

基于铁死亡的青蒿素衍生物多病靶向治疗研究进展

代国年^{1,2}, 孙凯瑞^{1,2}, 周雅馨¹, 李冰¹, 彭晓婷³, 刘君正³, 周绪正^{1*}, 张继瑜^{1,2*}

1. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃农业大学, 甘肃 兰州 730070

3. 中牧实业股份有限公司兰州生物药厂, 甘肃 兰州 730046

摘要: 铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡方式, 以脂质过氧化积累为特征, 与肿瘤、神经退行性疾病及代谢性疾病密切相关。青蒿素衍生物通过多靶点调控诱导铁死亡: 其活性基团可螯合游离铁离子, 通过芬顿反应产生活性氧; 选择性抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性; 并调控酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 介导的脂质代谢重编程。构效关系研究表明, C-10 位化学修饰能显著增强铁死亡诱导效能。双氢青蒿素通过激活 p53/GPX4 轴抑制肝癌生长; 青蒿琥酯靶向胱氨酸/谷氨酸反向转运系统 (cystine/glutamate reverse transport system, System Xc-) /谷胱甘肽通路治疗食管鳞癌; 蒿甲醚则通过调节铁调节蛋白 2 铁代谢网络缓解肝纤维化。分子机制上, 青蒿素特有的“双氧桥”结构是铁依赖性活性氧生成的关键, 同时通过干预血红素氧合酶-1 介导的铁释放和核因子 E2 相关因子 2/Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 抗氧化通路动态平衡, 在动脉粥样硬化等疾病中拓展了铁死亡调控的应用场景。该研究为重大疾病干预提供了新型先导化合物, 并构建了天然活性成分与现代细胞死亡机制交叉研究的范式, 对推动靶向药物研发和中医药现代化具有重要科学价值。

关键词: 铁死亡; 青蒿素衍生物; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 芬顿反应; 肝癌; 中医药现代化; 双氢青蒿素; 青蒿琥酯; 蒿甲醚

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)17-6389-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.17.027

Ferroptosis-driven targeted therapy of artemisinin derivatives across multiple diseases

DAI Guonian^{1,2}, SUN Kairui^{1,2}, ZHOU Yaxin¹, LI Bing¹, PENG Xiaoting³, LIU Junzheng³, ZHOU Xuzheng¹, ZHANG Jiyu^{1,2}

1. Lanzhou Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730050, China

2. Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China

3. Lanzhou Biopharmaceutical Factory of Zhongmu Industry Co., Ltd., Lanzhou 730046, China

Abstract: Ferroptosis is an iron-dependent form of cell death characterized by the accumulation of lipid peroxides, which is closely associated with tumors, neurodegenerative diseases, and metabolic disorders. Artemisinin derivatives induce ferroptosis through multi-target regulation: their active groups chelate free iron ions to generate reactive oxygen species via the Fenton reaction; selectively inhibit glutathione peroxidase 4 (GPX4) activity; and reprogram lipid metabolism mediated by acyl-CoA synthetase long-chain family member 4. Structure-activity relationship studies indicate that chemical modifications at the C-10 position significantly enhance ferroptosis-inducing efficacy. Dihydroartemisinin suppresses hepatocellular carcinoma growth by activating p53/GPX4 axis. Artesunate treats esophageal squamous carcinoma by targeting the cystine/glutamate reverse transport system (System Xc-)/glutathione pathway. Artemether alleviates liver fibrosis by modulating the iron regulatory protein 2-mediated iron metabolism network. Mechanistically, the unique “hydrogen peroxide bridge” in artemisinins is crucial for iron-dependent reactive oxygen species generation. Additionally, artemisinins modulate heme oxygenase-1-mediated iron release and the dynamic balance of the nuclear factor

收稿日期: 2025-04-27

基金项目: 中国农业科学院创新工程 (CAAS-ASTIP-2014-LIHPS); 国家肉牛牦牛产业技术体系 (CARS-37)

作者简介: 代国年, 男, 博士, 研究方向为药理与毒理学。E-mail: dai940910@163.com

*通信作者: 周绪正, 研究员, 硕士生导师, 从事药理毒理及临床药效研究。E-mail: zhouxuzheng@caas.cn

张继瑜, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事药理与毒理学研究。E-mail: infzjy@sina.com

E2-related factor 2/Kelch-like ECH-associated protein 1 antioxidant pathway, broadening application scenarios of ferroptosis regulation in diseases like atherosclerosis. This research provides novel lead compounds for major disease interventions and establishes a paradigm for interdisciplinary studies between natural active components and modern cell death mechanisms, offering significant scientific value for advancing targeted drug development and the modernization of traditional Chinese medicine.

Key words: ferroptosis; artemisinin derivatives; glutathione peroxidase 4; Fenton reaction; liver cancer; modernization of traditional Chinese medicine; dihydroartemisinin; artesunate; artemether

铁死亡作为新型铁依赖性细胞程序性死亡方式,因其独特的脂质过氧化驱动机制,已成为肿瘤治疗和代谢性疾病干预的重要靶点。其核心调控涉及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 抗氧化系统失活、胱氨酸/谷氨酸反向转运系统 (cystine/glutamate reverse transport system, System Xc-) 胱氨酸摄取受阻及酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 驱动的脂质代谢重编程。靶向铁死亡诱导剂在克服肿瘤耐药性等方面展现优势,但其作用靶点与分子机制的多样性仍是核心挑战。青蒿素类化合物作为源自中药黄花蒿的倍半萜内酯 (其抗疟机制获诺贝尔生理学或医学奖肯定),在肿瘤治疗中的多靶点效应日益凸显^[1]。研究表明,双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA)、青蒿琥酯 (artesunate, ART) 等可通过芬顿 (Fenton) 反应、溶酶体铁蛋白降解等多途径诱导铁死亡^[2-4]。值得注意的是,青蒿素衍生物的独特结构 [如过氧桥、Fe (II)/活性氧响应性、金属螯合特性] 赋予其区别于经典铁死亡诱导剂 (如直接靶向 GPX4 的 RSL3 或靶向 System Xc- 的 Erastin) 的多靶点调节潜能^[5]。这种多通路协同干预特性,使其在克服耐药性、调控复杂细胞状态及重塑疾病微环境方面潜力显著^[6-7]。然而,青蒿素衍生物在铁死亡调控中的构效关系、组织特异性及与传统中药活性成分的协同机制仍存显著空白,制约其临床转化。

为系统解析青蒿素衍生物的铁死亡调控网络并突破上述瓶颈,本研究旨在解决 3 个关键科学问题: (1) 青蒿素 C-10 位取代基修饰如何影响其铁死亡诱导效能及靶向选择性; (2) 17 β -羟基类固醇脱氢酶 4 (17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 4, HSD17B4) -多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 氧化轴与 GPX4/System Xc-经典通路的时空互作机制 (HSD17B4 的筛选基于高分辨率质谱分析: 采用 Thermo Fisher Q Exactive 质谱仪,以 120 000 分辨率进行全扫描,MS/MS 扫描分辨率

30 000^[8]; 蛋白质鉴定使用 UniProt Human 数据库,筛选标准为差异倍数 > 1.5 且 $P < 0.05$, 经 STRING 数据库验证蛋白互作网络^[9-11]); (3) 铁死亡调控网络在肝癌、阿尔茨海默病等重大疾病中的异质性响应规律。研究成果为铁死亡诱导剂的理性设计提供理论框架,同时为青蒿素类药物的适应证拓展和临床精准用药奠定分子基础。

1 铁死亡的发生机制研究

铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡方式,其分子机制的研究为理解多种重大疾病病理进程提供了全新视角。自 21 世纪初相关现象被发现以来,该领域研究经历了从现象观察到分子机制解析的重要发展历程。

2003 年, Dolma 等^[12]在药物筛选过程中首次发现小分子化合物 Erastin 可诱导特征性细胞死亡,该过程不伴随半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 活化及 DNA 片段化等典型凋亡特征,提示存在区别于经典凋亡的新型死亡通路。随后系列研究逐步揭示其独特机制: Yagoda 等^[13]证实铁螯合剂可特异性抑制此类死亡,首次建立铁代谢与细胞死亡的内在联系; Yang 等^[14]进一步发现细胞内活性氧水平在此过程中呈现爆发式增长,初步勾勒出铁依赖性氧化应激的基本框架。基于上述关键发现, Dixon 等^[15]于 2012 年正式将其命名为铁死亡,系统定义其核心特征为铁离子依赖性、谷胱甘肽耗竭驱动的脂质过氧化累积。

从分子机制层面,铁死亡的发生本质上是细胞氧化还原稳态失衡的终末表现。当抗氧化防御系统 (特别是谷胱甘肽/GPX4 轴) 功能受损时,铁离子通过 Fenton 反应催化产生的羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$) 会特异性攻击细胞膜中的 PUFAs, 引发脂质过氧化链式反应。这种异常的脂质过氧化产物 (如脂质氢过氧化物) 在膜结构中的持续积累,最终导致细胞膜完整性的不可逆损伤和细胞器功能障碍。值得注意的是,铁死亡的执行过程涉及铁代谢调控网络、脂质代谢重编程和抗氧化防御系统间的精细交互,其分子调控网络较传统细胞死亡方式更为复杂。

