

中药及其活性成分调控铁死亡治疗泌尿系肿瘤作用机制研究进展

孙 瑞¹, 魏义举^{2#}, 张会永³, 陈智慧¹, 于 莉^{4*}, 吴 威^{5*}

1. 辽宁中医药大学第一临床学院, 辽宁 沈阳 110847

2. 山东第一医科大学生命科学院, 山东 泰安 271016

3. 中国医科大学附属第四医院 中医科, 辽宁 沈阳 110084

4. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

5. 珠海科技学院生命科学院, 广东 珠海 519041

摘 要: 铁死亡作为以铁依赖性和脂质过氧化为主要特征的新型程序性细胞死亡方式, 是抑制泌尿系肿瘤增殖、转移及逆转耐药性的重要靶点。中药及其活性成分因多靶点、低毒性的作用特点, 在调控铁死亡领域具有独特优势, 主要体现在对铁死亡关键通路的协同干预方面。研究表明, 中药通过靶向调控铁稳态、促进脂质过氧化及抑制以谷胱甘肽过氧化物酶 4 为核心的抗氧化防御系统 3 大经典通路, 促进泌尿系肿瘤细胞内铁过载并破坏氧化还原平衡诱导铁死亡, 发挥抗肿瘤作用。通过对中药调控铁死亡防治泌尿系肿瘤作用机理进行系统综述, 为其更深入的分子机制研究及更广泛的临床应用提供参考。

关键词: 中药; 黄酮; 生物碱; 萜类; 青蒿素; 泌尿系肿瘤; 前列腺癌; 膀胱癌; 肾癌; 铁死亡; 信号通路

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)03-1149-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.030

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine and its active compounds in treatment of urinary tract tumors by regulating ferroptosis

SUN Rui¹, WEI Yiju², ZHANG Huiyong³, CHEN Zhihui¹, YU Li⁴, WU Wei⁵

1. First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. College of Life Sciences, Shandong First Medical University, Taian 271016, China

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

4. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

5. College of Life Sciences, Zhuhai college of Science and Technology, Zhuhai 519041, China

Abstract: Ferroptosis, as a new type of programmed cell death characterized by iron dependence and lipid peroxidation, is an important target for inhibiting proliferation, metastasis and reversing drug resistance of urinary tumors. Traditional Chinese medicine (TCM) and its active compounds have unique advantages in the field of regulating ferroptosis due to their multi-target and low toxicity, mainly reflected in the synergistic intervention of key pathways of ferroptosis. Studies have shown that TCM plays an anti-tumor role by targeting the three classical pathways of regulating iron homeostasis, promoting lipid peroxidation and inhibiting the antioxidant defense system with glutathione peroxidase 4 as the core, promoting iron overload in urinary tumor cells and destroying the redox balance to induce ferroptosis. This article aims to systematically review the mechanism of TCM regulating ferroptosis in prevention and treatment of urinary tract tumors, in order to provide reference for its more in-depth molecular mechanisms research and wider clinical application.

Key words: traditional Chinese medicine; flavonoids; alkaloids; terpenoids; artemisinin; urinary tumors; prostate cancer; bladder cancer; kidney cancer; ferroptosis; signal pathways

收稿日期: 2025-09-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82473420); 辽宁省卫健委中医药多学科交叉创新团队项目 (LNZYXCXTD-JCCX-002); 广东省教育厅高校重点科研平台项目 (2022ZDZX2062)

作者简介: 孙 瑞, 硕士研究生, 研究方向为经典方剂的临床应用与实验。E-mail: sunrui10290309@163.com

#共同第一作者: 魏义举, 教授, 从事调节性细胞死亡在肿瘤发生发展中的分子机制研究。E-mail: weiyiju@sdfmu.edu.cn

*通信作者: 于 莉, 副主任医师, 从事经典方剂的临床应用与实验研究。E-mail: yulicatherine@163.com

吴 威, 教授, 从事基于中医理论的传统中药和方剂药理研究、中药及天然药物活性化学成分研究。E-mail: weiwu@zcsst.edu.cn

泌尿系肿瘤包括前列腺癌、膀胱癌、肾癌。根据最新全球癌症统计报告显示,泌尿系 3 大肿瘤在所有恶性肿瘤中发病率为 12.6%,死亡率为 8%,在 118 个国家的男性恶性肿瘤发病率中前列腺癌居于首位,严重威胁男性健康^[1]。我国泌尿系肿瘤病例发现时多为中晚期,患者对放化疗不敏感,预后效果差。2012 年 Dixon 等^[2]首次提出铁死亡,它是一种铁依赖性的新型程序性细胞死亡方式,主要特征为铁过载介导的氧化损伤和细胞膜损伤。研究表明,诱导铁死亡能够有效抑制泌尿系肿瘤的生长与转移,并增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性^[3]。目前,临床中靶向铁死亡治疗泌尿系肿瘤的策略有铁死亡诱导剂、联合免疫疗法等,但多数药物面临靶点单一易耐药、对正常组织存在潜在毒性等挑战。因此,急需探索具有多选择性、多维度调控铁死亡的治疗方案,提升临床疗效与安全性。

