

中药干预Nrf2/GPX4信号通路抗肿瘤作用的研究进展^Δ

黄捷^{1*}, 林思^{1,2}, 江春娟^{1#}, 韦玲¹(1. 广西医科大学第二附属医院药学部, 南宁 530007; 2. 广西中医药大学广西壮瑶药重点实验室, 南宁 530200)

中图分类号 R979.1; R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)04-0507-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.04.21



摘要 核因子E2相关因子2(Nrf2)/谷胱甘肽过氧化酶4(GPX4)信号通路在肿瘤的发生发展中扮演着关键角色,其参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡、铁死亡、侵袭、迁移以及耐药等过程。本文综述了中药通过调控Nrf2/GPX4信号通路抗肿瘤的研究,结果发现,黄酮类(银杏素、木犀草素等)、萜类(苍术素、葫芦素B等)、皂苷类(重楼皂苷I、重楼皂苷VII)、酯类(鸦胆子苦醇)等中药有效成分、中药提取物(消瘤藤总香豆素、湖北枫杨总黄酮)以及中药复方(附芍地苓方、消癌解毒方等)能够通过抑制Nrf2/GPX4信号通路及其上下游因子蛋白的表达,提高Fe²⁺、脂质过氧化等来促进肿瘤细胞铁死亡,进而发挥抗肿瘤作用。

关键词 中药; Nrf2/GPX4信号通路; 抗肿瘤; 有效成分; 提取物; 中药复方

Research progress on the anti-tumor effects of traditional Chinese medicine through intervention in the Nrf2/GPX4 signaling pathway

HUANG Jie¹, LIN Si^{1,2}, JIANG Chunjuan¹, WEI Ling¹(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Ethnic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

ABSTRACT Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/glutathione peroxidase 4 (GPX4) signaling pathway plays a key role in the occurrence and development of tumors, and is involved in tumor cell proliferation, apoptosis, ferroptosis, invasion, migration, and drug resistance. Based on the Nrf2/GPX4 signaling pathway, this paper summarizes the research progress of the anti-tumor effects of traditional Chinese medicine. It is found that flavonoids (ginkgetin, luteolin, etc.), terpenoids (atractylenolide, cucurbitacin B, etc.), saponins (polyphyllin I, polyphyllin VII), ester (brusatol) and other effective components, and traditional Chinese medicine extracts (total coumarins in *Pileostegia tomentella* and total flavonoids of *Pterocarya hupehensis* Skan), traditional Chinese medicine compounds (Fushao diqin fang, Xiaoai jiedu fang, etc.) can promote ferroptosis in tumor cells by inhibiting Nrf2/GPX4 signaling pathway and the expressions of its upstream and downstream factor proteins, as well as by increasing Fe²⁺ levels and lipid peroxidation, thereby exerting an antitumor effect.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; Nrf2/GPX4 signaling pathway; anti-tumor; effective components; extract; traditional Chinese medicine compound

2022年国际癌症研究中心发布的《世界癌症统计》数据显示,全球新增肿瘤患者约1 998万例^[1]。恶性肿瘤已成为全球第二大死亡原因,严重影响人类预期寿命。临床上一般通过手术切除、放疗、化疗和免疫治疗等手段治疗肿瘤。然而,传统的化疗药物因具有易耐药、毒副作用大、肿瘤靶向性差、费用昂贵等缺陷,而导致患者生存质量下降、治疗效果受限、加重经济负担等影响。

《诸病源候论》中“积聚病诸候篇”记载:“诸脏受邪,

^Δ基金项目 广西科技基地和人才专项(No. 桂科AD21238031); 广西重点研发计划项目(No. 桂科AB21196016)