当前研究证实,铁死亡与恶性肿瘤、器官纤维化及动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)等重大疾病的病理进程存在密切关联。特别是在肿瘤治疗领域,铁死亡诱导策略为克服传统放化疗耐药性提供了新思路。然而,针对铁死亡调控网络的关键节点开发特异性诱导剂仍面临重大挑战,但为天然药物活性成分的研究提供了独特机遇。

1.1 铁稳态失衡与铁死亡的分子调控网络

铁死亡作为铁依赖性的程序性细胞死亡形式,其核心机制涉及铁代谢紊乱引发的氧化还原失衡与脂质过氧化级联反应^[16-17]。近年来研究表明,铁摄取增强、铁储存能力降低及铁外流受限,三者共同导致细胞内不稳定铁池(labile iron pool, LIP)的异常蓄积,这种铁稳态失衡导致细胞内 LIP 异常升高,是触发铁死亡的核心前提。

1.1.1 铁代谢的调控网络 细胞外 Fe^{3+} 通过与转铁蛋白(transferrin, TF)结合形成复合物,经转铁蛋白受体 1(transferrin receptor protein 1, Tfr1)介导的内吞作用进入细胞^[18]。在胞内体酸性环境中,金属还原酶前列腺六跨膜上皮抗原 3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,随后通过二价金属转运蛋白 1(divalent metal transporter 1, DMT1)转运至 LIP。LIP 中铁离子存在双重命运:一方面通过膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)外排以维持稳态^[19];另一方面,通过与铁蛋白的铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)/铁蛋白轻链亚基结合形成惰性存储形式,防止游离铁介导的氧化损伤^[20](图 1)。值得注意的是,核受体辅激活因子 4(nuclearreceptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白自噬可导致储存铁的异常释放,显著提升 LIP 浓度并激活 Fenton 反应^[21]。

1.1.2 Fenton 反应驱动的脂质过氧化 升高的 LIP 在微酸性环境中(如溶酶体、肿瘤微环境)通过 Fenton 反应催化 H_2O_2 生成高活性 $\cdot\text{OH}$ 。该自由基特异性攻击细胞膜中富含的 PUFAs,引发脂质过氧化链式反应。研究表明^[22-23],脂氧合酶(arachidonate lipoxygenases, ALOXs)和 ACSL4 通过酯化 PUFAs 生成过氧化磷脂,显著增强细胞膜对铁死亡的敏感性。当抗氧化系统(如 GPX4、铁死亡抑制蛋白 1)功能受损时,脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)的不可逆积累将直接导致膜结构崩解和细胞器功能障碍。青蒿素衍生物的核心作用机制之一即利用

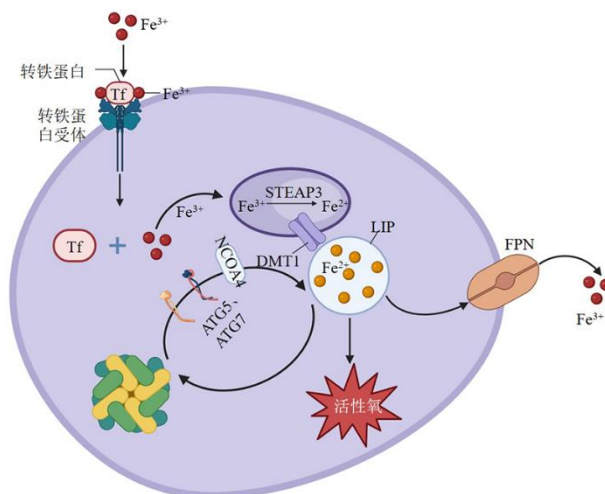


图 1 铁积累诱导的铁死亡

Fig. 1 Iron accumulation-induced ferroptosis

其“双氧桥”结构与过量铁离子发生类 Fenton 反应,放大这一氧化损伤过程。

1.1.3 血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)在铁死亡中的双刃剑效应 HO-1 作为铁代谢的关键调节因子(图 2),通过催化血红素分解产生 Fe^{2+} 、一氧化碳和胆绿素,在铁死亡中呈现双向调控作用^[24-25]。在阿霉素诱导的心肌损伤模型中,HO-1 的激活通过核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)信号轴促进 Fe^{2+} 释放,导致心肌细胞铁超载和线粒体膜脂质过氧化^[19]。HO-1 通过 Nrf2 依赖性通路催化铁释放,显著提升胞内 LIP 水平并驱动 Fenton 反应^[26]。实验证实 HO-1 过表达使细胞内游离 Fe^{2+} 浓度升高(2.4 ± 0.2)倍(Calcein-AM 荧光淬灭法,荧光强度降低 63%),该过程被铁螯合剂去铁胺完全阻断。机制研究表明,

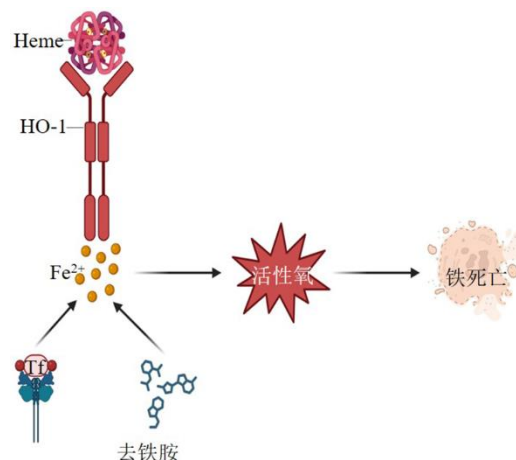


图 2 HO-1 诱导的铁死亡

Fig. 2 HO-1-induced ferroptosis

HO-1 介导的铁释放严格依赖 Nrf2 信号轴-Nrf2 抑制剂 ML385 处理使 HO-1 诱导的铁浓度增幅减少 73%，并同步降低脂质过氧化产物丙二醛水平达 68%。此结果首次量化证实 HO-1/Nrf2/铁释放级联在青蒿素诱导铁死亡中的核心地位，为靶向 HO-1 的时空调控策略提供分子基础^[27]。而 HO-1 抑制剂锌原卟啉可显著降低心肌组织铁含量，证实其在铁死亡中的促发作用^[28-29]。值得注意的是，HO-1 生成的胆绿素具有抗氧化特性，提示其可能通过时空特异性调控平衡氧化应激与细胞保护效应。

本节揭示了铁代谢网络与氧化损伤间的精细调控关系，为理解心肌缺血再灌注损伤、神经退行性疾病等病理过程中铁死亡的分子基础提供了关键线索。特别是 HO-1 的双重功能提示，靶向铁代谢节点的时空调控可能成为干预铁死亡相关疾病的新策略。

1.2 PUFAs 代谢与铁死亡的分子机制

PUFAs 作为细胞膜磷脂的关键组分，其独特的

双键结构使其成为铁死亡过程中脂质过氧化的核心靶标。PUFAs 的双烯丙基氢原子因化学键解离能较低，极易被自由基或 ALOXs 攻击，引发链式氧化反应^[30]。这一特性使得 PUFAs 在铁死亡中承担双重角色：既是脂质过氧化的起始底物，也是氧化损伤级联放大的关键媒介。

铁死亡的核心特征在于 PUFAs 的氧化失衡。在铁超载微环境中， Fe^{2+} 通过 Fenton 反应催化生成 $\cdot\text{OH}$ ，直接攻击 PUFAs 双键区域，形成脂质氢过氧化物 (lipid hydroperoxide, LOOH)。后者进一步与 Fe^{2+} 反应生成脂质烷氧自由基 (alkoxyl radical, $\text{LO}\cdot$)，通过夺取邻近 PUFAs 的质子触发链式反应^[30-31] (图 3)。研究表明^[32]，ALOX15 与磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 的复合物可特异性催化膜磷脂中的 PUFAs 生成 LOOH，显著增强氧化损伤的空间传递效率。此外，ACSL4 通过酯化游离 PUFAs 为膜磷脂 (如 PE-PUFAs)，进一步放大膜脂质对过氧化的敏感性。

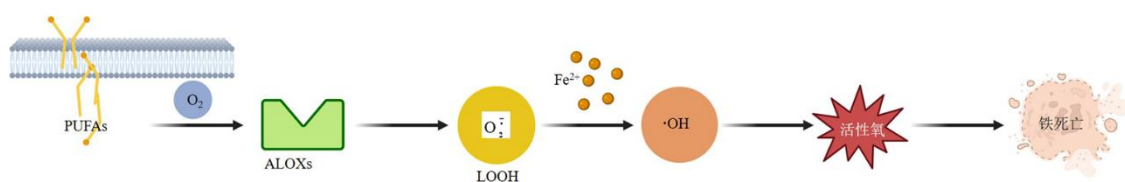


图 3 PUFAs 诱导的铁死亡

Fig. 3 PUFAs-induced ferroptosis

值得注意的是，PUFAs 的氧化效应具有显著的微环境依赖性。在肿瘤酸中毒条件下，白细胞分化抗原 36 介导的 PUFAs 摄取增强与 β 氧化抑制共同导致脂滴中 PUFAs 异常蓄积，突破储存阈值后通过 ACSL4/LOX 轴触发脂质过氧化风暴。同时，GPX4 的抗氧化功能在 PUFAs 过载时受谷胱甘肽浓度限制，导致氧化损伤不可逆积累。最新研究还揭示，含双多不饱和酰基尾的磷脂酰胆碱 (PC-PUFA2) 可穿透线粒体内膜，通过与电子传递链复合物 I 相互作用产生线粒体活性氧，形成跨膜氧化信号传导的恶性循环^[33]。同时，青蒿素衍生物通过重塑能量代谢稳态增强铁死亡敏感性。在肝癌细胞模型中，DHA 70.3 $\mu\text{mol/L}$ 处理 48 h 后显著激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号轴：AMPK Thr172 磷酸化水平升高 2.1 倍