在靶向铁死亡的多种策略中,中药凭借多组分、多靶点及不良反应小等优势被广泛用于泌尿系肿瘤的治疗。研究表明,中药活性成分、单味中药提取物和中药复方对铁死亡涉及的铁过载、脂质过氧化与抗氧化防御系统进行协同网络调控,克服单一靶点耐药。此外,中医“扶正祛邪”的整体观使其具有双重角色,既能够诱导泌尿系肿瘤细胞铁死亡(“祛邪”),又通过整体调节肿瘤微环境并保护正常组织(“扶正”)实现减毒增效,展现出良好的临床应用前景。

本文基于中国知网、PubMed 和 Web of Science 数据库,以“铁死亡”(ferroptosis)、“前列腺癌”(prostate cancer)、“膀胱癌”(bladder cancer)、“肾癌”(renal cell carcinoma)、“中药”(traditional Chinese medicine)等关键词检索,对近 10 年中药通过调控铁死亡抗泌尿系肿瘤的研究进展进行综述,为中药调控铁死亡治疗泌尿系肿瘤更深入的机制研究提供系统参考。

1 铁死亡概述及核心机制

铁死亡是不同于细胞凋亡、自噬及坏死的细胞死亡方式。其主要特点是细胞内的铁过载及抗氧化防御系统的失活,引起脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)及活性氧的过度积累,导致细胞膜破裂后发生细胞死亡。在形态学方面,发生铁死亡的细胞具有线粒体体积皱缩变小、嵴减少或消失、膜密度增高及外膜破裂等其他细胞死亡方式所不具有的形态学表现^[4]。目前研究发现,铁死亡发

生的核心机制主要涉及铁过载介导的氧化应激、LPO 及抗氧化防御系统失活。

1.1 铁过载

铁过载介导的氧化应激通过调节细胞内 Fe^{2+} 水平诱导铁死亡。 Fe^{3+} 与转铁蛋白(transferrin, TF)结合,经细胞膜上的转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, Tfr1)进入细胞后,前列腺六跨膜上皮抗原 3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3)将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,储存至不稳定的铁池(labile iron pool, LIP)与铁蛋白中。当细胞内的铁稳态失衡时,过量的 Fe^{2+} 通过促进芬顿反应产生大量的活性氧,诱导细胞发生铁死亡^[5]。铁蛋白包括铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)和铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL),铁蛋白在核受体共激活剂 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)作用下能够自噬降解,释放 Fe^{2+} 到铁池中促进细胞铁死亡^[6]。研究发现,抑制核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路会导致自噬小体中脱铁蛋白的积累,使细胞内不稳定铁池水平升高促进铁死亡^[7]。因此,通过调控铁过载引起氧化应激能够诱导细胞铁死亡^[8]。靶向铁过载诱导铁死亡的药物,如铁螯合剂、铁抑制剂等 Fe^{2+} 调控剂已用于临床。

1.2 LPO

LPO 是铁死亡的核心特征,该机制涉及多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)的氧化产物在细胞膜磷脂双分子层中的过量积累,破坏膜结构诱导细胞铁死亡^[9]。当细胞内的 PUFA 被激活后,含有多不饱和脂肪链的特异性脂质氧化物可在细胞膜上过度积累,从而对细胞膜的流动性、完整性及稳定性造成一定的破坏。由于铁死亡依赖于 PUFA 磷脂的过氧化,癌细胞可通过减少 PUFA 磷脂的膜含量降低 LPO,增强对铁死亡的抵抗性^[10]。长链脂酰辅酶 A 合成酶 4(long-chain acyl-coenzyme A synthase 4, ACSL4)则能够将 PUFA 嵌入到磷脂中催化铁死亡,被认为是细胞对铁死亡敏感的关键生物标志物^[11]。因此,靶向 LPO 是诱导铁死亡的有效策略。如脂滴、花生四烯酸脂质体、脂多糖等均调控该途径诱导肿瘤细胞铁死亡,为临床提供了新思路^[12-14]。

1.3 抗氧化防御系统失调

抗氧化防御系统失活是诱导铁死亡的核心环节,该系统由谷氨酸反向转运系统(cystine/

glutamate reverse transport system, System Xc-) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 构成。其中, System Xc-是由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 与 SLC3A2 组成的异二聚体, 负责细胞外胱氨酸的摄取和细胞内谷氨酸的释放, 促进谷胱甘肽合成^[15]。随后, GPX4 将还原型谷胱甘肽转化为氧化型谷胱甘肽二硫化物 (oxidized glutathione, GSSG), 减少细胞内有害的 LPO 产生, 将其还原为无害的脂质醇, 从而增强细胞的抗氧化能力抵抗铁死亡^[16]。因此, System Xc-功能抑制、谷胱甘肽耗竭或 GPX4 失活就能破坏抗氧化防御系统, 继而诱导细胞铁死亡。如 GPX4 抑制剂 (RAS-Selective lethality 3, RSL3) 直接抑制 GPX4 的活性诱导铁死亡^[17]。综上, 靶向抗氧化防御系统 System Xc-/谷胱甘肽/GPX4 是诱导铁死亡的有效策略^[18]。

2 铁死亡调控泌尿系肿瘤的作用机制

铁死亡在肿瘤治疗领域展现出巨大潜力。然而, 不同类型的泌尿系肿瘤因其独特的代谢与遗传特征, 对铁死亡的敏感性及其调控机制存在差异。为阐述其作用机制, 本文分别围绕前列腺癌、膀胱癌及肾癌, 解析其中关键的铁死亡调控网络与靶点, 为中药及其活性成分干预提供理论靶点。