*第一作者 主管药师。研究方向:临床药学与中药药理。E-mail: 50219397@qq.com

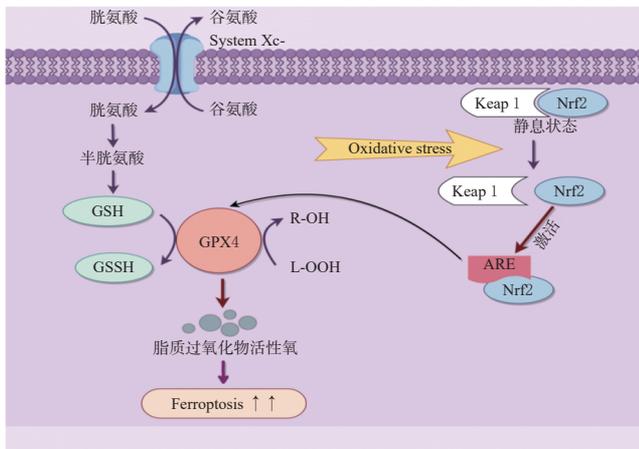
#通信作者 主管药师。研究方向:临床药学与中药药理。E-mail: 810535101@qq.com

初未能成积聚,留滞不去,乃成积聚”^[2]。肿瘤形成的病机多由阴阳失调、七情郁结、脏腑功能受损,致气滞血瘀、痰凝毒聚于脏腑日久而成^[3]。中医抑瘤消瘤多以扶正固本、活血化瘀、化痰散结、清热解毒为主要治则,并以独特的辨证论治体系和阴阳调节治法,纠正体内的阴阳平衡,增强机体免疫功能,在治疗肿瘤领域取得了显著成果。核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/谷胱甘肽过氧化酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)信号通路在肿瘤的发生发展中扮演着关键角色,参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡、铁死亡、侵袭、迁移以及耐药等过程^[4]。基于此,本文对中药通过调控Nrf2/GPX4信号通路抗肿瘤的研究进行综述,旨在为中药治疗肿瘤提供依据。

1 Nrf2/GPX4信号通路概述

Nrf2属于亮氨酸拉链核转录因子家族,含有特定的脱氧核糖核酸结合域,通过特异性与抗氧化反应元件或电泳迁移率变动结合位点等顺式作用元件结合,调控一系列抗氧化基因和解毒基因的转录。Nrf2信号通路受靶基因开关感应器Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1)的控制,在静息状态下,可与Nrf2结合成Keap1-Nrf2复合物而被失活^[5];当氧化应激发生时,Nrf2被激活,然后从复合物中释放并转移至细胞核中,与抗氧化反应元件结合,触发GPX4、血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1, 又称HMOX1)以及溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11, 又称为xCT)等一系列抗氧化酶的转录和表达^[6]。

GPX4是一种含硒代半胱氨酸的抗氧化防御酶,是细胞铁死亡的关键调控因子。GPX4在铁死亡中的表达和活性依赖于谷胱甘肽(glutathione, GSH)存在^[7]。Nrf2通过下调其下游靶向蛋白SLC7A11、GPX4的表达,导致细胞内GSH含量减少或耗竭,从而抑制GPX4功能,出现脂质过氧化堆积,触发铁死亡进而导致肿瘤细胞死亡^[8]。Nrf2/GPX4信号通路调控机制示意图见图1。



GPSSH: 氧化型GSH; R-OH: 脂质醇; L-OOH: 脂质过氧化氢; Ferroptosis: 铁死亡; Oxidative stress: 氧化应激; System Xc-: 胱氨酸/谷氨酸反应转运系统; ARE: 抗氧化反应元件。

图1 Nrf2/GPX4信号通路调控机制图

2 Nrf2/GPX4信号通路在抗肿瘤中的作用

Nrf2是一种调节细胞抗氧化反应的核心蛋白,其表达转录以及功能调控主要通过与Keap1结合活化而实现,Nrf2的异常活化与肿瘤发生发展、炎症反应和氧化应激等密切相关。Nrf2信号通路参与了肿瘤细胞的增殖、细胞周期调控等过程,通过失活Nrf2触发铁死亡和脂质过氧化机制,实现对结肠癌HCT-116细胞、膀胱癌KU-19-19细胞等肿瘤细胞的抑制作用,促进肿瘤细胞凋亡^[9-10]。研究表明,下调Nrf2/Keap1通路表达可显著抑制口腔鳞癌WSU-HN30细胞的增殖和迁移,诱导细胞凋

亡^[11]。李镇等^[12]研究证实,在Nrf2-Keap1信号通路作用下通过调整氧化-抗氧化平衡,升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平并降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)表达,改善老年胃癌前病变患者的临床症状,有效干预胃癌的进展路径。