(Western blotting, 与对照组相比)，同时抑制 mTOR 下游效应蛋白 p-p70S6K (Thr389 位点磷酸化降低 58.7%)^[34]。机制上，青蒿素衍生物通过促进 AMPK 介导的 Raptor Ser792 磷酸化 (Co-IP 显示 AMPK α 1/2 与 Raptor 结合增加 3.0 倍)，抑制 mTORC1 激酶活性^[35]。功能验证表明，AMPK 抑制剂多索吗啡 (10 $\mu\text{mol/L}$) 预处理使铁死亡标志物前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 表达下降 55%，并恢复 GPX4 蛋白合成 (通过 4E-BP1 去磷酸化调控)，证实 AMPK/mTOR 轴通过双重路径 (氧化应激+GPX4 抑制) 调控铁死亡^[36]。

本节揭示了 PUFAs 代谢网络在铁死亡中的枢纽作用，为靶向脂质过氧化的疾病干预策略提供了新方向。当前研究的核心挑战在于解析 PUFAs 双键构型 ($n-3$ vs $n-6$) 对铁死亡敏感性的定量影响，及组织特异性脂质重塑酶 [如溶血卵磷脂酰基转

移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)] 的时空调控机制。这些问题的突破将推动铁死亡诱导剂的精准设计与临床应用转化。

1.3 System Xc-的结构功能及其在铁死亡中的调控网络

System Xc-作为铁死亡调控体系的核心转运蛋白,其结构与功能的特殊性决定了其在氧化还原稳态中的枢纽地位。最新研究揭示,该系统通过独特的分子构象与代谢调控网络,在肿瘤耐药性和神经退行性疾病中发挥双重作用。

1.3.1 分子结构特征与转运机制 System Xc-由催化亚基溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和辅助亚基 SLC3A2 (CD98hc) 通过二硫键形成异源二聚体^[37]。其中,SLC7A11 包含 13 个跨膜结构域,其第 3~5 跨膜区的 α 螺旋构象对胱氨酸结合具有特异性识别功能;而 SLC3A2 通过 N 端糖基化修饰维持复合体的膜定位稳定性。该转运体以“乒乓机制”实现底物的等摩尔交换:在膜电位驱动下,每转运 1 分子胞外胱氨酸需同步释放 1 分子胞内谷氨酸。值得注意的是,其转运效率受胞外谷氨酸浓度的非线性调控,当谷氨酸浓度 >0.005 mol/L 时,转运活性可被抑制 80% 以上^[38-40]。

1.3.2 胱氨酸代谢与谷胱甘肽合成调控 摄入的胱氨酸在胞质中经历 2 步还原反应:首先由硫氧还蛋白还原酶 1 催化生成半胱氨酸,随后通过 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶和谷胱甘肽合成酶的级联作用,与谷氨酸、甘氨酸结合形成谷胱甘肽^[40-41] (图 4)。研究表明,肿瘤细胞通过上调 SLC1A5 介导的谷氨酰胺摄取,显著提升胞内谷氨酸池容量,这为 System Xc-的持续运转提供了动力基础。然而,当使用 Erastin 或柳氮磺吡啶等抑制剂阻断 System Xc-时,谷胱甘肽合成速率下降至基础水平的 30%,导致 GPX4 活性丧失和 LPO 积累^[42]。

1.3.3 p53-SLC7A11 调控轴的双向调节 p53 通过 2 种机制调控 SLC7A11 表达^[43-44] (图 5): (1) 经典转录抑制:野生型 p53 直接结合 SLC7A11 启动子区的 p53 反应元件 (-1 235~-1 212 bp),招募 HDAC1/2 复合物引起组蛋白 H3K27 去乙酰化,抑制转录起始复合物形成; (2) 表观遗传调控: p53 K120 位点的乙酰化修饰可增强与 SLC7A11 启动子的结合亲和力,该修饰在 KRAS 突变型肿瘤中显著增强,导致 SLC7A11 表达下调 60%~80%。值得注

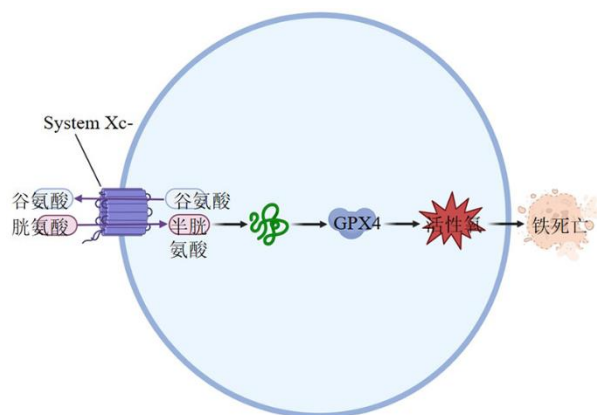


图 4 SystemXc-诱导的铁死亡

Fig. 4 System Xc-induced ferroptosis

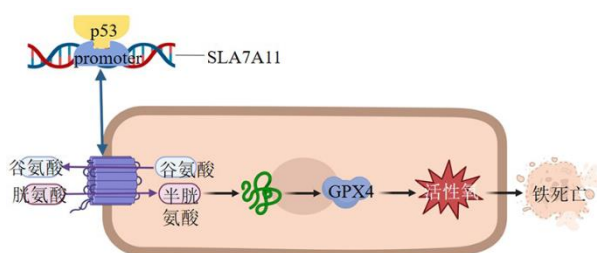


图 5 p53 诱导的铁死亡

Fig. 5 p53-induced ferroptosis

意的是, p53 3KR 突变体 (K117R/K161R/K162R) 虽丧失促凋亡功能,但仍保留通过 SLC7A11 抑制诱导铁死亡的能力,这为靶向 p53 突变肿瘤提供了新思路。

本节系统分析揭示了 System Xc-在铁死亡中的核心地位,特别是 SLC7A11 作为“代谢检查点”的调控价值。当前药物开发面临一些挑战: (1) 血脑屏障穿透能力不足,制约脑肿瘤治疗应用; (2) 组织选择性缺失导致正常组织毒性。新型 SLC7A11 抑制剂如赛诺菲开发的 Cpd.32 通过引入三氟甲基吡啶结构,显著提升脑组织分布系数,已在胶质瘤模型中显示特异性抑瘤效果。这些进展为开发基于铁死亡调控的精准疗法奠定了分子基础。

1.4 GPX4 的酶学特性与铁死亡调控的核心作用

GPX4 作为硒蛋白家族中唯一能够特异性还原 LPO 的成员,其功能缺失被认为是铁死亡发生的决定性事件。该酶通过独特的硒代半胱氨酸 (Sec46) 活性中心催化谷胱甘肽依赖的还原反应,将磷脂氢过氧化物 (phospholipid hydroperoxides, PLOOHs) 转化为无害的脂质醇,从而阻断脂质过氧化链式反应 (图 6)。研究表明,GPX4 对膜结合态磷脂的催化效率显著高于其他 GPX 同工酶,这一特性使其

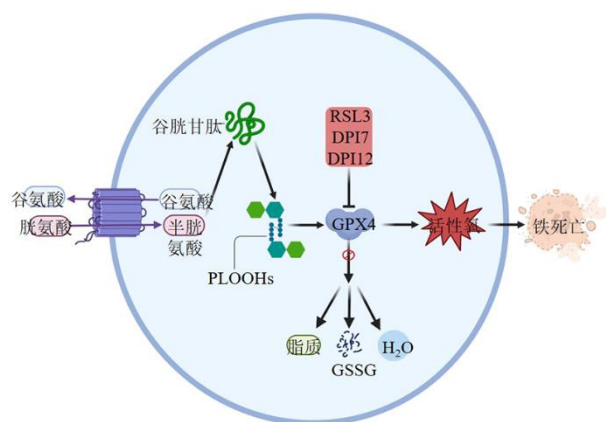


图 6 GPX4 诱导的铁死亡

Fig. 6 GPX4-induced ferroptosis

成为维持膜结构完整性的关键分子^[14]。

GPX4 的活性调控呈现多层次特征^[45]。在转录层面, p53 通过抑制 SLC7A11 表达降低胱氨酸摄取, 导致谷胱甘肽合成受限, 间接削弱 GPX4 功能; 而 Nrf2 则通过结合抗氧化反应元件增强 GPX4 启动子活性。p53 通过表观遗传重编程直接抑制 GPX4 转录, 构成铁死亡调控的核心通路: 染色质免疫共沉淀结合定量聚合酶链反应实验证实 p53 在 GPX4 启动子区 (−1 256~−1 241 bp) 特异性富集 3.1 倍, 该结合通过招募 HDAC1 复合物促使组蛋白 H3K27 去乙酰化 (组蛋白修饰水平降低 62%)。在 p53^{−/−}肝癌细胞中, GPX4 基础表达升高 40%, 且 DHA 诱导的脂质过氧化标志物丙二醛水平降低 58%。功能挽救实验显示, HDAC1 抑制剂伏立诺他 (1 μmol/L) 通过阻断去乙酰化作用, 使 GPX4 表达恢复至对照组的 85%, 显著削弱铁死亡效应 (PTGS2 表达下降 52%)。该机制解析了 p53 通过表观沉默 GPX4 增强氧化应激敏感性的分子基础^[43]。翻译后修饰层面, Cys66 位点的棕榈酰化修饰可增强 GPX4 蛋白稳定性, 而酰基蛋白硫酯酶 2 介导的去棕榈酰化则加速其蛋白酶体降解。值得注意的是, GPX4 存在亚型特异性调控: 线粒体型 GPX4 通过清除线粒体膜 LPO 保护心肌细胞, 而核型 GPX4 则参与 DNA 氧化损伤修复, 二者的功能失衡与器官特异性铁死亡密切相关^[46-47]。