2.1 前列腺癌

前列腺癌细胞的能量代谢重编程和雄激素依赖性, 使其极易发生铁死亡, 因此靶向铁死亡治疗前列腺癌, 特别是对去势抵抗性前列腺癌耐药性问题具有显著优势^[19]。其核心机制在于利用前列腺癌的代谢弱点诱导铁死亡。首先, 破坏铁稳态是有效策略。研究发现, 干预铁过载的关键环节, 如促进铁蛋白自噬以增加细胞中不稳定的铁池, 上调细胞内游离 Fe^{2+} 水平, 能驱动 LPO 诱导前列腺癌细胞铁死亡^[20]。其次, 靶向抗氧化防御系统是克服耐药性的关键。GPX4 与 SLC7A11 等关键靶点能够被抗雄激素药物与铁死亡诱导剂协同抑制, 从而有效抑制前列腺癌生长并逆转耐药性^[21]。前列腺癌对铁死亡的敏感性及其在逆转耐药中的潜力, 共同确立了铁死亡在该疾病治疗中的关键靶点, 为后续中药干预铁死亡的研究提供了理论依据。

2.2 膀胱癌

铁死亡在膀胱癌治疗中发挥双重作用, 既能直接杀伤肿瘤细胞, 也为克服顺铂耐药提供了新策略。首先, 通过促进铁过载破坏细胞内的铁稳态。

膀胱癌组织中高表达的 TfR1, 能够促进 Fe^{2+} 摄取诱导铁死亡^[22]。其次, 在干预抗氧化防御系统方面, 研究发现多个协同作用的铁死亡靶点。如磷酸甘油酸脱氢酶敲低后能够抑制 SLC7A11 表达, 促进活性氧蓄积诱导膀胱癌细胞铁死亡^[23]; 而抑制含葡萄糖球菌核酸酶和葡萄糖球菌核酸酶结构域蛋白 1 基因可下调 GPX4 水平, 逆转顺铂耐药性^[24]。综上, 表明 TfR1、GPX4、SLC7A11 等靶点构成了铁死亡调控网络的核心, 共同证实了铁死亡在膀胱癌治疗中的广阔前景^[25]。多靶点协同作用的机制也为研发能够同时干预多个环节的中药复方或单味中药提取物奠定了坚实的理论基础。

2.3 肾癌

肾癌对靶向药物舒尼替尼、索拉非尼等具有耐药性, 与其抗氧化生存能力有关。研究表明, 诱导铁死亡能够从驱动 LPO、削弱抗氧化防御等层面进行多靶点干预, 为逆转耐药性提供新思路。在 LPO 方面, 如黑素瘤缺失蛋白 2 靶向 ACSL4 诱导肾癌细胞铁死亡并改善舒尼替尼的耐药性^[26]。在干预抗氧化防御系统方面, 脂肪酸酰胺水解酶抑制剂联合 RSL3 能够协同增加丙二醛及活性氧表达, 抑制肾癌生长和转移^[27]。相反, 二肽基肽酶通过稳定 Nrf2 增强细胞抗氧化能力, 促进肿瘤发展及索拉非尼耐药^[28]。肾癌中铁死亡的调控机制不仅证实了其在氧化应激层面的脆弱性, 也为联合靶向用药、逆转耐药性提供了多层次的干预策略, 为中药活性成分与靶向药物联合应用提供方向。

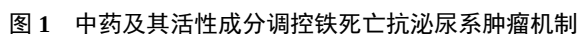
3 中药及其活性成分通过调控铁死亡抗泌尿系肿瘤机制

研究发现, 中药活性成分、单味中药提取物和中药复方能够多层次、多靶点干预铁死亡的关键环节, 为中医药抗泌尿系肿瘤构成了一个从微观单体到宏观复方的完整研究谱系 (图 1)。

3.1 中药活性成分

单一活性成分因其明确的化学结构 (如木犀草素、小檗碱等), 在揭示铁死亡作用靶点和分子机制方面相较于单味中药提取物和中药复方更具优势, 已成为目前研究的焦点。研究表明, 黄酮类、生物碱类、萜类等活性成分是高效的铁死亡诱导剂。

3.1.1 黄酮类 汉黄芩苷是从黄芩中分离得到的黄酮类化合物, 其通过激活糖原合成酶激酶-3 β /Nrf2 信号轴, 下调 GPX4 抑制前列腺癌增殖与侵袭^[29]。槲皮素来源于连翘和绞股蓝等中药, 研究发现, 其



可靶向调控 SLC7A11、GPX4 表达, 诱导前列腺癌细胞铁死亡, 发挥抗肿瘤疗效^[30]。灯盏花乙素能够抑制信号转导子和转录激活因子 3/GPX4 诱导前列腺癌细胞铁死亡, 并破坏细胞内抗氧化防御系统^[31]。木犀草素来源于黄芩、金银花等中药, 可激活转录因子 EB 促进铁蛋白自噬诱导前列腺癌细胞铁死亡^[32], 也能够上调血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路诱导肾癌细胞铁死亡^[33]。研究表明, 黄芩苷可直接靶向抑制 FTH1, 促进膀胱癌细胞内 Fe^{2+} 积累诱导铁死亡^[34-36]。鸢尾黄素可靶向下调表皮生长因子受体/SLC7A11/GPX4 抑制膀胱癌生长^[37]。牡荆素可靶向磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路协同诱导铁死亡与细胞凋亡治疗膀胱癌^[38]。白杨素同样可靶向 PI3K/Akt/GPX4 轴诱导肾癌铁死亡, 且与舒尼替尼联用, 效果显著^[39]。李艳春^[40]研究发现来源于甘草的异甘草素通过上调 HO-1 的表达诱导肾细胞癌发生铁死亡。淫羊藿次苷 II 通过调控表观遗传抑制 GPX4 诱导肾癌细胞铁死亡^[41]。综上, 黄酮类化合物可通过多途径调控铁死亡, 使其成为治疗泌尿系肿瘤的一类重要活性成分。

