能。复方中多以益气、养阴、化痰类中药配伍,可多途径协同作用参与 DM 铁死亡调控。因此,靶向铁死亡不仅为保护胰岛 β 细胞功能提供了新视角,也为治疗 DM 相关肾脏、心血管、皮肤溃疡等并发症开辟了新策略。

2.3.1 中药活性成分 槲皮素是源于多种中药的黄酮类化合物。其可下调 FTL,上调 GPX4、SLC7A11 表达,提高 GSH 水平,减少 ROS、MDA 积累,抑制 T2DM 胰岛 β 细胞铁死亡^[83]。表没食子儿茶素没食子酸酯和姜黄素可阻止 GSH 耗竭与 GPX4 降解,减少 Fe²⁺、MDA 积累,抑制 Erastin 诱导的 MIN6 胰岛 β 细胞铁死亡^[84]。白藜芦醇可抑制内质网应激相关的 PERK-CHOP 信号通路,上调 PPAR γ 及 GPX4、ACSL4 表达,减少 ROS、MDA

表 2 中药调控铁死亡干预 PC

Table 2 Traditional Chinese medicine regulates ferroptosis to intervene in PC

活性成分/ 复方	来源/主要 组成	研究模型	作用靶点	参与途径/通路
汉黄芩素 ^[69]	黄芩	PANC-1 细胞、AsPC-1 细胞、BALB/c 移植瘤小鼠	Fe ²⁺ ↑、TF↑、TFRC↑、ROS↑、MDA↑、GPX4↓、GSH↓、SLC7A11↓、Nrf2↓、HO-1↓	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、Nrf2
白杨素 ^[70]	蜂胶	PANC-1 细胞、AsPC-1 细胞、BALB/c 移植瘤小鼠	Fe ²⁺ ↑、NCOA4↑、FTH1↓、MDA↑	铁代谢
椴树苷 ^[71]	甜菜	PANC-1 细胞、BALB/c 移植瘤小鼠	Fe ²⁺ ↑、NCOA4↑、FTH1↓、脂质 ROS↑、GSH↓、GPX4↓、CAPN2↓	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、PI3K/AKT/mTOR
冬凌草乙素 ^[72]	冬凌草	SW1990 细胞	Fe ²⁺ ↑、ROS↑、MDA↑、SLC3A2↓、SLC7A11↓、GSH↓、GPX4↓	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
雷公藤红素 ^[73]	雷公藤	PANC-1 细胞	Fe ²⁺ ↑、ROS↑、MDA↑、GPX4↓、GSH↓	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
白藜芦醇 ^[74]	虎杖	PANC-1 细胞、BxPC-3 细胞	GPX4↓、SLC7A11↓、ROS↑、MDA↑、DHODH↓	System Xc ⁻ /GSH/GPX4、DHODH/CoQH2
鲁斯可皂苷元 ^[75]	麦冬	SW1990 细胞、HPDE6-C7 细胞	Fe ²⁺ ↑、TF↑、FPN↓、ROS↑	铁代谢
艾叶精油 ^[76]	艾叶	SW1990 细胞	Fe ²⁺ ↑、TfR1↑、ROS↑、MDA↑、GPX4↓、GSH↓、SLC7A11↓	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
大麻色原烯 ^[77]	大麻	MIA PaCa-2 细胞、PANC-1 细胞、BALB/c-nude 移植瘤小鼠	HMOX1↑、ROS↑、MDA↑、GSH/GSSG↓	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
槐耳 ^[78]	槐耳真菌	胰腺癌细胞	Fe ²⁺ ↑、FTH1↓、ROS↑、MDA↑、COX2↑、GPX4↓、GSH↓、SLC7A11↓	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
二氢青蒿素 ^[79]	青蒿	Panc02 细胞、PANC-1 细胞	ALOX12↑、p53↑	脂质代谢、p53
健脾化痰方 I ^[80]	丹参、茯苓等	PANC-1 细胞	Fe ²⁺ ↑、TFR1↑、ROS↑、MDA↑、ACSL4↑、GPX4↓、GSH↓、SLC7A11↓、Nrf2↓、HO-1↓	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4、Nrf2
健脾化痰方 II ^[81]	丹参、茯苓等	PANC-1 细胞、SW1990 细胞、BALB/c-nude 移植瘤小鼠	Fe ²⁺ ↑、ROS↑、MDA↑、SCD1↓、SLC7A11↓、GPX4↓、GSH↓	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/GPX4

↑-上调/增加; ↓-下调/减少。

↑-upregulation/increase; ↓-downregulation/decrease.