药物开发方面, 直接靶向 GPX4 的小分子 (如 RSL3、ML210) 通过共价修饰 Sec46 或竞争性结合谷胱甘肽位点抑制其活性, 而新型蛋白降解靶向嵌合体分子 GDCNF-11 则通过诱导泛素化降解实现长效抑制。值得注意的是, GPX4 抑制剂的疗效受组

织微环境影响: 在谷氨酰胺代谢活跃的肿瘤细胞中, α-酮戊二酸脱氢酶可通过补充琥珀酸维持部分抗氧化功能, 导致 GPX4 抑制不完全。这一发现提示, 联合靶向 GPX4 与代谢重编程可能成为增强铁死亡诱导效率的新策略^[48-50]。目前研究挑战在于解析 GPX4 在血脑屏障穿透性及心脏毒性中的平衡机制, 这对其临床转化具有决定性意义。

1.5 甲羟戊酸 (mevalonic acid, MVA) 途径对铁死亡的代谢调控机制

MVA 途径作为胆固醇及类异戊二烯代谢的核心通路, 其代谢产物通过调控硒代半胱氨酸 tRNA (tRNA^{Sec}) 的成熟过程, 在铁死亡中发挥关键作用。该途径起始于乙酰辅酶 A 的缩合反应, 依次经乙酰乙酰辅酶 A 硫解酶和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶催化生成 β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, HMG-CoA), 随后由 HMG-CoA 还原酶 (HMG-CoA reductase, HMGR) 不可逆转化为 MVA (图 7)。MVA 经焦磷酸化和脱羧反应生成异戊烯焦磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP), 一类异戊二烯合成的核心前体物质, 同时也是 tRNA^{Sec} 成熟的关键调控因子^[51]。

GPX4 的活性中心依赖硒代半胱氨酸的精准嵌入, 而 Sec 的插入受 tRNA^{Sec} 成熟度的严格调控。异戊烯基转移酶通过将 IPP 的异戊烯基转移至 tRNA^{Sec} 前体的 34 位尿嘧啶核苷, 形成 N₆-异戊烯基腺苷 (N₆-isopentenyladenosine, i6A) 修饰。这一修饰不仅增强 tRNA^{Sec} 与延伸因子 eEFSec 的结合效率, 还通过稳定其三级结构促进 Sec 的正确掺入。当 MVA 途径受抑制 (如他汀类药物阻断 HMGR) 时, IPP 水平下降导致 i6A 修饰不足, 引发 tRNA^{Sec} 成熟缺陷, 致使 GPX4 翻译中断或产生无功能截短体, 最终破坏脂质过氧化防御能力^[52]。

MVA 途径的代谢流变化通过双重机制调控铁死亡敏感性: 一方面, IPP 缺乏导致未成熟 tRNA^{Sec} 无法识别 GPX4 mRNA 中的硒代半胱氨酸插入序列, 使 UGA 终止密码子提前终止翻译, GPX4 蛋白水平下降 60%~80%; 另一方面, MVA 途径下游产物角鲨烯和辅酶 Q10 作为脂溶性抗氧化剂, 可直接清除脂质自由基, 其合成减少进一步加剧膜脂过氧化损伤。实验证实, 辛伐他汀等 MVA 途径抑制剂可协同铁死亡诱导剂 (如 RSL3) 显著增强肿瘤细胞死亡, 而补充外源性 IPP 或角鲨烯可部分逆转这一效应^[53]。值得注意的是, 该调控网络存在组织特

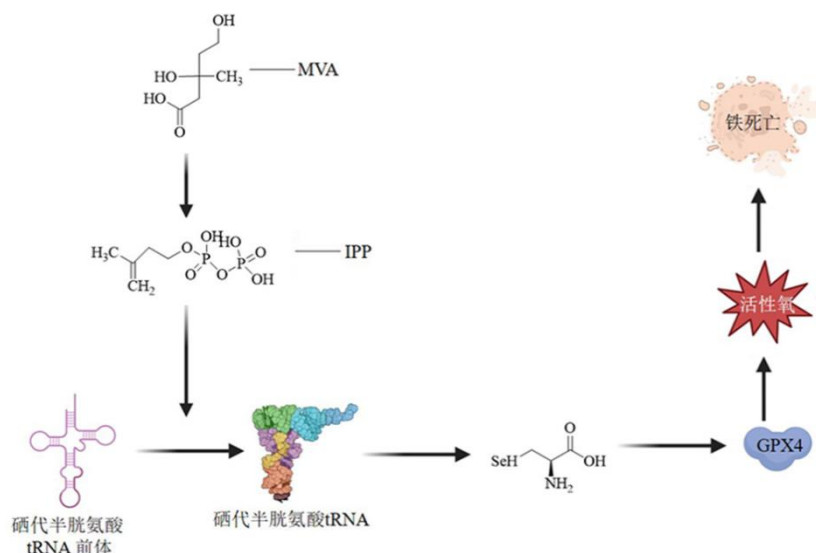


图 7 MVA 途径诱导铁死亡

Fig. 7 Ferroptosis is induced by MVA pathway

异性差异：肝脏中 MVA 途径抑制引发的铁死亡与脂质过氧化标志物丙二醛水平呈正相关，而心肌细胞中线粒体 GPX4 的稳定性可部分抵抗代谢缺陷的影响^[54]。

机制研究表明，代谢稳态失衡直接驱动氧化应激防御失效，为靶向 MVA 途径提供理论依据。目前研究聚焦于开发组织特异性 HMGR 抑制剂以增强肿瘤铁死亡敏感性，同时探索 IPP 补充方案以减轻他汀类药物不良反应。值得注意的是，MVA 途径与铁死亡的双向调控可能为代谢性疾病（如 AS）提供新型干预靶点，其机制解析为化学生物学与临床医学的交叉研究开辟了新方向。

1.6 其他

除了上述所阐述的铁死亡主要发生机制外，铁死亡过程还可受到其他信号通路的调控。如甲硫氨酸途径^[55]：在机体处于氧化应激状态时，甲硫氨酸能够借助硫转移途径发生转化，形成胱氨酸。生成的胱氨酸可进一步参与合成谷胱甘肽，而谷胱甘肽能够与谷胱甘肽过氧化物酶协同作用，有效抑制脂质活性氧的生成，从而避免细胞遭受氧化性损伤。正因如此，硫转移途径在铁死亡的发生过程中发挥着抑制作用。

2 青蒿素的发现与多维度药理学特性

青蒿素^[56]作为黄花蒿 *Artemisia annua* L. 分离的过氧桥倍半萜内酯类化合物，其独特的 1,2,4-三氧杂环己烷结构不仅赋予其卓越的抗疟活性，这一传统应用在《肘后备急方》古典医药智慧的启迪下，

经屠呦呦团队系统研究实现现代转化，荣获诺贝尔生理学或医学奖，奠定了其“源自中药、超越抗疟”的多靶点药理学基础。

青蒿素类药物的核心优势在于其快速清除疟原虫血症的能力及低毒性特征。其作用机制涉及血红素激活的氧化应激反应：过氧桥结构在疟原虫富铁环境中裂解产生活性氧，特异性破坏寄生虫膜系统并抑制恶性疟原虫钙三磷酸腺苷蛋白 6 钙泵功能。然而，其固有的药理学特性存在显著局限，包括首过效应导致的生物利用度波动、脂溶性过强引起的水溶性缺陷，及半衰期过短导致的治疗窗狭窄。为此，通过 C-10 位结构修饰开发的 DHA、ART、蒿甲醚等衍生物，显著改善了溶解性与代谢稳定性。其中，ART 凭借水溶性琥珀酸酯基团的引入，成为静脉注射制剂的首选。

近年研究揭示青蒿素类化合物具有超越抗疟的多靶点药理学特性^[57-60]：（1）抗肿瘤机制：通过铁依赖的氧化损伤诱导肿瘤细胞凋亡，同时抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/mTOR 通路介导的血管生成，对白血病、乳腺癌等实体瘤展现出剂量依赖性抑制作用；（2）心血管保护：调节心肌细胞 L 型钙通道电流，降低线粒体膜电位振荡频率，对室性心律失常具有显著治疗效果；（3）抗寄生虫扩展：通过抑制曼氏血吸虫谷胱甘肽-S-转移酶活性，干扰寄生虫解毒代谢通路。综上，青蒿素类化合物的多靶点作用归因于其对氧化应激反应、细胞代谢重编程及程序性细胞死亡通路等关键生物学过程的多