3.1.3 萜类 从桔梗中提取的三萜皂苷类化合物桔梗皂苷 D, 其靶向下调甲基转移酶样蛋白 16 表达, 抑制 SLC7A11/GPX4 通路, 进而诱导铁死亡,

该药与多西他赛联用协同抑制前列腺癌进展并改善耐药性^[51]。山楂酸则可靶向谷胱甘肽代谢重编程,诱导小鼠前列腺癌细胞 RM-1 铁死亡,并协同自噬等途径发挥抗肿瘤作用^[52]。川楝素可通过抑制泛素特异性蛋白酶 39/polo 样激酶 1 通路诱导前列腺癌细胞铁死亡^[53]。而人参皂苷 Rh₂ 不仅可调控线粒体损伤,而且可靶向 SLC7A11/GPX4 通路抗前列腺癌^[54]。萜类化合物也可通过调控铁死亡途径发挥抗膀胱癌作用。Xu 等^[55]研究发现松香酸通过上调 HO-1 通路促进 Fe²⁺和活性氧积累诱导铁死亡,并在膀胱癌移植瘤模型中抑制 GPX4 表达,进而增强顺铂疗效。积雪草苷通过下调 SLC7A11/GPX4 表达,协同丙泊酚增强抗肿瘤效果,同时调控免疫细胞多途径发挥抗膀胱癌作用^[56]。另有研究表明,鸦胆子苦醇抑制阳离子转运调节样蛋白 1/Nrf2/SLC7A11 通路触发铁死亡,进而抑制膀胱癌进展^[57]。岩大戟内酯 B 作为硫氧还蛋白还原酶 1 的抑制剂,可协同 GPX4 抑制剂发挥抗膀胱癌作用^[58]。此外,人参皂苷 Rh₄ 通过抑制 Nrf2 信号转导及抗氧化酶的表达诱导肾癌细胞铁死亡^[59]。百里香醌则抑制丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 H 成员 1 触发氧化应激诱导肾癌铁死亡^[60]。综上,表明萜类化合物可通过表观遗传学、联合用药等策略治疗泌尿系肿瘤的多维机制。

青蒿素及其衍生物均属于倍半萜内酯类化合物,其中包括青蒿琥酯和双氢青蒿素。青蒿琥酯可抑制谷胱甘肽调控铁死亡,并改善多西他赛耐药治疗前列腺癌^[61]。青蒿琥酯也能够靶向谷胱甘肽/GPX4 抗氧化轴,或下调 FTH1 水平促进铁过载引起的氧化应激诱导膀胱癌细胞铁死亡,展现出多靶点的优势^[62]。青蒿琥酯协同双氢青蒿素促进 NCOA4 介导的 FTH1 特异性自噬降解,使细胞内 Fe²⁺及活性氧大量蓄积诱导肾癌细胞铁死亡^[63-65]。此外,青蒿琥酯还能够抑制谷胱甘肽等靶点诱导耐药性肾癌细胞铁死亡^[66]。利用蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimeras, PROTACs) 技术,青蒿琥酯可作为靶向 GPX4 的配体,构建出青蒿琥酯-PROTACs 降解剂,精准靶向降解 GPX4 而高效诱导铁死亡治疗膀胱癌^[67]。这些研究表明,青蒿素类衍生物的药物研发已从发现活性阶段进入理性设计阶段,为后续开发治疗泌尿系肿瘤的创新药物提供了新思路。

3.1.4 其他 酚类化合物 6-姜酚诱导铁死亡并抑制炎症与上皮-间质转化,延缓去势抵抗性前列腺癌

进展^[68]。重楼皂苷 I 可调控表观遗传诱导前列腺癌铁死亡^[69],而重楼皂苷 VII 通过诱导铁死亡克服多西他赛耐药增强抗前列腺癌效果^[70]。华蟾酥毒基可抑制活性氧/Nrf2 通路调控前列腺癌铁死亡^[71]。白花丹素又名白花丹醌,其可调控抗氧化通路和 LPO 抑制膀胱癌进展^[72-73]。白藜芦醇则靶向下调 System Xc-/GPX4 通路诱导膀胱癌细胞铁死亡^[74]。杠柳苷元通过促进 Nrf2 泛素化-蛋白酶体降解并诱导铁死亡抑制膀胱癌进展^[75]。薯蓣皂苷则对膀胱癌具有双重作用,优化剂量后可靶向诱导铁死亡^[76]。毛兰素通过抑制 Nrf2/HO-1 通路治疗膀胱癌^[77]。此外,毛兰素也可调控 LPO 和 mRNA 稳定性调控肾癌干细胞铁死亡,开拓中药活性成分多层次的调控机制^[78]。去甲斑蝥素上调 TF 表达诱导铁死亡抑制肾癌细胞增殖^[79]。藤黄酸协同凋亡和铁死亡抑制肾透明质癌增殖^[80]。姜黄素诱导肾癌铁死亡并逆转耐药性增强疗效^[81]。藜芦酸抑制 GPX4 诱导肾癌铁死亡^[82]。