GPX4是调节铁死亡的关键酶,且在肿瘤中呈高表达,抑制GPX4活性可使肿瘤细胞内脂质代谢和Fe²⁺水平异常升高,从而直接激活铁死亡途径,达到抑制肿瘤生长的目的^[13-14]。SLC7A11是GPX4上游调节因子,主要参与GSH的合成,可协同GPX4发挥抗氧化作用^[15]。有研究表明,下调SLC7A11活性可抑制GSH的合成,从而降低GPX4活性以增加脂质过氧化,进而触发铁死亡,以达到干预肿瘤细胞增殖、转移、侵袭等生物学行为的效果^[16]。已有临床研究证实,乳腺癌患者体内GPX4和酰基辅酶A合成酶长链家族成员4的表达是肿瘤细胞发生凋亡、自噬及脂质代谢等关键因子,可作为乳腺癌患者新辅助化疗的潜在预测标志物^[17]。

除直接参与铁死亡过程外,Nrf2/GPX4信号通路还与其他信号通路相互作用,共同调控肿瘤的发生发展。研究发现,Nrf2/GPX4信号通路协同蛋白激酶B/糖原合成酶激酶-3β信号通路,诱导细胞保护性自噬和铁死亡,抑制谷胱甘肽S转移酶π蛋白以及调节E-钙黏蛋白,N-钙黏蛋白的表达抑制上皮-间质转化,增加PC3前列腺癌细胞对多西他赛的耐药性^[18]。此外,Nrf2/GPX4信号通路与蛋白激酶R样内质网激酶相互作用,阻滞细胞周期于G₂/M期,从而有效抑制鼻咽癌CNE1细胞增殖^[19]。

Nrf2/GPX4作用机制复杂,可通过调节脂质过氧化、铁代谢和抗氧化防御系统等途径促进铁死亡的发生,参与肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭以及耐药等过程,在抗肿瘤方面发挥重要作用,有望成为肿瘤治疗中的潜在有效分子靶点,为肿瘤的治疗提供新的策略。

3 中药调控Nrf2/GPX4信号通路抗肿瘤的相关研究

3.1 中药有效成分

3.1.1 黄酮类化合物

银杏素是从银杏中提取的黄酮类化合物,研究发现,银杏素能通过下调Nrf2、SLC7A11、GPX4 mRNA和蛋白的表达,增加Fe²⁺水平,来诱导卵巢癌SKOV3细胞凋亡,进而发挥抗肿瘤作用^[20]。木犀草素具有消炎、抗肿瘤、抑菌、抗病毒等多种药理活性,将木犀草素作用于人慢性髓系白血病阿霉素耐药细胞K562/ADR能降低GPX4和GSH含量,增加Fe²⁺水平和活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量,通过介导铁死亡途径抑制K562/ADR细胞增殖,其机制可能为通过介导Nrf2/HO-1信号通路实现^[21]。此外,毛蕊异黄酮也能通过影响Nrf2/HO-1途径促进人甲状腺癌FTC-133细胞铁死亡,从而发挥

抗肿瘤作用^[22]。黄芩苷、汉黄芩素等是黄芩发挥抗肿瘤、抗炎等药理活性的重要物质基础。黄芩苷通过失活 Nrf2/xCT/GPX4 信号通路抑制人骨肉瘤 MG63、143B 细胞增殖和骨肉瘤 MG63 荷瘤小鼠肿瘤细胞生长,具体作用途径与促进 Fe²⁺ 积累、ROS 形成、MDA 产生,下调细胞中 GSH 水平和 GSH/GSSH 比例,诱导铁死亡,抑制基因表达相关^[23]。在胰腺癌 PANC-1、AsPC-1 细胞和 PANC-1 裸鼠模型中,汉黄芩素通过抑制 Nrf2/GPX4 轴来抑制细胞增殖和肿瘤细胞生长^[24]。槲皮素可靶向胃癌中的 *SLC1A5* 基因,通过抑制 Nrf2/GPX4 信号通路,激活磷酸化钙/钙调素依赖性蛋白激酶 2/磷酸化动力相关蛋白 1 信号通路,促进 AGS、HGC-27、MKN-7、MKN-45、SNU-1 等胃癌细胞铁死亡,抑制胃癌恶化^[25]。杨梅素可在胃癌 MKN45、MGC803 细胞和胃癌 MKN45 细胞移植瘤模型中靶向 NADPH 氧化酶 4,调控抗氧化通路 Nrf2/GPX4,抑制肿瘤细胞生长,从而发挥抗肿瘤作用^[26]。圣草酚是来源于芸香科植物柠檬果实中的黄酮类化合物,其通过下调 SLC7A11、GPX4 和 Nrf2 蛋白磷酸化水平及线粒体膜电位,增加 Fe²⁺、ROS 和 MDA 水平,从而抑制卵巢癌 CaoV3 和 A2780 细胞增殖并促进其凋亡^[27]。