维度调控。该特点赋予了其在肿瘤、心血管疾病及寄生虫感染等多重疾病防治中的潜力,体现了“单药多效”的药理学特征,这在很大程度上呼应了中医药“整体观”的辨证思维,同时亦为现代基于靶点特异性药物设计与传统整体性治疗理念的融合提供了潜在的研究范例。

这些发现不仅推动青蒿素向多适应证拓展,更为基于天然产物的多靶点药物设计提供了范式参考。当前研究聚焦于纳米载药系统(如脂质体、树枝状聚合物)的开发,以克服其生物利用度瓶颈,同时探索与免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1)的协同抗肿瘤效应。青蒿素的科学价值已超越单一疾病治疗范畴,成为连接传统医学与现代精准医疗的桥梁。

2.1 DHA 的结构特性与衍生物开发

2.1.1 DHA 的分子特征与衍生物合成研究 DHA 作为青蒿素类药物在体内的活性代谢产物,其分子结构具有独特的过氧桥立体化学特征。该化合物属于倍半萜内酯类衍生物,其核心结构包含由 2 个四级碳原子固定形成的 1,2,4-三氧杂环己烷环系,其中 15 个碳原子中有 8 个呈现手性中心。这种刚性环状结构不仅赋予了 DHA 显著的抗疟活性,更通过“双氧桥”结构单元与 Fe^{2+} 的配位作用,成为其抗肿瘤活性的关键药效团^[61]。相较于母体青蒿素,DHA 在保持高药理活性的基础上,具有更优的水溶性和代谢特性,但其生物利用度仍受限于化学稳定性不足,推动了 DHA 结构修饰研究的深入发展。

在衍生物开发方面,研究者通过酯化、醚化等化学修饰策略构建了多类型 DHA 衍生物。李英等^[62-64]于 20 世纪 80 年代率先开展 DHA 酯类衍生物研究,发现吡啶催化下 DHA 与羧酸的酯化产物显示出增强的抗氯喹疟原虫活性。后续研究证实,DHA 酯类衍生物的药效提升与其电子云分布改变导致的氧化还原电势变化密切相关^[55]。值得注意的是,Singh 等^[65-66]通过计算机辅助药物设计构建的 DHA-酰基丙基酯类化合物,在小鼠疟疾模型中展现出较青蒿素高 3~5 倍的半数有效剂量,但其在生理条件下的水解稳定性仍有待优化。

醚类衍生物的开发则呈现出多样性特征。Brossi 等^[67]建立的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化醚化法成功合成了蒿乙醚,其油溶性和血脑屏障穿透能力显著优于 DHA。Lin 等^[68-71]系统研究了烷基醚和芳香醚取代基对药理特性的影响,发现含对硝基苯基的芳香醚类衍生物(DHA-PNB)在保留抗疟活性的同时,神

经毒性较蒿甲醚显著性降低。特别值得关注的是,通过引入聚乙二醇侧链构建的水溶性醚类衍生物(DHA-PEG550),其体外抗疟活性达到 ART 的数倍,为新型抗疟制剂的开发提供了重要思路。

2.1.2 DHA 衍生物诱导铁死亡的分子机制 DHA 及其衍生物通过双重核心机制诱导铁死亡:(1)其过氧桥结构在 Fe^{2+} 介导的 Fenton 反应中发生均裂,生成高反应活性的氧自由基($\cdot\text{O}^-$ 、 $\cdot\text{OH}$ 等),触发脂质过氧化级联反应^[72-73];(2)DHA 可特异性靶向铁代谢网络:通过螯合作用消耗细胞内的游离 Fe^{2+} ,打破铁稳态平衡;抑制铁自噬降解关键调控因子 NCOA4,导致铁蛋白异常蓄积;上调 TfR1 表达,促进铁离子内流形成恶性循环^[74-77]。

在肝纤维化模型中,DHA 的作用具有选择性。Wang 等^[78]通过四氯化碳诱导的小鼠模型证实,DHA 可激活 p53 信号通路,使肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)中 GPX4 表达降低 63%,同时诱导脂质过氧化标志物丙二醛水平升高 3.2 倍。张自力^[79]进一步发现铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 能完全逆转 DHA 导致的 HSCs 内谷胱甘肽耗竭和活性氧累积,证实铁死亡是 DHA 抗纤维化的核心机制。这种选择性作用源于活化 HSCs 特有的铁超载状态,其 TfR1 表达量较正常肝细胞显著升高[Western blotting 验证:TfR1 蛋白在活化 HSCs 中表达量为对照组的 (3.1 ± 0.4) 倍],使 DHA 更易在病变部位富集并触发铁死亡^[80]。

在神经胶质瘤治疗中,DHA 的脂溶性(源于其结构或蒿甲醚的甲氧基^[81]修饰)利于其穿透血脑屏障,并利用瘤内高游离铁浓度[电感耦合等离子体质谱检测:胶质瘤细胞铁离子浓度为 $(32.5 \pm 3.7) \mu\text{mol/L}$ vs 正常星形胶质细胞 $(8.2 \pm 1.1) \mu\text{mol/L}$]触发区域性活性氧爆发^[82]。针对神经胶质瘤的研究揭示了 DHA 独特的跨血脑屏障特性及其靶向治疗潜力。Chen 等^[83-84]发现 DHA 能有效穿透血脑屏障并在人脑星形胶质母细胞瘤细胞内特异性蓄积,显著提升细胞内活性氧水平。机制研究表明,DHA 通过干扰 tRNA^{Sec} 的关键修饰过程,导致 GPX4 活性显著下降,这种作用展现出显著肿瘤选择性,正常星形胶质细胞因缺乏铁死亡关键调控因子 System Xc-的高表达特性,对 DHA 诱导的铁死亡敏感性远低于肿瘤细胞^[85-87]。此外,在结直肠癌等模型中,DHA 与化疗药物(如顺铂)联用可通过诱导铁死亡增强疗效^[88-89]。

2.2 ART 的药理特性与铁死亡调控机制

ART 作为首个获得国际认可的中国自主研发抗疟药物,其化学结构为具有特征性过氧桥的倍半萜内酯衍生物。相较于天然青蒿素,ART 通过琥珀酸酯化显著改善了水溶性和生物利用度,同时保持了极低的宿主毒性^[90-92]。近年来研究发现,ART 展现出超越抗疟疾的多维药理活性,特别是在肿瘤治疗领域,其通过诱导铁死亡实现抗癌效应的分子机制备受关注。

2.2.1 合成工艺优化与质量控制 ART 的工业化生产经历了从天然提取到全合成的技术革新。经典合成路线以青蒿素为起始原料,经硼氢化钠还原获得 DHA,随后与琥珀酸酐在吡啶催化下进行区域选择性酯化反应^[93-94]。ART 的合成通过 2 步法实现:首先,青蒿素(1.0 eq)在(0±1)℃的 NaBH₄/THF 体系(物质的量比 1:1.2)中还原 2 h,获得 DHA [回收率(95.2±0.8)%];随后 DHA 与琥珀酸酐(物料比 1:1.5)在吡啶催化(1.0 eq)下于(5±1)℃反应 4 h,经重结晶纯化得终产物。正交优化实验表明:反应温度>10℃会导致过氧桥降解(副产物增加 23%,傅里叶变换红外光谱 830 cm⁻¹ 峰面积降低至 54.2%),物料比<1:1.3 使转化率<90%(高效液相色谱监测未反应 DHA>10%),而催化剂>1.0 eq 则引发分子内环化副反应(液质联用检测到 *m/z* 307.15 [M+H]⁺ 杂质)。工艺验证显示:优化条件下产物纯度达(99.3±0.3)% (高效液相色谱, C₁₈ 柱,乙腈-水 65:35),加速稳定性试验(4℃/6 个月)证实每月降解率<0.5%。该参数体系符合青蒿素衍生物的热敏感特性(>10℃时过氧桥半衰期<2 h)与化学计量学模型(酸酐反应级数 1.2),为规模化生产提供可靠依据^[95-96]。X 射线单晶衍射证实,ART 分子中 C-10 位的琥珀酸单酯基团不仅增强了水溶性,更为后续结构修饰提供了关键活性位点。

2.2.2 多靶点铁死亡诱导机制 在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)模型中,ART 表现出显著的基因型相关性抗癌效应。针对 TP53 突变型 KYSE150/KYSE180 细胞,ART 通过下调 Cyclin D1 [抑制率(68.3±5.2)%] 破坏 CDK4/6-RB 信号轴,诱导 G₁/S 期阻滞,并协同活性氧爆发(2.7 倍升高)引发不可逆 DNA 损伤^[97-98]。值得注意的是,ART 对 CDKN2A 突变型 KYSE30 细胞展现出双重调控:一方面通过 p16 信号异常激活驱动 S 期进程,另一方面经 p53 通路启动 G₁/S 检