不同种类的中药活性成分协同联用正成为精准调控铁死亡的新策略^[83]。研究发现,黄酮类化合物淫羊藿苷和萜类化合物莪术醇协同促进 LPO 并抑制抗氧化防御系统诱导前列腺癌细胞铁死亡^[84]。这种跨类别、多途径的协同作用突破了单一成分的局限性,为克服耐药性难题提供了组合方案。

3.2 单味中药提取物

单味中药提取物在机制研究方面具有独特优势,其既具有多组分协同效应,又比成分复杂的中药复方易于阐明作用机制。三叶青醋酸乙酯提取物通过激活 p53/SLC7A11/GPX4 信号通路诱导前列腺癌细胞发生铁死亡,进而抑制肿瘤增殖^[85]。多组学分析显示,白骨壤提取物可靶向抑制 GPX4 诱导前列腺癌细胞铁死亡并改善恩扎卢胺的耐药性^[86]。白花蛇舌草注射液能够特异性靶向小窝蛋白 1/SLC7A11 轴,增加 LPO 积累诱导膀胱癌细胞铁死亡^[87-88]。此外,由 70%乙醇提取的蛇莓浸膏通过下调 GPX4 的表达诱导肾癌细胞铁死亡并克服耐药性^[89]。以上研究展现出单味中药提取物诱导铁死亡抗泌尿系肿瘤的潜力,为后续进一步研究中药复方奠定了基础。

3.3 中药复方

尽管中药复方调控铁死亡抗泌尿系肿瘤的研究较少,但其多成分、多靶点的协同作用模式,已展现出减毒增效的优势。益气活血方由黄芪、茺菟、莪术等中药组成,研究表明,该复方抑制 SLC7A11/

GPX4 通路诱导铁死亡治疗去势抵抗性前列腺癌, 其联合化疗药物能够协同增强抗肿瘤效果并改善耐药性^[90]。扶正抑瘤汤是由生地黄、知母等中药制备的水提物浸膏, 其精准靶向 LPO 通路诱导铁死亡, 并调控内源性脂质代谢治疗前列腺癌, 发挥更安全有效的抗癌作用^[91]。芪凌汤由生黄芪、冬凌草等中药组成, 该复方通过靶向铁死亡抑制蛋白 1-辅酶 Q10 抗氧化系统促进 LPO 大量积累, 激活非经典铁死亡途径诱导去势抵抗性前列腺癌细胞铁死亡^[92]。综上, 中药复方治疗泌尿系肿瘤不仅安全性好, 更能够利用其整体观干预铁死亡克服耐药性等问题。

4 结语与展望

中药及其活性成分调控铁死亡抗泌尿系肿瘤表现出不可替代的独特优势。本文通过对其作用机制的梳理, 总结出“多层次”与“多靶点”的特征。在作用层面上, 其机制不仅靶向 System Xc-/GPX4、铁过载等经典通路, 更拓展至表观遗传调控等前沿学科; 在研究维度上, 则呈现出从微观活性成分到宏观复方的研究特色: 灯盏花乙素、白藜芦醇等中药活性成分机制明确, 能够精准靶向关键蛋白诱导铁死亡, 而益气活血方、蛇莓醇提取物等复方与单味中药提取物则凭借多组分优势干预多条通路诱导铁死亡, 有效逆转耐药性。这种精准性与系统性兼顾的作用体系, 充分体现了中医药整体观与现代精准医学理念的结合, 为攻克泌尿系肿瘤, 特别是耐药难题, 提供了极具特色的中国方案。