积累,抑制丙烯醛诱导的 MIN6 细胞铁死亡并改善胰岛素分泌功能^[54]。1,8-桉叶素可直接激活 PI3K/Akt/mTOR 通路恢复自噬功能(上调 LC3II/I、Beclin-1 和 p62),上调 GPX4,下调 COX2,减少 Fe²⁺、ROS 积累,抑制 T2DM 中 β 细胞铁死亡^[85]。小檗碱可上调 GPX4 表达,激活 System Xc⁻/GSH/GPX4 途径,提高 GSH 水平,减少 Fe²⁺、ROS 积累,从而抑制胰岛 β 细胞铁死亡,改善 1 型糖尿

病(T1DM)^[86]。异钩藤碱可下调 p53 表达以抑制 p53/GPX4 通路,减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累,抑制 DKD 足细胞铁死亡^[87]。莱菔硫烷可激活 NRF2 通路,上调 FPN1、FTH1 和 GPX4 表达,提高 GSH、SOD 水平,减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累,抑制 DCM 铁死亡^[88]。五味子醇 B 可下调 p53 表达,上调 SLC7A11、GPX4、GSH 表达,减少 Fe²⁺、ROS、MDA 积累,抑制 DCM 细胞铁死亡^[89]。灰兔巴水提

物可上调 GPX4、FTH1 及 Nrf2 表达, 下调 TFRC 表达, 提高 GSH, 减少 MDA 积累, 抑制高糖诱导的 HK-2 细胞铁死亡与肾脏纤维化^[90]。

2.3.2 中药复方 玉液汤是由黄芪、葛根等组成的益气滋阴类复方, 其可上调 GPX4、FSP1 表达, 激活 System Xc⁻/GSH/GPX4 与 FSP1/CoQ10 通路, 提高 SOD 水平, 减少 Fe²⁺、MDA 积累, 抑制 T2DM 大鼠胰腺铁死亡^[91]。肾康丸由黄芪、杜仲等组成, 具有益肾固精、活血化瘀之功效。其可下调 HIF-1 α 和 HO-1 表达, 上调 GPX4、GSH 表达, 减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 抑制 DKD 细胞铁死亡^[92]。疮

灵液由大黄、诃子等组成, 其可上调 Nrf2、SLC7A11、GPX4、FTH1 表达, 下调 ACSL4 表达, 激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路, 提高 GSH、SOD 水平, 减少 Fe²⁺、ROS 及 MDA 积累, 抑制 T1DM 铁死亡, 促进糖尿病足溃疡 (DFU) 愈合^[93]。1 项临床观察^[94]表明, 对于湿热阻滞证的 DFU, 紫朱软膏能发挥清热解毒、祛腐生新、补益气血之效, 其作用与上调创面肉芽组织的 GPX4、SLC7A11 及 GSH, 同时下调 TFRC、降低 MDA 以抑制铁死亡有关。