3.1.2 萜类化合物

黄超等^[28]研究发现,苍术素可通过提高脑胶质瘤 U251 细胞内 Fe²⁺、MDA、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和 ROS 水平,降低 GSH 水平,下调脑胶质瘤 U251 细胞和脑胶质瘤裸鼠模型细胞增殖核抗原 Ki67、Nrf2、SLC7A11、GPX4 蛋白表达,升高活化的胱天蛋白酶 3 蛋白表达,来抑制肿瘤细胞生长。葫芦素 B 是从葫芦科等植物中分离的四环三萜类化合物,研究发现,葫芦素 B 可能通过提高肝癌 Huh-7 细胞中 ROS、MDA 和 Fe²⁺ 等水平,下调 GPX4、Nrf2 和 HO-1 蛋白表达,来诱导细胞铁死亡,从而抑制 Huh-7 细胞增殖^[29]。高薇等^[30]研究发现,柴胡皂苷 A 能增强肺癌 A549 细胞对顺铂的敏感性,与顺铂协同用药后可提高细胞内脂质过氧化水平、Fe²⁺ 浓度及转铁蛋白表达,降低 GSH 含量及下调 SLC7A11、GPX4、铁转运蛋白 SLC40A1 表达,通过抑制 Nrf2/HO-1 信号通路诱导肺癌 A549 细胞发生铁死亡,从而发挥抗肿瘤作用。

3.1.3 皂苷类化合物

重楼皂苷类成分是重楼的主要化学成分,有研究表明,重楼皂苷 I 通过增加 ROS 和 MDA 水平,促进 Fe²⁺ 积累,消耗 GSH,下调 xCT 和 GPX4 的表达,阻断 Nrf2/HO-1/GPX4 抗氧化轴来诱导铁死亡,进而抑制人肝癌 HepG2、MHCC97H 细胞的增殖、生长、侵袭、迁移过程,同时基于肝癌 MHCC97H 细胞移植瘤模型的研究验证了重楼皂苷 I 对肿瘤的抑制作用^[31]。重楼皂苷 VII 可通过触发铁死亡途径,促进乳腺癌 MDA-MB-231、SUM159 细胞凋亡,抑制细胞侵袭和转移,还可抑制

MDA-MB-231 荷瘤小鼠肿瘤生长,降低肿瘤组织中 Ki67 含量,其机制与抑制 Nrf2/GPX4 信号通路有关^[32]。

3.1.4 酯类化合物

鸦胆子为苦木科植物鸦胆子的果实,清热解毒力强,有研究发现,从鸦胆子中提取的鸦胆子苦醇可通过降低人表皮癌 A431 细胞中 GSH、过氧化氢酶和 SOD 水平,下调 Nrf2、HO-1、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达,升高 Fe²⁺、ROS 和 MDA 水平来促进铁死亡,从而抑制细胞增殖并诱导其凋亡^[33]。此外,鸦胆子苦醇作用于人胃癌 HGC-27 细胞能抑制 SLC7A11、GPX4、SLC40A1 mRNA 及蛋白的表达,提高端粒重复结合因子 mRNA 水平及蛋白表达,表明鸦胆子苦醇可能通过抑制 Nrf2/HO-1 信号通路激活细胞铁死亡,对胃癌显示出良好的治疗效果^[34]。