尽管现有成果显著, 该领域仍面临许多挑战。现有研究大多聚焦于单一通路(如 GPX4), 缺乏对铁死亡经典通路的系统分析; 中药复方研究局限于前列腺癌领域, 基于单味中药提取物的研究同样匮乏, 而且复方和单味中药提取物成分复杂, 其中大量未被鉴定成分(如多糖类)的协同作用机制尚未明确, 使药效学和毒理学研究更具挑战性; 此外, 现有研究以细胞实验居多, 缺乏体内动物实验及规范的临床试验。未来应从以下方面突破: 在机制研究方面, 需建立“成分-靶点-通路”多维网络, 结合转录组学等技术阐明复方及单味中药提取物中具体成分对作用靶点的调控机制, 扩充作用靶点以规避耐药性等问题。在临床转化方面, 优先选择机制相对明确的单体(如重楼皂苷 VII)切入, 推进临床试验, 并建立标准化提取工艺等措施, 验证其安全性和疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 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.
- [3] 高升, 缪佰良, 莫淇舟, 等. 铁死亡在泌尿系肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(13): 2522-2526.
- [4] 陈少昀, 马纯政, 常思思, 等. 呼吸系统疾病中线粒体依赖型铁死亡机制的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(2): 274-279.
- [5] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [6] Koppula P, Zhuang L, Gan B Y. Cytochrome P450 reductase (POR) as a ferroptosis fuel [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(9): 675-679.
- [7] Anandhan A, Dodson M, Shakya A, *et al.* Nrf2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8 [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5): eade9585.
- [8] Lei S Q, Chen C Y, Han F Y, *et al.* AMER1 deficiency promotes the distant metastasis of colorectal cancer by inhibiting SLC7A11- and FTL-mediated ferroptosis [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(9): 113110.
- [9] Kim J W, Lee J Y, Oh M, *et al.* An integrated view of lipid metabolism in ferroptosis revisited via lipidomic analysis [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8): 1620-1631.
- [10] Broadfield L A, Pane A A, Talebi A, *et al.* Lipid metabolism in cancer: New perspectives and emerging mechanisms [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(10): 1363-1393.
- [11] Li D S, Li Y S. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 108.
- [12] 姜全奥, 邓然, 夏仕林, 等. 脂滴代谢调控铁死亡的研究进展 [J]. *药学报*, 2024, 59(7): 1897-1904.
- [13] 高倬桢, 王芝艳, 陈敬华, 等. ROS 响应性不饱和脂肪酸脂质体促进肿瘤细胞铁死亡的研究 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2024, 41(1): 65-72.
- [14] 李昭伦, 孙文静, 刘晓明, 等. 茯苓酸通过 Keap1-Nrf2/HO-1 途径抑制铁死亡缓解脂多糖诱导的肺损伤 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(6): 888-893.
- [15] Dos Santos A F, Fazeli G, Xavier da Silva T N, *et al.* Ferroptosis: Mechanisms and implications for cancer development and therapy response [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1062-1076.