中药调控铁死亡干预 DM 研究现状见表 3。

表 3 中药调控铁死亡干预 DM

Table 3 Traditional Chinese medicine interventions regulating ferroptosis in DM

疾病	中药活性成分/中药 复方	来源/主要 组成	研究模型	作用靶点	参与途径/通路
T2DM	槲皮素 ^[83]	连翘	INS-1 细胞	FTL \downarrow 、ROS \downarrow 、MDA \downarrow 、SLC7A11 \uparrow 、 GPX4 \uparrow 、GSH \uparrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4
T2DM	表没食子儿茶素没 食子酸酯 ^[84]	茶叶	MIN6 细胞	Fe ²⁺ \downarrow 、MDA \downarrow 、GPX4 \uparrow 、GSH \uparrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4
T2DM	姜黄素 ^[84]	姜黄根	MIN6 细胞	Fe ²⁺ \downarrow 、MDA \downarrow 、GPX4 \uparrow 、GSH \uparrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4
T2DM	白藜芦醇 ^[54]	虎杖	MIN6 细胞	ROS \downarrow 、MDA \downarrow 、ACSL4 \downarrow 、GPX4 \uparrow 、 GSH \uparrow 、PERK-CHOP \downarrow 、PPAR γ \uparrow	脂质代谢、System Xc ⁻ / GSH/GPX4、PERK- CHOP-PPAR γ
T2DM	1,8-桉叶素 ^[85]	益智仁	CRL-2055 细胞	Fe ²⁺ \downarrow 、ROS \downarrow 、COX2 \downarrow 、GPX4 \uparrow 、 PI3K \uparrow	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4、PI3K/ Akt/ mTOR
T1DM	小檗碱 ^[86]	黄连	NIT-1 细胞	Fe ²⁺ \downarrow 、ROS \downarrow 、GPX4 \uparrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4
DKD	异钩藤碱 ^[87]	钩藤	T2DM 小鼠	Fe ²⁺ \downarrow 、ROS \downarrow 、MDA \downarrow 、p53 \downarrow 、GPX4 \uparrow	铁代谢、p53、System Xc ⁻ /GSH/GPX4
DCM	莱菔硫烷 ^[88]	西兰花	H9c2 细胞	Fe ²⁺ \downarrow 、FPN1 \uparrow 、FTH1 \uparrow 、ROS \downarrow 、MDA \downarrow 、 GPX4 \uparrow 、GSH \uparrow 、SOD \uparrow 、Nrf2 \uparrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4、Nrf2
DCM	五味子醇 B ^[89]	五味子	H9c2 细胞	Fe ²⁺ \downarrow 、ROS \downarrow 、MDA \downarrow 、SLC7A11 \uparrow 、 GPX4 \uparrow 、GSH \uparrow 、p53 \downarrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4、p53
DKD	灰兜巴水提物 ^[90]	灰兜巴	HK-2 细胞	FTH1 \uparrow 、TFRC \downarrow 、MDA \downarrow 、GPX4 \uparrow 、 GSH \uparrow 、Nrf2 \uparrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4、Nrf2
T2DM	玉液汤 ^[91]	黄芪、葛根 等	T2DM 大鼠	Fe ²⁺ \downarrow 、MDA \downarrow 、GPX4 \uparrow 、FSP1 \uparrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4、FSP1/CoQ10/ NAD(P)H
DKD	肾康丸 ^[92]	黄芪、杜仲 等	DKD 小鼠	Fe ²⁺ \downarrow 、HO-1 \downarrow 、ROS \downarrow 、MDA \downarrow 、 GPX4 \uparrow 、GSH \uparrow 、HIF-1 α \downarrow	铁代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4
DFU	疮灵液 ^[93]	大黄、诃子 等	T1DM 小鼠	Fe ²⁺ \downarrow 、FTH1 \uparrow 、ROS \downarrow 、ACSL4 \downarrow 、MDA \downarrow 、 SLC7A11 \uparrow 、GPX4 \uparrow 、GSH \uparrow 、Nrf2 \uparrow	铁代谢、脂质代谢、System Xc ⁻ /GSH/ GPX4、Nrf2

\uparrow -上调/增加; \downarrow -下调/减少。

\uparrow -upregulation/increase; \downarrow -downregulation/decrease.

3 结语与展望

目前, 胰腺相关疾病的临床防治尤为严峻, 铁死亡作为新型细胞死亡方式在其进程中发挥关键作用。本文系统阐述了铁死亡在 AP、PC 及 DM 胰岛 β 细胞损伤中的调控机制, 重点总结了中药通过多靶点、整体调节的优势在干预铁死亡方面的研究进展, 以期为相关疾病治疗提供新视角。综合分析现有研究发现: ①在治疗策略上, AP 和 DM 中主要通过抑制铁死亡以减轻组织损伤; 而对于 PC 则通过诱导铁死亡以抑制肿瘤进展。②在中药活性成分上, 胰腺相关疾病研究多集中于黄酮类、萜类、酚类, 如忍冬苷、冬凌草乙素、姜黄素等; 中药复方如健脾化痰方等多为临床经验方, 多体现清热、健脾、养阴的治疗特征; 同一活性成分还可针对不同疾病靶向不同通路。如白藜芦醇在 PC 中可抑制 DHODH 促进铁死亡, 而在 DM 中可抑制 PERK 通路抵抗铁死亡; ③中药活性成分可靶向调控细胞死亡的交互网络。例如, 在 AP 中, 蟛蜞菊内酯通过协同抑制铁死亡与焦亡保护胰腺组织; 在 PC 中, 白杨素、槲寄生与槐耳通过协同诱导自噬与铁死亡杀伤肿瘤; 而大麻色原烯则通过协同诱导凋亡与铁死亡发挥作用。