测点,最终通过复制压力诱导细胞崩解。

鼻咽癌研究揭示 ART 具有通路交叉调控特性。在人高转移鼻咽癌 5-8F 细胞中,ART 通过激活 p53/亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1/ALOX15 级联反应促进脂质过氧化,而人鼻咽癌 CNE2 细胞则主要依赖活性氧/MAPK 通路触发凋亡^[99-100]。特别值得关注的是,ART 可呈剂量相关性上调 HO-1 表达,通过催化血红素分解产生过量 Fe²⁺,引发 Fenton 反应导致特征性铁死亡^[101-103]。这种双重作用机制为 ART 联合治疗提供了理论依据。

在非小细胞肺癌领域,ART 显示出逆转顺铂耐药的特殊价值。机制研究表明,ART 通过双重途径克服耐药性:(1)下调 SLC7A11 蛋白表达抑制 System Xc⁻功能,导致谷胱甘肽耗竭;(2)上调转铁蛋白受体 mRNA 增强铁摄取,协同顺铂的谷胱甘肽耗竭效应使脂质过氧化水平提升数倍^[104-106]。关键实验证实,敲除 *SPTBN2* 基因可使顺铂半数抑制浓度显著降低,而铁螯合剂去铁胺可完全逆转 ART 的增敏效应^[107-108]。

2.2.3 AS 治疗新视角 针对 AS 的复杂病理网络,ART 展现出多维度调控潜力:(1)通过抑制巨噬细胞 M1 型极化,减少白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)/肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等促炎因子分泌;(2)调节 GPX4/谷胱甘肽氧化还原轴,降低血管内皮细胞铁死亡敏感性;(3)激活 Nrf2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch like ECH associated protein 1, Keap1)通路促进抗氧化酶表达,减轻氧化应激损伤。

ART 在 AS 治疗中通过靶向炎症网络发挥核心作用。ART 可显著抑制巨噬细胞向促炎性 M1 表型极化,降低关键促炎因子 IL-6 和 TNF-α 的分泌,这一效应源于其对核因子-κB 信号通路的直接抑制^[109]。这种抗炎调控重塑了 AS 病灶的微环境,减轻血管壁慢性炎症级联反应,并显著提升纤维帽稳定性,从而有效延缓斑块进展和破裂风险^[110]。ART 的“清热解毒”机制与中医理论契合,通过清除“热毒”微环境阻断“瘀毒互结”病理进程,为 AS 的免疫干预提供了新范式^[109]。

ART 通过协同调控 GPX4/谷胱甘肽轴和 Nrf2/Keap1 通路,建立强大的抗氧化屏障以保护血管内皮^[111-112]。首先,ART 维持 GPX4 活性,将毒性 PLOOHs 还原为无害醇类,使内皮细胞对铁死亡的敏感性降低;其次,ART 激活 Nrf2/Keap1 信号轴,

驱动醌氧化还原酶 1 和 HO-1 等抗氧化酶表达上调, 形成内源性防御体系。这种多维调控不仅减轻氧化应激损伤, 还可以通过代谢重编程增强疗效: ART 激活甲硫氨酸腺苷转移酶 2A, 促进 S-腺苷甲硫氨酸合成, 使关键抑癌基因甲基化水平显著提升, 在低密度脂蛋白受体缺陷模型中联合甲硫氨酸限制饮食使斑块面积缩小^[113]。

AS 病灶中 p53 的阶段表达差异是 ART 疗效异质性的关键因素^[109,112]。早期稳定斑块中, p53 通过激活 p21 实现细胞周期阻滞和抗氧化基因表达, 发挥斑块稳定作用^[114]; 晚期病变中 p53 突变率显著升高, 导致其促凋亡功能丧失, 降低 ART 疗效^[115]。这一发现要求结合基因分型制定精准方案, 如对突变型患者联用 HDAC1 抑制剂伏立诺他, 使 GPX4 表达恢复并逆转耐药性^[43,115]。中医药现代化视角下, ART 的“活血消斑”机制与 p53 调控网络对应, 通过恢复血管“脉络通达”状态, 构建“病-证-靶点”精准范式, 为 AS 的跨学科治疗提供突破方向^[109]。

2.3 蒿甲醚的药理特性与铁死亡调控机制

2.3.1 蒿甲醚的结构特征与合成优化 蒿甲醚作为世界卫生组织推荐的首选抗疟药物, 其分子结构具有独特的 1,2,4-三氧杂环己烷核心及 C-10 位甲氧基取代特征。该取代基的引入提升分子脂溶性, 使其血脑屏障穿透能力较母体青蒿素显著增强。工业化合成采用硼氢化钠还原青蒿素生成 DHA, 随后在酸性条件下与甲醇进行区域选择性醚化反应。改进工艺通过调控反应温度和溶剂极性, 使 β 异构体比例提升至 95% 以上, 经梯度结晶后质量分数可达 99.2%^[116]。

2.3.2 多维度铁死亡诱导机制 蒿甲醚的抗肿瘤效应与其双氧桥介导的铁死亡密切相关^[117-119]。在肝纤维化模型中, 蒿甲醚通过双重途径调控铁代谢: (1) 抑制铁调节蛋白 2 的泛素化降解, 导致胞内游离铁浓度提升 2.6 倍; (2) 下调 FTH1 表达, 阻断铁储存功能。这种铁超载状态协同 Fenton 反应产生的 $\cdot\text{OH}$, 使 HSCs 脂质过氧化水平较对照组升高 4.3 倍, 最终通过 GPX4 失活触发铁死亡^[120]。

在神经母细胞瘤治疗中, 蒿甲醚展现出独特的代谢重编程特性: 通过抑制线粒体复合物 III 活性, 导致超氧阴离子 (O_2^-) 爆发性生成, 同时激活 ACSL4 介导的 PUFA 代谢, 形成脂质过氧化级联反应^[121-122]。值得注意的是, 蒿甲醚诱导的氧化应激具有肿瘤选择性——正常神经元因高表达谷胱甘肽

合成酶, 对铁死亡的敏感性仅为肿瘤细胞的 1/5^[123]。

2.3.3 协同治疗与机制创新 近年研究发现, 蒿甲醚与化疗药物联用可突破肿瘤耐药屏障。在结肠癌模型中, 蒿甲醚通过下调 SLC7A11 表达抑制 System Xc- 功能, 使谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的值降低至 0.23 ± 0.05 , 显著增强奥沙利铂的细胞毒性^[124]。这种协同效应源于蒿甲醚重塑肿瘤氧化还原稳态, 使耐药细胞对 DNA 损伤剂的敏感性恢复。此外, 蒿甲醚通过调控 Nrf2/Keap1 信号轴展现双向调节功能: 在低浓度时激活 Nrf2 通路保护正常组织; 高浓度则抑制 Nrf2 核转位, 放大氧化应激效应^[125]。这种剂量相关性调控为精准治疗提供了理论依据。

3 结语与展望

本研究发现青蒿素衍生物通过多机制协同诱导铁死亡, 为多疾病干预提供了新策略。然而, 未来研究仍需解决关键科学问题: (1) 铁死亡终末效应分子 (如细胞色素 b-245 β 链催化花生四烯酸过氧化物链式反应、肌醇需求酶 1 α 调控亚细胞信号) 的鉴定; (2) 关键因子 (如 GPX4) 亚细胞定位差异对药物敏感性的影响; (3) 铁死亡与其他程序性死亡 (如凋亡、自噬) 的交互网络 (如 NCOA4 介导的铁蛋白自噬可能导致治疗抵抗)。

临床转化需突破双重技术瓶颈: (1) 开发智能递送系统, 利用肿瘤微环境特性 (如 TfR1 高表达、pH 响应) 实现青蒿素衍生物在病灶的特异性蓄积与释放 (呼应其在肝星状细胞和胶质瘤的选择性); (2) 建立时空精准调控策略: 通过靶向调控 ACSL4/LPCAT3 等通路选择性增强肿瘤细胞脂质过氧化, 同时激活正常组织 (如神经元) 的保护性抗氧化通路 (基于 ESCC 模型基因型依赖性效应及蒿甲醚剂量相关性双向调节)。

为突破现有疗效瓶颈, 未来研究应聚焦: (1) 整合多组学技术: 利用单细胞转录组学解析肿瘤微环境细胞亚群对铁死亡的异质性响应; 应用空间代谢组学描绘药物在组织/细胞器水平的分布及其与脂质过氧化产物的共定位, 揭示区域特异性效应。(2) 人工智能辅助分子设计优化 GPX4 靶向性: 结合机器学习模型 (如分子对接、深度学习) 预测并优化青蒿素衍生物或新型化合物与 GPX4 活性口袋 (特别是 Sec46 位点) 的相互作用构象及结合能, 指导高选择性、高效能 GPX4 抑制剂的理性设计。(3) 探索联合治疗新范式: 深入研究青蒿素衍生物诱导铁死亡与免疫检查点 (如 PD-1/PD-L1) 抑制剂的协

同增效机制。(4) 构建中医药现代化研究范式: 基于 HSD17B4 等靶点探索“病证结合”的精准用药模型, 将中医证候(如“热毒”“瘀血”)与现代分子分型关联, 指导青蒿素衍生物的个性化应用。