- [16] Yan H F, Zou T, Tuo Q Z, *et al.* Ferroptosis: Mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [17] Upadhyayula P S, Higgins D M, Mela A, *et al.* Dietary restriction of cysteine and methionine sensitizes gliomas to ferroptosis and induces alterations in energetic metabolism [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1187.
- [18] Jiang X J, Peng Q, Peng M J, *et al.* Cellular metabolism: A key player in cancer ferroptosis [J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(2): 185-204.
- [19] Yang H B, Zhang X F, Jia Z M, *et al.* Targeting ferroptosis in prostate cancer management: Molecular mechanisms, multidisciplinary strategies and translational perspectives [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 166.
- [20] Kumar R, Mendonca J, Owoyemi O, *et al.* Supraphysiologic testosterone induces ferroptosis and activates immune pathways through nucleophagy in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(23): 5948-5962.
- [21] 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.
- [22] 覃俊凯. TFRC 在膀胱癌细胞 T24 的表达及在诱导膀胱癌铁死亡中的作用 [D]. 右江: 右江民族医学院, 2024.
- [23] Shen L L, Zhang J F, Zheng Z T, *et al.* PHGDH inhibits ferroptosis and promotes malignant progression by upregulating SLC7A11 in bladder cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14): 5459-5474.
- [24] Zhao Y, Ren P P, Yang Z Q, *et al.* Inhibition of SND1 overcomes chemoresistance in bladder cancer cells by promoting ferroptosis [J]. *Oncol Rep*, 2023, 49(1): 16.
- [25] An W X, Gupta R, Zhai K, *et al.* Current and potential roles of ferroptosis in bladder cancer [J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(1): 51-63.
- [26] Wang Q, Gao S, Shou Y, *et al.* AIM2 promotes renal cell carcinoma progression and sunitinib resistance through FoxO3a-ACSL4 axis-regulated ferroptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1266-1283.
- [27] Hao J F, Chen Q G, Feng Y M, *et al.* Combination treatment with FAAH inhibitors/URB597 and ferroptosis inducers significantly decreases the growth and metastasis of renal cell carcinoma cells via the PI3K-Akt signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 247.
- [28] Chang K, Chen Y J, Zhang X Z, *et al.* DPP9 stabilizes Nrf2 to suppress ferroptosis and induce sorafenib resistance in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(23): 3940-3955.
- [29] 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前列腺癌的增殖和侵袭 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [30] 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.
- [31] 肖艳红, 姜明东, 林叶远, 等. 灯盏花乙素抑制人前列腺癌细胞系 PC-3 的增殖和迁移 [J]. 基础医学与临床, 2024, 44(9): 1229-1235.
- [32] Fu W, Xu L, Chen Y W, *et al.* Luteolin induces ferroptosis in prostate cancer cells by promoting TFEB nuclear translocation and increasing ferritinophagy [J]. *Prostate*, 2024, 84(3): 223-236.
- [33] Han S T, Lin F Y, Qi Y C, *et al.* HO-1 contributes to luteolin-triggered ferroptosis in clear cell renal cell carcinoma via increasing the labile iron pool and promoting lipid peroxidation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3846217.
- [34] 胡乃华. 黄芩苷通过下调 FTH1 诱导膀胱癌细胞铁死亡 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(3): 490.
- [35] Kong N, Chen X Y, Feng J, *et al.* Baicalin induces ferroptosis in bladder cancer cells by downregulating FTH1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 4045-4054.
- [36] 陈夏颖. 黄芩提取物黄芩苷对膀胱癌的药理作用研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2021.
- [37] Zhai J C, Tan R, Yuan S L, *et al.* Unveiling tectorigenin: A novel ferroptosis inducer targeting EGFR in bladder cancer [J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157419.
- [38] Wang C, Jiang H M. Vitexin induces apoptosis and ferroptosis and suppresses malignant proliferation and invasion of bladder urothelial carcinoma through PI3K/Akt-Nrf2 axis [J]. *Lett Drug Des Discov*, 2024, 21(11): 2135-2147.
- [39] Chen Z X, Li W Y, Jia B S, *et al.* Chrysin enhances sunitinib sensitivity in renal cell carcinoma by inducing ferroptosis via targeting PI3K/Akt/GPX4 pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 504: 117531.
- [40] 李艳春. 异甘草素通过上调 HO-1 的表达诱导肾细胞癌发生铁死亡的机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2023.
- [41] Yu R, Zhou Y F, Shi S F, *et al.* Icariside II induces ferroptosis in renal cell carcinoma cells by regulating the miR-324-3p/GPX4 axis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154182.
- [42] Zou P L, Li S H, He Q X, *et al.* Berberine inhibits prostate cancer progression by inducing ferroptosis: Evidence from network pharmacology [J]. *Anticancer Drugs*, 2025, 36(4): 271-279.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Li S Y, Cao H W, Sun P, *et al.* Stachydrine hydrochloride induces cell senescence and ferroptosis of castration-resistant prostate cancer [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(10): 14165-14173.
- [46] Xu A H, Xie Y, Han R B, *et al.* Dihydrochelerythrine induced ferroptosis via glutathione peroxidase 4 downregulation in prostate cancer cells [J]. *Chem Biodivers*, 2025, 22(11): e00968.
- [47] Yu Y, Huang X, Liang C Q, *et al.* Evodiamine impairs HIF1A histone lactylation to inhibit Sema3A-mediated angiogenesis and PD-L1 by inducing ferroptosis in prostate cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 957: 176007.
- [48] 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.
- [49] Hu C Y, Wu H T, Shan Y S, *et al.* Evodiamine exhibits anti-bladder cancer activity by suppression of glutathione peroxidase 4 and induction of ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6021.
- [50] Du Y, Zhao H C, Zhu H C, *et al.* Ferroptosis is involved in the anti-tumor effect of lycorine in renal cell carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(5): 781.
- [51] Sun C W, Sun X X, Chen Y G, *et al.* Platycodin D-mediated METTL16 downregulation promotes docetaxel treatment of prostate cancer by regulating ferroptosis [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1042.
- [52] 孙煜曦. 山楂酸调控 RM-1 细胞增殖、自噬和铁死亡的功能及机制研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2024.
- [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 Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(8): 10939-10949.
- [54] He Z, Shi J X, Zhu B, *et al.* Ginsenoside Rh₂ repressed the progression of prostate cancer through the mitochondrial damage induced by mitophagy and ferroptosis [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1633891.
- [55] Xu Y, Tong Y Y, Lei Z M, *et al.* Abietic acid induces ferroptosis via the activation of the HO-1 pathway in bladder cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114154.
- [56] Jin M, He K, Zhen S Q, *et al.* Asiaticoside enhances the effect of propofol on the invasion, ferroptosis and immune escape of bladder cancer [J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(6): e22242.
- [57] Yu X, He Z Q, Wang Z, *et al.* Brusatol hinders the progression of bladder cancer by Chac1/Nrf2/SLC7A11 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 438(2): 114053.
- [58] Sang J, Liu C K, Liu J, *et al.* Jolkinolide B synergistically potentiates the antitumor activity of GPX4 inhibitors via inhibiting TrxR1 in cisplatin-resistant bladder cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116194.
- [59] Zhao H D, Ding R M, Han J R. Ginsenoside Rh₄ facilitates the sensitivity of renal cell carcinoma to ferroptosis via the Nrf2 pathway [J]. *Arch Esp Urol*, 2024, 77(2): 119-128.
- [60] Luo R Y, Li S, Wang H H, *et al.* Thymoquinone suppresses cell growth and induces ferroptosis in renal cell carcinoma by reducing SERPINH1 expression [J]. *Lett Drug Des Discov*, 2025, 22(2): 100013.
- [61] Vakhrusheva O, Erb H H H, Bräunig V, *et al.* Artesunate inhibits the growth behavior of docetaxel-resistant prostate cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 789284.
- [62] 王思宇, 王宇. 基于 GSH/GPX4 探讨青蒿琥酯对膀胱癌 T24 细胞铁死亡的诱导作用 [J]. 中国现代应用药, 2025, 42(8): 1268-1276.
- [63] 洪庭. 青蒿素衍生物 DHA/ARTS 诱导肾癌细胞系 786-0 发生铁死亡的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [64] 黄成丽, 林芳荣, 李根, 等. 青蒿素衍生物 DHA/ARTS 诱导肾癌细胞系 786-0 发生铁死亡的机制 [J]. 西部医学, 2022, 34(2): 178-184.
- [65] 吕茜. 双氢青蒿素通过 CMA 依赖性 FTH1 降解促进 ccRCC 发生铁死亡 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
- [66] Markowitsch S D, Schupp P, Lauckner J, *et al.* Artesunate inhibits growth of sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through cell cycle arrest and induction of ferroptosis [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3150.
- [67] Yang X Y, Wang L H, Lin P Y, *et al.* Discovery of artesunate (ARS) PROTACs as GPX4 protein degraders for the treatment of bladder cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 293: 117710.
- [68] 安丽杰. 6-姜酚调控 LPS 介导前列腺癌细胞生长与上皮细胞间质转化机制研究 [D]. 宜春: 宜春学院, 2022.
- [69] Zou P L, Chen Z, He Q X, *et al.* Polyphyllin I induces ferroptosis in castration-resistant prostate cancer cells through the ERK/DNMT1/ACSL4 axis [J]. *Prostate*, 2024, 84(1): 64-73.
- [70] Chen Y Y, Hua W X, Huang Y H, *et al.* Polyphyllin VII enhances the sensitivity of prostate cancer cells to docetaxel by promoting mitochondrial dysfunction and inducing ferroptosis [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2025, 105(2): e70053.
- [71] 王力, 王甜, 杨萍. 华蟾素通过 ROS/Nrf2 对前列腺癌细胞增殖及铁死亡的调控作用 [J]. 分子诊断与治疗