综合比较中药调控铁死亡治疗不同胰腺疾病的共性与特异性。共性上, 中药活性成分普遍通过调节 System Xc⁻ 抗氧化轴及 Nrf2 等关键因子来影响铁死亡进程。特异性上, AP 多靶向 TGF- β /SMAD 等与急性炎症、损伤修复相关的通路; PC 常干预 PI3K/Akt/mTOR 等生存代谢通路; DM 则侧重调节 PERK-CHOP 等内质网应激通路。这提示, 未来可围绕 GPX4 等共性枢纽开发广谱核心成分, 并根据疾病特异的病理表型进行精准配伍, 以增强疗效。

然而, 当前研究仍存在以下局限: ①现有研究多集中于中药活性成分, 复方及药对研究相对不足。例如, 清胰汤及其衍生方(如通腑清胰汤)是否通过调控同一核心通路(如 GPX4)发挥作用, 或如何针对不同疾病证型(如 AP 的“腑实热结证”、PC 的“脾虚气滞证”、DM 的“气阴两虚证”)特异性调控铁死亡指标, 从而系统阐明“辨证-辨病-辨机制”结合的科学内涵。②目前相关研究主要聚焦于 AP、PC 及与胰岛 β 细胞损伤密切相关的 DM, 对于创伤性胰腺炎(TP)、胰腺神经内分泌肿瘤等罕见胰腺疾病, 铁死亡的作用已初步证实(如加重 TP 损伤、促进继发性腹腔感染), 但其具体机制及

中药干预研究尚属空白。未来, 解析其特异性机制并探索相应的中药干预策略, 是拓展该领域的重要方向。③当前研究主要聚焦于铁离子, 而对铜等其他金属的调控与协同探索不足。例如, 新近确立的“铜死亡”机制, 揭示了铜离子通过靶向铁氧还蛋白 1(FDX1) 及脂酰化 TCA 循环蛋白驱动细胞死亡的全新路径, 为拓展胰腺疾病中的金属稳态研究提供了关键方向。④现有证据多源于基础研究, 这证实中药调控铁死亡治疗胰腺相关疾病有效的临床研究数据极为匮乏, 未来亟需开展相关临床转化研究。基于现有研究, 未来应以铁死亡为枢纽, 在拓展金属离子调控网络、融合辨证论治与前沿技术解析经典复方的基础上, 推动中医药治疗胰腺疾病向临床转化及精准化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhou Q, Melton D A. Pancreas regeneration [J]. *Nature*, 2018, 557(7705): 351-358.
- [2] Cannon A, Thompson C M, Bhatia R, et al. Molecular mechanisms of pancreatic myofibroblast activation in chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(8): 689-703.
- [3] Álvarez-Almazán S, Filisola-Villaseñor J G, Alemán-González-Duhart D, et al. Current molecular aspects in the development and treatment of diabetes [J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(1): 13-35.
- [4] Boxhoorn L, Voermans R P, Bouwense S A, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.
- [5] Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, et al. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(18): 2747-2763.
- [6] 国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南(2022年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1006-1015.
General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2022 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(5): 1006-1015.
- [7] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [8] Kim Y E, Yu M H, Nam C M, et al. Effects of pancreatitis and type 2 diabetes mellitus on the development of pancreatic cancer: A nationwide nested case-control study [J]. *Diabetes Metab J*, 2025, 49(2): 252-263.