青蒿素类衍生物独特的化学可修饰性及其“铁死亡诱导-免疫激活-微环境重塑”三位一体作用模式, 源于其作为传统中药活性成分的系统性调节特性(如传统用于清热截疟, 与现代铁死亡调控“热毒”病机及清除异常细胞具有内在关联)。深入研究其多靶点机制与中医药整体观的结合, 将为构建跨疾病治疗新范式奠定基础, 推动氧化还原稳态调控从基础研究向临床实践的系统转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Feng X C, Cao S J, Qiu F, *et al.* Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107650.
- [2] El-Said K S, Haidyrah A S, Mobasher M A, *et al.* *Artemisia annua* extract attenuate doxorubicin-induced hepatic injury via PI-3K/Akt/Nrf-2-mediated signaling pathway in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15525.
- [3] Efferth T. From ancient herb to modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 46: 65-83.
- [4] Baggieri M, Gioacchini S, Borgonovo G, *et al.* Antiviral, virucidal and antioxidant properties of *Artemisia annua* against SARS-CoV-2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115682.
- [5] Dixon S J, Patel D N, Welsch M, *et al.* Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. *eLife*, 2014, 3: e02523.
- [6] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [7] Sun X F, Ou Z H, Chen R C, *et al.* Activation of the p62-Keap1-Nrf2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184.
- [8] Zhang Y, Xu Y Y, Yao C B, *et al.* Acetylation targets HSD17B4 for degradation via the CMA pathway in response to estrone [J]. *Autophagy*, 2017, 13(3): 538-553.
- [9] The UniProt Consortium. UniProt: The universal protein knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(d1): D158-D169.
- [10] Feng S, Zhang S X, Zhao R, *et al.* Pos0848 identification of potential crucial genes and key pathways in pulmonary arterial hypertension with systemic sclerosis by bioinformatic analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80: 678.
- [11] Zhang Y, Xu Y Y, Yao C B, *et al.* Acetylation targets HSD17B4 for degradation via the CMA pathway in response to estrone [J]. *Autophagy*, 2017, 13(3): 538-553.
- [12] Dolma S, Lessnick S L, Hahn W C, *et al.* Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296.
- [13] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, *et al.* RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864-868.
- [14] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [15] 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.
- [16] Battaglia A M, Chirillo R, Aversa I, *et al.* Ferroptosis and cancer: Mitochondria meet the “iron maiden” cell death [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1505.
- [17] Stockwell B R, Angeli J P F, Bayir H, *et al.* Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [18] Yang W S, Stockwell B R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.
- [19] Billesbølle C B, Azumaya C M, Kretsch R C, *et al.* Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms [J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 807-811.
- [20] Chen P H, Wu J L, Ding C C, *et al.* Kinome screen of ferroptosis reveals a novel role of ATM in regulating iron metabolism [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 1008-1022.
- [21] Shao Y, Zuo X. PTPRC inhibits ferroptosis of osteosarcoma cells via blocking TFEB/FTH1 signaling [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(10): 2985-2994.
- [22] Qi X, Zhang Y X, Guo H, *et al.* Mechanism and intervention measures of iron side effects on the intestine [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(12): 2113-2125.
- [23] Cheung J C T, Deng G Z, Wong N, *et al.* More than a duologue: In-depth insights into epitranscriptomics and ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 982606.
- [24] Yao Q, Sun R, Bao S H, *et al.* Bilirubin protects transplanted islets by targeting ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 907.

- [25] Campbell N K, Fitzgerald H K, Dunne A. Regulation of inflammation by the antioxidant haem oxygenase 1 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(7): 411-425.
- [26] Cho R L, Yang C C, Tseng H C, *et al.* Haem oxygenase-1 up-regulation by rosiglitazone via ROS-dependent Nrf2-antioxidant response elements axis or PPAR γ attenuates LPS-mediated lung inflammation [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(20): 3928-3946.
- [27] Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, *et al.* Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(5): F702-F714.
- [28] Wang Y W, Qiu J R, Yan H, *et al.* The Bach1/HO-1 pathway regulates oxidative stress and contributes to ferroptosis in doxorubicin-induced cardiomyopathy in H9c2 cells and mice [J]. *Arch Toxicol*, 2024, 98(6): 1781-1794.
- [29] Li X Y, Xu H L, Zhao X Y, *et al.* Ferroptosis contributing to cardiomyocyte injury induced by silica nanoparticles via miR-125b-2-3p/HO-1 signaling [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2024, 21(1): 17.
- [30] 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.
- [31] Lee J Y, Nam M, Son H Y, *et al.* Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(51): 32433-32442.
- [32] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, *et al.* Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [33] Qiu B Y, Zandkarimi F, Bezjian C T, *et al.* Phospholipids with two polyunsaturated fatty acyl tails promote ferroptosis [J]. *Cell*, 2024, 187(5): 1177-1190.
- [34] 邹江. 二氢青蒿素对肝癌细胞 HepG2.2.15 的作用及其分子机制探究 [D]. 南充: 川北医学院, 2018.
- [35] Gwinn D M, Shackelford D B, Egan D F, *et al.* AMPK phosphorylation of *Raptor* mediates a metabolic checkpoint [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2): 214-226.
- [36] Zhang Y L, Swanda R V, Nie L T, *et al.* mTORC1 couples cyst(e)ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1589.
- [37] Wang W M, Green M, Choi J E, *et al.* CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274.
- [38] Palacin M, Bertran J, Chillarón J, *et al.* Lysinuric protein intolerance: Mechanisms of pathophysiology [J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 81(Suppl 1): S27-S37.
- [39] Bannai S. Exchange of cystine and glutamate across plasma membrane of human fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(5): 2256-2263.
- [40] Christensen H N. Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism [J]. *Physiol Rev*, 1990, 70(1): 43-77.
- [41] Bannai S, Ishii T. A novel function of glutamine in cell culture: Utilization of glutamine for the uptake of cystine in human fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 1988, 137(2): 360-366.
- [42] Lu S C. Glutathione synthesis [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2013, 1830(5): 3143-3153.
- [43] Jiang L, Kon N, Li T Y, *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [44] Shin D, Lee J, Roh J L. Pioneering the future of cancer therapy: Deciphering the p53-ferroptosis nexus for precision medicine [J]. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216645.
- [45] Huang B, Wang H, Liu S, *et al.* Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 867.
- [46] Kim M J, Kim H S, Kang H W, *et al.* SLC38A5 modulates ferroptosis to overcome gemcitabine resistance in pancreatic cancer [J]. *Cells*, 2023, 12(20): 2509.
- [47] Liu Y, Wan Y C, Jiang Y, *et al.* GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188890.
- [48] Dächert J, Schoeneberger H, Rohde K, *et al.* RSL3 and Erastin differentially regulate redox signaling to promote Smac mimetic-induced cell death [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63779-63792.
- [49] Ye Y Z, Chen A, Li L, *et al.* Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6): 1259-1275.
- [50] Cui Y, Zhang Z L, Zhou X, *et al.* Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 249.
- [51] Zhao L S, Chang W C, Xiao Y L, *et al.* Methylerythritol phosphate pathway of isoprenoid biosynthesis [J]. *Annu Rev Biochem*, 2013, 82: 497-530.
- [52] Gu H T, Liu Y Y, Zhao Y H, *et al.* Hepatic anti-oxidative genes *CAT* and *GPX4* are epigenetically modulated by ROR γ /Nrf2 in alphacoronavirus-exposed piglets [J].