3.1.5 其他类化合物

藜芦胺是存在于百合科植物藜芦中的甾体生物碱类成分,曹梓珍等^[35]研究发现,藜芦胺能通过调控 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路参与氧化应激、铁死亡等相关调控机制,抑制人胶质母细胞瘤 U251 细胞增殖,实现抗肿瘤作用。青蒿琥酯是经青蒿素衍生而来的抗疟药物之一,广泛应用于临床,相关资料显示,青蒿琥酯可通过升高细胞内 ROS 和 MDA 含量,抑制 Nrf2 和 GPX4 蛋白表达来逆转人结肠癌 HT-29 耐 5-氟尿嘧啶细胞对 5-氟尿嘧啶的耐药,逆转倍数可达 2.9 倍^[36]。

中药多糖类成分是一类具有多种生物活性和广泛应用价值的天然产物,其在抗肿瘤方面作用显著。红参多糖能增加 ROS 含量和 LDH 的释放,抑制 GPX4 表达,诱导肺癌 A549 细胞和乳腺癌 MDA-MB-231 细胞铁死亡,从而发挥抗肿瘤作用^[37]。另外,羧甲基化茯苓多糖能增加卵巢癌 SKOV3、Hey 细胞内前列腺素内过氧化物合酶 2 和 GSH 特异性 γ -谷氨酰环转移酶 1 mRNA 转录水平,提高 SOD、MDA 和 Fe²⁺ 含量,提示羧甲基化茯苓多糖可能通过抑制 Nrf2/HO-1/xCT/GPX4 信号通路来诱导卵巢癌细胞的铁死亡,从而发挥抗肿瘤作用^[38]。

3.2 中药提取物

黎骊等^[39]研究发现,小细胞肺癌 H1688 细胞经消瘤藤总香豆素干预后,细胞增殖率降低,铁死亡标志蛋白 GPX4、Nrf2、重铁蛋白表达下调而 Keap1 表达上调,同时 ROS 含量和脂质过氧化物水平提高;可见消瘤藤总香豆素通过调控氧化应激反应,促进细胞铁死亡而抑制肺癌细胞增殖。湖北枫杨中含有丰富的黄酮类成分,研究发现,湖北枫杨总黄酮可上调 Keap1 蛋白的表达,下调 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达,以及 SLC7A11、GPX4 mRNA 及蛋白的表达,降低 GSH 含量,提高细胞脂质过氧化水平,通过非凋亡的铁死亡形式抑制肺癌 A549 细胞增殖^[40]。

3.3 中药复方

附芍地芩方由芍药、甘草、附子、黄芩、苦参和生地组成。郑明悦等^[41]将附芍地芩方作用于结直肠癌CT-26细胞及裸鼠模型,结果显示,Fe²⁺、ROS及MDA水平提高,SOD活性降低,Kcap1蛋白表达上调,Nrf2、SLC7A11、GPX4蛋白表达下调,提示附芍地芩方可能通过抑制Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路来促进结直肠癌细胞铁死亡,发挥抗结直肠癌作用。

消癌解毒方是国医大师周仲瑛教授在长期的临床实践中总结出的用于治疗肿瘤的有效方剂,该方具有扶助人体的正气、驱除体内病邪功效。研究发现,消癌解毒方可通过激活Nrf2/HMOX1信号通路来增加小鼠血清中Fe²⁺、ROS和MDA含量,降低GSH含量,上调Nrf2和HMOX1蛋白表达,下调SLC7A11和GPX4蛋白表达,诱导肝癌细胞铁死亡,进而抑制小鼠H2T2移植瘤生长^[42]。

半夏泻心汤记载于《伤寒论》,是具有调和肝脾、寒热平调、消痞散结之功的和解剂,能下调Nrf2、GPX4、SLC7A11、SLC3A2、转铁蛋白受体蛋白的表达,上调或提高肿瘤抑制基因p53蛋白的表达以及细胞内Fe²⁺、过氧化脂质和SOD等脂质过氧化物指标水平,通过抑制Nrf2/GPX4信号通路来促进胃癌HGC-27、MKN-45、AGS细胞发生铁死亡,进而发挥抗肿瘤作用^[43]。