- [9] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [10] Yang X D, Yang Y Y. Ferroptosis as a novel therapeutic target for diabetes and its complications [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 853822.
- [11] Tao J, Zhang Y Y, Huang Y S, et al. The role of iron and ferroptosis in the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. *J Histotechnol*, 2023, 46(4): 184-193.
- [12] Dong S, Li X, Jiang W K, et al. Current understanding of ferroptosis in the progression and treatment of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 480.
- [13] Han C, Liu Y Y, Dai R J, et al. Ferroptosis and its potential role in human diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 239.
- [14] Li J, Cao F, Yin H L, et al. Ferroptosis: Past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 88.
- [15] Frazer D M, Anderson G J. The regulation of iron transport [J]. *BioFactors*, 2014, 40(2): 206-214.
- [16] Bogdan A R, Miyazawa M, Hashimoto K, et al. Regulators of iron homeostasis: New players in metabolism, cell death, and disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 274-286.
- [17] Mancias J D, Wang X X, Gygi S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 105-109.
- [18] Deng Y L, Jiang T, Li J H, et al. Serum iron fluctuations link ferroptosis process with mortality and prognosis of acute pancreatitis [J]. *iScience*, 2023, 26(10): 107774.
- [19] Du J, Wang X, Li Y C, et al. DHA exhibits synergistic therapeutic efficacy with cisplatin to induce ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma via modulation of iron metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 705.
- [20] Julián-Serrano S, Yuan F C, Wheeler W, et al. Hepcidin-regulating iron metabolism genes and pancreatic ductal adenocarcinoma: A pathway analysis of genome-wide association studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(4): 1408-1417.
- [21] Feng X M, Wang S, Sun Z C, et al. Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 α /HO-1 pathway in db/db mice [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 626390.
- [22] Dierge E, Debock E, Guilbaud C, et al. Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1701-1715.e5.
- [23] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: The role of ferroptosis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296.
- [24] Gu X Y, Huang Z C, Ying X, et al. Ferroptosis exacerbates hyperlipidemic acute pancreatitis by enhancing lipid peroxidation and modulating the immune microenvironment [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10: 242.
- [25] Ye Z, Hu Q S, Zhuo Q F, et al. Abrogation of ARF6 promotes RSL3-induced ferroptosis and mitigates gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1182-1193.
- [26] Liu C Y, Sun W, Zhu T, et al. Glia maturation factor- β induces ferroptosis by impairing chaperone-mediated autophagic degradation of ACSL4 in early diabetic retinopathy [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102292.
- [27] Parker J L, Deme J C, Kolokouris D, et al. Molecular basis for redox control by the human cystine/glutamate antiporter system xc⁻ [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7147.
- [28] Wang L Y, Liu Y C, Du T T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc⁻ [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675.
- [29] Cozza G, Rossetto M, Bosello-Travain V, et al. Glutathione peroxidase 4-catalyzed reduction of lipid hydroperoxides in membranes: The polar head of membrane phospholipids binds the enzyme and addresses the fatty acid hydroperoxide group toward the redox center [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112: 1-11.
- [30] Sui X B, Zhang R N, Liu S P, et al. RSL3 drives ferroptosis through GPX4 inactivation and ROS production in colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1371.
- [31] Alim I, Caulfield J T, Chen Y X, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1262-1279.e25.
- [32] Pérez S, Pereda J, Sabater L, et al. Redox signaling in acute pancreatitis [J]. *Redox Biol*, 2015, 5: 1-14.
- [33] Ma X J, Dong X W, Xu Y, et al. Identification of AP-1 as a critical regulator of glutathione peroxidase 4 (GPX4) transcriptional suppression and acinar cell ferroptosis in acute pancreatitis [J]. *Antioxidants*, 2022, 12(1): 100.
- [34] Liu Y, Wang Y, Liu J, et al. The circadian clock protects against ferroptosis-induced sterile inflammation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(3): 620-625.
- [35] Badgley M A, Kremer D M, Maurer H C, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85-89.
- [36] Ye H M, Guo J, Wang X Y, et al. Irisin protects against diabetic cardiomyopathy by suppressing ferroptosis [J]. *Drug Dev Res*, 2025, 86(4): e70077.
- [37] Gnanapradeepan K, Basu S, Barnoud T, et al. The p53 tumor suppressor in the control of metabolism and ferroptosis [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 124.