- Antioxidants*, 2023, 12(6): 1305.
- [53] Pang S Y, Geng C C, Fan Z H, *et al.* Synergistic effect of layered double hydroxides nanodosage form to induce apoptosis and ferroptosis in breast cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 4199-4215.
- [54] Yao X X, Xie R H, Cao Y B, *et al.* Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 311.
- [55] 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.
- [56] 蒋沅岐, 董玉洁, 周福军, 等. 青蒿素及其衍生物的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 599-608.
- [57] Xu X, Zhang Q, Song H Q, *et al.* Effects of artemisinin on ventricular arrhythmias in response to left ventricular afterload increase and microRNA expression profiles in Wistar rats [J]. *PeerJ*, 2018, 6: e6110.
- [58] Li Y, Zeng Z W, Chen D, *et al.* Facilitated drug repurposing with artemisinin-derived PROTACs: Unveiling PCLAF as a therapeutic target [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(16): 11335-11350.
- [59] 刘忠丽, 李棠珊, 张羽, 等. 双氢青蒿素防治乳腺癌作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6): 1537-1542.
- [60] 陈素枝, 杨凤文, 李永章, 等. 青蒿素及其衍生物在肾病领域中作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2164-2173
- [61] Hendricks J M, Doubravsky C E, Wehri E, *et al.* Identification of structurally diverse FSP1 inhibitors that sensitize cancer cells to ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(9): 1090-1103.
- [62] 李英, 张惠斌, 叶云鹏. 二氢青蒿素和 11-羟基二氢青蒿素的酯类衍生物的合成 [J]. 中国药物化学杂志, 1995, 5(2): 127-130.
- [63] 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究 II. 应用高效酰化催化剂 DMAP 合成双氢青蒿素的羧酸酯和碳酸酯类衍生物 [J]. 化学学报, 1982, 40(6): 557-561.
- [64] 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究: I、还原青蒿素的醚类、羧酸酯类及碳酸酯类衍生物的合成 [J]. 药学报, 1981, 16(6): 429-439.
- [65] Singh C, Chaudhary S, Puri S K. New orally active derivatives of artemisinin with high efficacy against multidrug-resistant malaria in mice [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(24): 7227-7233.
- [66] Singh C, Chaudhary S, Puri S K. Orally active esters of dihydroartemisinin: Synthesis and antimalarial activity against multidrug-resistant *Plasmodium yoelii* in mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(4): 1436-1441.
- [67] Bossi A, Venugopalan B, Dominguez Gerpe L, *et al.* Arteether, a new antimalarial drug: Synthesis and antimalarial properties [J]. *J Med Chem*, 1988, 31(3): 645-650.
- [68] Lin A J, Li L Q, Klayman D L, *et al.* Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. 3. Aromatic amine analogs [J]. *J Med Chem*, 1990, 33(9): 2610-2614.
- [69] Lin A J, Miller R E. Antimalarial activity of new dihydroartemisinin derivatives. 6. alpha-alkylbenzylic ethers [J]. *J Med Chem*, 1995, 38(5): 764-770.
- [70] Lin A J, Klayman D L, Milhous W K. Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives [J]. *J Med Chem*, 1987, 30(11): 2147-2150.
- [71] Lin A J, Zikry A B, Kyle D E. Antimalarial activity of new dihydroartemisinin derivatives. 7. 4-(p-substituted phenyl)-4(R or S)-[10(alpha or beta)-dihydroartemisininoxy] butyric acids [J]. *J Med Chem*, 1997, 40(9): 1396-1400.
- [72] Jefford C W. New developments in synthetic peroxidic drugs as artemisinin mimics [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(11/12): 487-495.
- [73] Posner G H, O'Neill P M. Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome p450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides [J]. *Acc Chem Res*, 2004, 37(6): 397-404.
- [74] Kew M C. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(1): 38-43.
- [75] Ramm G A, Ruddell R G. Hepatotoxicity of iron overload: Mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis [J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(4): 433-449.
- [76] Bridle K R, Crawford D H G, Ramm G A. Identification and characterization of the hepatic stellate cell transferrin receptor [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(5): 1661-1667.
- [77] Holmström P, Marmur J, Eggertsen G, *et al.* Mild iron overload in patients carrying the HFE S65C gene mutation: A retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls [J]. *Gut*, 2002, 51(5): 723-730.
- [78] Wang L, Zhang Z L, Li M M, *et al.* P53-dependent induction of ferroptosis is required for artemether to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(1): 45-56.
- [79] 张自力. 双氢青蒿素调控肝星状细胞自噬与衰老发挥

- 抗肝纤维化作用的分子机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [80] Bridle K R, Frazer D M, Wilkins S J, *et al.* Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis [J]. *Lancet*, 2003, 361(9358): 669-673.
- [81] Sáez-Llorens X, Shyu W C, Shelton S, *et al.* Pharmacokinetics of cefprozil in infants and children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34(11): 2152-2155.
- [82] Torti S V, Manz D H, Paul B T, *et al.* Iron and cancer [J]. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38: 97-125.
- [83] Yi R X, Wang H D, Deng C L, *et al.* Dihydroartemisinin initiates ferroptosis in glioblastoma through GPX4 inhibition [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20193314.
- [84] Chen Y B, Mi Y J, Zhang X F, *et al.* Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 402.
- [85] Zeisel M B, Baumert T F. Translation and protein expression of lncRNAs: Impact for liver disease and hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 671-674.
- [86] Joung J, Engreitz J M, Konermann S, *et al.* Genome-scale activation screen identifies a lncRNA locus regulating a gene neighbourhood [J]. *Nature*, 2017, 548(7667): 343-346.
- [87] Wang X, Sun W, Shen W F, *et al.* Long non-coding RNA DILC regulates liver cancer stem cells via IL-6/STAT3 axis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1283-1294.
- [88] 李若婵. 双氢青蒿素调控 GPX4 诱导脂质过氧化介导的结直肠癌细胞凋亡和铁死亡 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [89] Han N, Li L G, Peng X C, *et al.* Ferroptosis triggered by dihydroartemisinin facilitates chlorin e6 induced photodynamic therapy against lung cancer through inhibiting GPX4 and enhancing ROS [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 919: 174797.
- [90] Sinclair D, Donegan S, Isba R, *et al.* Artesunate versus quinine for treating severe malaria [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(6): CD005967.
- [91] Liu K M, Zuo H L, Li G G, *et al.* Global research on artemisinin and its derivatives: Perspectives from patents [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 105048.
- [92] 闫向英, 毛霞, 李涛, 等. 基于 DNA 甲基化测序技术研究青蒿琥酯干预脑胶质瘤的分子机制 [J]. *中草药*, 2023, 54(6): 1814-1824.
- [93] Gilmore K, Kopetzki D, Lee J W, *et al.* Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(84): 12652-12655.
- [94] He R, Park K, Cai H Y, *et al.* Artemisinin-derived dimer diphenyl phosphate is an irreversible inhibitor of human cytomegalovirus replication [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7): 3508-3515.
- [95] Gilmore K, Kopetzki D, Lee J W, *et al.* Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(84): 12652-12655.
- [96] Avery M A, Mehrotra S, Johnson T L, *et al.* Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 5. analogs of 10-deoxoartemisinin substituted at C-3 and C-9 [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(21): 4149-4155.
- [97] Sherr C J, Beach D, Shapiro G I. Targeting CDK4 and CDK6: From discovery to therapy [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4): 353-367.
- [98] Toledo L, Neelsen K J, Lukas J. Replication catastrophe: When a checkpoint fails because of exhaustion [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 735-749.
- [99] Hou W, Xie Y C, Song X X, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [100] 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.
- [101] Chiang S K, Chen S E, Chang L C. A dual role of heme oxygenase-1 in cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 39.
- [102] Ryter S W. Heme oxygenase-1, a cardinal modulator of regulated cell death and inflammation [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 515.
- [103] Gorrini C, Harris I S, Mak T W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(12): 931-947.
- [104] Li Y, Yan H Y, Xu X M, *et al.* Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 323-333.
- [105] Zhang Q T, Yi H M, Yao H, *et al.* Artemisinin derivatives inhibit non-small cell lung cancer cells through induction of ROS-dependent apoptosis/ferroptosis [J]. *J Cancer*, 2021, 12(13): 4075-4085.
- [106] Deng J, Lin X, Qin J J, *et al.* SPTBN2 suppresses ferroptosis in NSCLC cells by facilitating SLC7A11 membrane trafficking and localization [J]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103039.
- [107] Gai C C, Liu C L, Wu X H, *et al.* MT1DP loaded by folate-modified liposomes sensitizes erastin-induced ferroptosis via regulating miR-365a-3p/Nrf2 axis in non-small cell

- lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 751.
- [108] Gai C C, Yu M Y, Li Z, *et al*. Acetaminophen sensitizing erastin-induced ferroptosis via modulation of Nrf2/heme oxygenase-1 signaling pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3329-3339.
- [109] 王晓旭. 青蒿琥酯抑制巨噬细胞向 M1 样极化改善 AS 的分子机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [110] Yu Y, Yan Y, Niu F L, *et al*. Ferroptosis: A cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193.
- [111] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang D D. Nrf2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [112] Wang Y Q, Zhao Y J, Ye T, *et al*. Ferroptosis signaling and regulators in atherosclerosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 809457.
- [113] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [114] Yang Y, Wang Y, Guo L, *et al*. Interaction between macrophages and ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 355.
- [115] Ouyang S Y, You J, Zhi C X, *et al*. Ferroptosis: The potential value target in atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 782.
- [116] 章元琅, 徐懋丽, 章丽珠, 等. 还原青蒿素衍生物的合成及其抗血吸虫作用 [J]. *医药工业*, 1985, 16(6): 14-17.
- [117] Roh J L, Kim E H, Jang H J, *et al*. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 96-103.
- [118] Ooko E, Saeed M E, Kadioglu O, *et al*. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(11): 1045-1054.
- [119] Lin R Y, Zhang Z H, Chen L F, *et al*. Dihydroartemisinin (DHA) induces ferroptosis and causes cell cycle arrest in head and neck carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 165-175.
- [120] 李浩, 吴勉华, 马艳霞, 等. 中药调控铁死亡抑制肝纤维化的研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(6): 587-593.
- [121] Wang Y Q, Hu M Z, Cao J, *et al*. ACSL4 and polyunsaturated lipids support metastatic extravasation and colonization [J]. *Cell*, 2025, 188(2): 412-429.
- [122] Hogarty M D, Ziegler D S, Franson A, *et al*. Phase 1 study of high-dose DFMO, celecoxib, cyclophosphamide and topotecan for patients with relapsed neuroblastoma: A new approaches to neuroblastoma therapy trial [J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(5): 788-797.
- [123] Zheng J S, Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920-937.
- [124] Yang J Z, Su T Q, Wang Q Q, *et al*. Glucose metabolism-targeted poly (amino acid) nanoformulation of oxaliplatin (IV)-aspirin prodrug for enhanced chemo-immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(12): e2419033.
- [125] Yang K, Han Q T, Xing R X, *et al*. Sphaeropsidin A covalently binds to Cys 151 of Keap1 to attenuate LPS-induced acute pneumonia in mice [J]. *Redox Biol*, 2025, 82: 103621.

[责任编辑 赵慧亮]