4 总结与展望

Nrf2/GPX4信号通路的异常活化是引发多种肿瘤的重要途径之一,本文通过综述Nrf2/GPX4信号通路及肿瘤发生发展的关系,梳理出多种中药活性成分(如黄酮类、生物碱类、萜类等)及中药复方(如附芍地芩方、消癌解毒方等)可通过调控Nrf2/GPX4信号通路促进肿瘤细胞发生非凋亡性铁死亡,抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭以及耐药,对各类肿瘤表现出良好的治疗效果。但同时本研究也存在一些局限性:(1)研究多集中在体外细胞实验或体内裸鼠动物模型阶段,缺乏相应的临床研究,后续应设计并开展多中心的临床研究,确保治疗的安全、有效;(2)中医用药讲究君臣佐使配伍使用,临床也多用复方,缺乏中药药对、中药复方的研究,未来应深入挖掘临床常用经方、时方、验方,全面探究中药作用机制;(3)肿瘤发病机制复杂,目前研究主要关注Nrf2/GPX4信号通路及其下游基因蛋白的相互作用,而对其上游通路表达的研究较少,鉴于抗肿瘤作用是多通路、多靶点共同作用的结果,后续需深入探究其相互间的作用。

参考文献

[1] 曹梦迪,陈万青. GLOBOCAN 2022全球癌症统计数据解读[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版),2024,16(6):1-5[2024-08-27]. <https://link.cnki.net/urlid/11.9298.R.2024-0620.1056.024>.DOI:10.12037/YXQY.2024.06-01.
CAO M D, CHEN W Q. Interpretation on the global cancer statistics of GLOBOCAN 2022[J/OL]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2024, 16(6): 1-5[2024-08-27]. <https://link.cnki.net/urlid/11.9298.R.20240620.1056.024>. DOI: 10.12037/YXQY.2024.06-01.

[2] 巢元方. 诸病源候论[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:96.
CHAO Y F. Treatise on the origins and symptoms of diseases[M]. Shenyang: Liaoning Science and Technology Press, 1997: 96.

[3] 黄立中. 中西医结合肿瘤病学[M]. 北京:中国中医药出版社,2020:114-115.
HUANG L Z. Oncology of integrated traditional Chinese and western medicine[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2020: 114-115.

[4] WANG Q J, BIN C, XUE Q, et al. GSTZ1 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib-induced ferroptosis via inhibition of NRF2/GPX4 axis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 426.

[5] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(13): e00099-20.

[6] GEORGE M, THARAKAN M, CULBERSON J, et al. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2022, 82: 101756.

[7] 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.

[8] 关锡梅,解勇圣,倪伟建,等. Nrf2/HO-1/GPX4对高糖诱导足细胞铁死亡的影响及小檗碱的干预机制研究[J]. 中国药理学通报,2021,37(3):396-403.
GUAN X M, XIE Y S, NI W J, et al. Influence of Nrf2/HO-1/GPX4 signaling pathway on high glucose-induced podocyte ferroptosis and intervention of berberine[J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(3): 396-403.

[9] 纳鑫,陈丽君,罗敏,等. 干扰Nrf2提高二氢青蒿素对结肠癌细胞增殖的抑制作用[J]. 昆明医科大学学报,2017,38(2):33-37.
NA X, CHEN L J, LUO M, et al. Interfering RNA-mediated Nrf2 gene knockdown enhances DHA induced cytotoxicity in colon cancer cells[J]. J Kunming Med Univ, 2017, 38(2): 33-37.

[10] XIANG Y, CHEN X Y, WANG W G, et al. Natural product erianin inhibits bladder cancer cell growth by inducing ferroptosis via NRF2 inactivation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 775506.

[11] 陈华,李婧,罗梅. 红景天甙通过NRF2/KEAP1通路对口腔鳞癌细胞生长的影响[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2024,22(5):424-429.
CHEN H, LI J, LUO M. Effect of salidroside on the growth of oral squamous cell carcinoma cells through