- [38] Gao H Q, Xie R, Huang R, et al. CIRBP regulates pancreatic cancer cell ferroptosis and growth by directly binding to p53 [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2527210.
- [39] Li J H, Lama R, Galster S L, et al. Small-molecule MMRi62 induces ferroptosis and inhibits metastasis in pancreatic cancer via degradation of ferritin heavy chain and mutant p53[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022,21(4):535-545.
- [40] Tian Z Y, Liu Q, Luo J H, et al. The role of HSPB1 in modulating ferroptosis in pancreatic cancer via the TP53/SLC7A11/GPX4 axis [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 1076.
- [41] Che B, Du Y Y, Yuan R F, et al. SLC35F2-SYVN1-TRIM59 axis critically regulates ferroptosis of pancreatic cancer cells by inhibiting endogenous p53 [J]. *Oncogene*, 2023, 42(44): 3260-3273.
- [42] Huang S, Wang Y H, Xie S W, et al. Hepatic TGF β 1 deficiency attenuates lipopolysaccharide/*D*-galactosamine-induced acute liver failure through inhibiting GSK3 β -Nrf2-mediated hepatocyte apoptosis and ferroptosis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(6): 1649-1672.
- [43] Fan Z, Wirth A K, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(8): e371.
- [44] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [45] Yang H F, Liu Y, Yao J Q, et al. Mesenchymal stem cells inhibit ferroptosis by activating the Nrf2 antioxidation pathway in severe acute pancreatitis-associated acute lung injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 967: 176380.
- [46] Guo Y, Chen T Y, Liang X Y, et al. Tumor cell derived exosomal GOT1 suppresses tumor cell ferroptosis to accelerate pancreatic cancer progression by activating Nrf2/HO-1 axis via upregulating CCR2 expression [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3893.
- [47] Xia L Q, Yang M M, Zang N, et al. PEGylated β -cell-targeting exosomes from mesenchymal stem cells improve β cell function and quantity by suppressing NRF2-mediated ferroptosis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 9575-9596.
- [48] Zhao Z R, Han L, Liu Y, et al. Ferroptosis in pancreatic diseases: Potential opportunities and challenges that require attention [J]. *Hum Cell*, 2023, 36(4): 1233-1243.
- [49] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [50] Peng Q, Li B, Song P L, et al. IDH2-NADPH pathway protects against acute pancreatitis via suppressing acinar cell ferroptosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(20): 4067-4084.
- [51] Müller F, Lim J K M, Bebbler C M, et al. Elevated FSP1 protects KRAS-mutated cells from ferroptosis during tumor initiation [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 442-456.
- [52] Chen Q, Song J X, Zhang Z, et al. Exploring Liraglutide's mechanism in reducing renal fibrosis: The Fsp1-CoQ10-NAD(P)H pathway [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1754.
- [53] Zheng C M, Tao R, Wang Z J, et al. CLDN4 promotes ferroptosis and inflammation involving JAK2/STAT3 pathway in acute pancreatitis [J]. *Funct Integr Genom*, 2025, 25(1): 184.
- [54] Zhang X H, Jiang L P, Chen H B, et al. Resveratrol protected acrolein-induced ferroptosis and insulin secretion dysfunction via ER-stress-related PERK pathway in MIN6 cells [J]. *Toxicology*, 2022, 465: 153048.
- [55] Zhang M, Liu Y, Liu Y, et al. Retinoic acid improves vascular endothelial dysfunction by inhibiting PI3K/AKT/YAP-mediated ferroptosis in diabetes mellitus [J]. *Curr Pharm Des*, 2025, 31(2): 140-152.
- [56] Li H Y, Wu D, Zhang H D, et al. New insights into regulatory cell death and acute pancreatitis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e18036.
- [57] Colglazier K A, Mukherjee N, Contreras C J, et al. RISING STARS: Evidence for established and emerging forms of β -cell death [J]. *J Endocrinol*, 2024, 262(2): e230378.
- [58] Hsu S K, Chu Y H, Syue W J, et al. The role of nonapoptotic programmed cell death: Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis: In pancreatic ductal adenocarcinoma treatment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 872883.
- [59] Li H Y, Lin Y J, Zhang L, et al. Ferroptosis and its emerging roles in acute pancreatitis [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(17): 2026-2034.
- [60] Li D H, Li C Y, Jiang S M, et al. Lonicerin protects pancreatic acinar cells from caerulein-induced apoptosis, inflammation, and ferroptosis by activating the SIRT1/GPX4 signaling pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 492: 117136.
- [61] 李建, 常东鸽, 霍刘斌, 等. 齐墩果酸通过 Nrf2 抑制铁死亡并减轻重症急性胰腺炎大鼠肝损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(8): 1470-1477.
- Li J, Chang D G, Huo L B, et al. Oleanolic acid attenuates liver injury induced by severe acute pancreatitis via inhibiting ferroptosis by Nrf2 in rats [J]. *Chin J*