- 杂志, 2025, 17(5): 819-822.
- [72] 贾默然, 邵轶群, 盛东亚, 等. 白花丹素调控 Nrf-2/Keap1 信号通路诱导膀胱癌细胞铁死亡 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(20): 39-44.
- [73] 李嘉伟. 白花丹醌抗膀胱癌的药理活性及分子靶点 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2024.
- [74] Chen X, Lu J L, Li H, *et al.* Resveratrol induces oxidative stress and downregulates GPX4 and xCT to activate the ferroptosis pathway for anti-bladder cancer organoids [J]. *J Cancer*, 2025, 16(8): 2613-2625.
- [75] 邵轶群, 盛东亚, 管永俊, 等. 杠柳苷元促进 Nrf2 降解并诱导铁死亡抑制膀胱癌的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(20): 5790-5799.
- [76] Lai Y C, Peng Z P, He Z H, *et al.* Dioscin initiates dual roles in bladder cancer progression via miR-195-5p/FASN/SLC3A2 axis-mediated cell death mechanisms [J]. *Transl Oncol*, 2025, 61: 102534.
- [77] 项煜. 鼓槌石斛提取物毛兰素诱导膀胱癌细胞发生铁死亡的药理机制研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2023.
- [78] Shen H L, Geng Z X, Nie X L, *et al.* Erianin induces ferroptosis of renal cancer stem cells via promoting ALOX12/p53 mRNA N6-methyladenosine modification [J]. *J Cancer*, 2023, 14(3): 367-378.
- [79] 陆雪峰. 去甲斑蝥素通过铁死亡途径调控肾细胞癌细胞增殖和凋亡的分子机制研究 [D]. 宁波: 宁波大学, 2021.
- [80] 谢若鑫, 邱剑光, 王德娟, 等. 藤黄酸对肾透明细胞癌凋亡及铁死亡的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(6): 2011-2016.
- [81] Xu B, Zhu W J, Peng Y J, *et al.* Curcumin reverses the sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) through the induction of ferroptosis via the ADAMTS18 gene [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(7): 3158-3167.
- [82] Lv D, Xiang Y, Song T, *et al.* HECTD2 as a target for veratric acid in the regulation of ferroptosis in renal cell carcinoma [J]. *Amino Acids*, 2024, 56(1): 57.
- [83] Zhang Y Y, Su F Z, Zhu E L, *et al.* A systematical review on traditional Chinese medicine treating chronic diseases via regulating ferroptosis from the perspective of experimental evidence and clinical application [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 246-260.
- [84] Xu W J, Ding J, Li B N, *et al.* Effects of icariin and curcumin on autophagy, ferroptosis, and lipid metabolism based on miR-7/m-TOR/SREBP1 pathway on prostate cancer [J]. *Biofactors*, 2023, 49(2): 438-456.
- [85] 游赣花, 朱建国, 杨萌, 等. 三叶青乙酸乙酯提取物通过 p53/SLC7A11/GPX4 信号通路促进铁死亡抑制前列腺癌 PC-3 细胞增殖 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(9): 4688-4693.
- [86] 李煜桐, 宋杏钰, 赖天立, 等. 多组学探究白骨壤调控铁死亡抗前列腺癌的可能机制 [J]. 中国男科学杂志, 2025, 39(2): 24-33.
- [87] 龙彦西. 铁死亡在白花蛇舌草治疗膀胱癌中的作用及其机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2024.
- [88] Bai K P, Long Y X, Yuan F, *et al.* Hedyotis diffusa injection modulates the ferroptosis in bladder cancer via CAV1/JUN/VEGFA [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 147: 113925.
- [89] 游赣花, 安群英, 何娟, 等. 蛇莓提取物通过 GPX4 诱导铁死亡抑制肾癌细胞 OS-RC-2 增殖 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(4): 662-670.
- [90] 朱健. 益气活血方经 SLC7A11/GPX4 通路诱导去势抵抗性前列腺癌铁死亡的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [91] Fu W, Lin M X, Yan Y T, *et al.* Fuzheng Yiliu Decoction-mediated serum promotes ferroptosis in prostate cancer cells via PPAR γ -PLIN2 pathway [J]. *Andrologia*, 2025, 2025(1): 1728853.
- [92] Cao H W, Wu X T, Gao R J, *et al.* QiLing Decoction promotes ferroptosis of castration-resistant prostate cancer cells by inhibiting FSP1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cancer*, 2023, 14(12): 2236-2245.

[责任编辑 赵慧亮]