- Pathophysiol, 2022, 38(8): 1470-1477.
- [62] Chen J T, Xu H, Gao L, et al. Network pharmacology analysis reveals that coumestrol targets ZYX to inhibit ferroptosis and alleviate acute pancreatitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 159: 114948.
- [63] Cui Q R, Wang W, Shi J H, et al. Glycyrrhizin ameliorates cardiac injury in rats with severe acute pancreatitis by inhibiting ferroptosis via the Keap1/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(7): 2477-2487.
- [64] Shen G, Wen H Y, Li H J, et al. Emodin protects against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by activating Nrf2/HO-1/GPX4 signal and inhibiting ferroptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 57.
- [65] Fan R, Sui J D, Dong X P, et al. Wedelolactone alleviates acute pancreatitis and associated lung injury via GPX4 mediated suppression of pyroptosis and ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 173: 29-40.
- [66] Zhang L L, Wang K P, Jiang W R, et al. Neferine ameliorates severe acute pancreatitis-associated intestinal injury by promoting NRF2-mediated ferroptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(7): 3247-3261.
- [67] Chen J, Li F, Luo W S, et al. Therapeutic potential of Da Cheng Qi Decoction and its ingredients in regulating ferroptosis via the NOX2-GPX4 signaling pathway to alleviate and predict severe acute pancreatitis [J]. *Cell Signal*, 2025, 131: 111733.
- [68] Ge P, Luo Y L, Yang Q, et al. Ferroptosis in rat lung tissue during severe acute pancreatitis-associated acute lung injury: Protection of qingyi decoction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023(1): 5827613.
- [69] Liu X, Peng X H, Cen S, et al. Wogonin induces ferroptosis in pancreatic cancer cells by inhibiting the Nrf2/GPX4 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1129662.
- [70] Zhou L, Yang C, Zhong W L, et al. Chrysin induces autophagy-dependent ferroptosis to increase chemosensitivity to gemcitabine by targeting CBR1 in pancreatic cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114813.
- [71] Xu M L, Zhong W L, Yang C, et al. Tiliroside disrupted iron homeostasis and induced ferroptosis via directly targeting calpain-2 in pancreatic cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2024, 127: 155392.
- [72] Cui W Q, Zhang J W, Wu D Q, et al. Ponicidin suppresses pancreatic cancer growth by inducing ferroptosis: Insight gained by mass spectrometry-based metabolomics [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153943.
- [73] 李泽彦, 李国东, 孙硕, 等. 雷公藤红素诱导人胰腺癌 PANC-1 细胞铁死亡的机制研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(6): 1062-1069.
- Li Z Y, Li G D, Sun S, et al. Mechanism of celastrol-induced ferroptosis in human pancreatic cancer PANC-1 cells [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2024, 40(6): 1062-1069.
- [74] 郑艳霞, 吕思懿, 李婷婷, 等. 白藜芦醇通过调控二氢乳清酸脱氢酶介导的铁死亡增加胰腺癌细胞顺铂敏感性 [J]. *食品科学*, 2025, 46(9): 189-205.
- Zheng Y X, Lv S Y, Li T T, et al. Resveratrol increases cisplatin sensitivity in pancreatic cancer cells by modulating dihydroorotatede hydrogenase-mediated ferroptosis [J]. *Food Sci*, 2025, 46(9): 189-205.
- [75] 王怀涛, 高峰, 谭晓冬. 鲁斯可皂苷元通过诱导铁死亡对胰腺癌细胞的抑制作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(15): 1787-1791.
- Wang H T, Gao F, Tan X D. Ruscogenin elements can inhibit pancreatic cancer cells by inducing iron death [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(15): 1787-1791.
- [76] Zhang N, Zhang J W, Cui W Q, et al. Artemisia argyi H.Lév. & Vaniot essential oil induces ferroptosis in pancreatic cancer cells via up-regulation of TFR1 and depletion of γ -glutamyl cycle [J]. *Fitoterapia*, 2023, 168: 105522.
- [77] Hwang Y N, Park J H, Na H H, et al. Cannabichromene: Integrative modulation of apoptosis, ferroptosis, and endocannabinoid signaling in pancreatic cancer therapy [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11: 377.
- [78] Zhu Z E, Wang X N, Zhang W N, et al. Huaier suppresses pancreatic cancer progression via activating cell autophagy induced ferroptosis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 960858.
- [79] Zhang H B, Zhuo Y Z, Li D H, et al. Dihydroartemisinin inhibits the growth of pancreatic cells by inducing ferroptosis and activating antitumor immunity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 926: 175028.
- [80] 陈鑫球, 张正则, 刘抒伟, 等. 健脾化痰方协同吉西他滨通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 轴诱导胰腺癌细胞铁死亡并抑制其生长 [J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(6): 1077-1087.
- Chen X Q, Zhang Z Z, Liu S W, et al. Jianpi-Huayu decoction combined with gemcitabine induces ferroptosis and inhibits growth of pancreatic cancer cells through Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2025, 41(6): 1077-1087.
- [81] Chen X Q, Ren Y Y, Yao R W, et al. Jianpi Huayu decoction exerts antitumor effects in pancreatic cancer via SCD1-mediated lipid metabolism remodeling/ferroptosis axis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157389.

- [82] Ciochina M, Balaban D V, Manucu G, et al. The impact of pancreatic exocrine diseases on the β -cell and glucose metabolism: A review with currently available evidence [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 618.
- [83] Li D, Jiang C J, Mei G B, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β cells in type 2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2954.
- [84] Kose T, Vera-Aviles M, Sharp P A, et al. Curcumin and (-)-epigallocatechin-3-gallate protect murine MIN6 pancreatic beta-cells against iron toxicity and erastin-induced ferroptosis [J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(1): 26.
- [85] Yang H, Chen Y X, Wu G P, et al. Investigating the role of 1, 8-Cineole in mitigating ferroptosis in a HFSD/STZ diabetes mellitus type 2-induced model: A GEO data analysis approach [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1002: 177846.
- [86] Bao L, Jin Y X, Han J N, et al. Berberine regulates GPX4 to inhibit ferroptosis of islet β cells [J]. *Planta Med*, 2023, 89(3): 254-261.
- [87] Pei Z Z, Chen Y P, Zhang Y, et al. Hirsutine mitigates ferroptosis in podocytes of diabetic kidney disease by downregulating the p53/GPX4 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 991: 177289.
- [88] Tian H, Huang Q, Cheng J X, et al. Rev-erba attenuates diabetic myocardial injury through regulation of ferroptosis [J]. *Cell Signal*, 2024, 114: 111006.
- [89] Niu Z C, Jin Q, Shen Q Y, et al. Schisandrol B alleviated diabetic cardiac injury by inhibiting ferroptosis and improving lipid metabolism in mice [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156902.
- [90] 姚顺华, 黄彩丁, 张梦玉, 等. 灰兜巴抑制高糖培养 HK-2 细胞的铁死亡减轻细胞纤维化 [J]. *中国组织工程研究*, 2026, 30(11): 2774-2783.
- Yao S H, Huang C D, Zhang M Y, et al. Huidouba inhibits ferroptosis in high glucose-cultured HK-2 cells to attenuate cell fibrosis [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2026, 30(11): 2774-2783.
- [91] 陈仕飞, 龚凡, 陶慧琳, 等. 玉液汤对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织铁死亡的影响 [J]. *山西中医*, 2025, 41(1): 53-56.
- Chen S F, Gong F, Tao H L, et al. Effect of Yuye decoction on ferroptosis in pancreatic tissue of rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*, 2025, 41(1): 53-56.
- [92] Yan Y T, Yuan N N, Chen Y C, et al. SKP alleviates the ferroptosis in diabetic kidney disease through suppression of HIF-1 α /HO-1 pathway based on network pharmacology analysis and experimental validation [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 31.
- [93] 赵雅, 冯萧, 张存钰, 等. 疮灵液通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路调控铁死亡改善糖尿病足溃疡的作用及机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2025, 41(10): 1344-1355.
- Zhao Y, Feng X, Zhang C Y, et al. Chuangling ye ameliorates diabetic foot ulcers by regulating ferroptosis via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway: Mechanisms and therapeutic effects [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2025, 41(10): 1344-1355.
- [94] 黄何尘, 周绍荣, 柳国斌, 等. 紫朱软膏治疗非缺血性糖尿病足溃疡的临床观察及其对铁死亡相关指标的影响 [J]. *山东中医杂志*, 2025, 44(10): 1127-1136.
- Huang H C, Zhou S R, Liu G B, et al. Clinical efficacy of Zizhu ointment (紫朱软膏) in non-ischemic diabetic foot ulcer treatment and its effect on expression of ferroptosis-related biomarkers [J]. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2025, 44(10): 1127-1136.

[责任编辑 刘东博]