- regulating NRF2/KEAP1 pathway[J]. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2024, 22(5):424-429.
- [12] 李镇,张雪薇,姜正艳. 胃衡汤调控 Nrf2-Keap 信号通路抑制老年胃癌前病变患者氧化应激反应的临床研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(7):1409-1414, 1420.
LI Z, ZHANG X W, JIANG Z Y. Clinical study on Weiheng decoction in regulating the Nrf2-Keap signal pathway to inhibit oxidative stress in elderly patients with precancerous lesions of gastric cancer[J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2024, 19(7):1409-1414, 1420.
- [13] MA B, ZHONG Y Y, CHEN R Q, et al. *Tripterygium* glycosides reverse chemotherapy resistance in ovarian cancer by targeting the NRF2/GPX4 signal axis to induce ferroptosis of drug-resistant human epithelial ovarian cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 665:178-186.
- [14] LANE D J R, METSELAAR B, GREENOUGH M, et al. Ferroptosis and NRF2: an emerging battlefield in the neurodegeneration of Alzheimer's disease[J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(7):925-940.
- [15] 刘晓轩,张驰,黄思琪,等. SLC7A11的调控机制及肿瘤治疗应用研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(11):878-885.
LIU X X, ZHANG C, HUANG S Q, et al. Regulatory mechanism of SLC7A11 and its applications in cancer treatment[J]. *China Cancer*, 2023, 32(11):878-885.
- [16] WANG W J, ZHAO X F, ZHOU J, et al. A novel antitumor mechanism of triptonide in colorectal cancer: inducing ferroptosis via the SLC7A11/GPX4 axis[J]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24(4):126.
- [17] SHA R, XU Y Q, YUAN C W, et al. Predictive and prognostic impact of ferroptosis-related genes ACSL4 and GPX4 on breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 71:103560.
- [18] SHAO Z C, ZHU B H, HUANG A F, et al. Docosahexaenoic acid reverses epithelial-mesenchymal transition and drug resistance by impairing the PI3K/AKT/Nrf2/GPX4 signalling pathway in docetaxel-resistant PC3 prostate cancer cells[J]. *Folia Biol (Praha)*, 2022, 68(2):59-71.
- [19] 丁虹,吴紫陆,蔡纪堂. 基于 PERK/Nrf2 信号通路研究山豆根提取物诱导鼻咽癌细胞铁死亡作用机制[J]. *中草药*, 2023, 54(8):2471-2479.
DING H, WU Z L, CAI J T. Mechanism of *Sophorae Tonkinensis Radix* et *Rhizoma* extract on iron death of nasopharyngeal carcinoma cells based on PERK/Nrf2 signaling pathway[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(8):2471-2479.
- [20] 芮玲,王文静,倪海莱,等. 银杏素调节 Nrf2、SLC7A11、GPX4 信号通路对卵巢癌细胞及铁死亡的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(12):2677-2682.
RUI L, WANG W J, NI H L, et al. Effects of *Ginkgo biloba* regulating nuclear factor E2 related factor 2/non glycosylated xCT/glutathione peroxidase 4 signaling pathway on the proliferation, apoptosis, and iron death of ovarian cancer cells[J]. *Chin J Fam Plan*, 2022, 30(12):2677-2682.
- [21] 周欣宇,王翠翠,张婷,等. 木犀草素通过 Nrf2/HO-1 通路诱导耐多柔比星 K562/ADR 细胞发生铁死亡[J]. *肿瘤*, 2023, 43(12):947-959.
ZHOU X Y, WANG C C, ZHANG T, et al. Luteolin induces ferroptosis in adriamycin resistant K562/ADR cells through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Tumor*, 2023, 43(12):947-959.
- [22] 谭雄,陈洁,熊国祚,等. 毛蕊异黄酮通过 Nrf2/HO-1 信号途径诱导人甲状腺癌 FTC-133 细胞发生铁死亡[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(18):3269-3274.
TAN X, CHEN J, XIONG G Z, et al. Calycosin induces the ferroptosis in human thyroid cancer cell line FTC-133 cells through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Mod Oncol*, 2022, 30(18):3269-3274.
- [23] WEN R J, DONG X, ZHUANG H W, et al. Baicalin induces ferroptosis in osteosarcomas through a novel Nrf2/xCT/GPX4 regulatory axis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116:154881.
- [24] 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.
- [25] DING L X, DANG S W, SUN M J, et al. Quercetin induces ferroptosis in gastric cancer cells by targeting SLC1A5 and regulating the p-Camk2/p-DRP1 and NRF2/GPX4 Axes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213:150-163.
- [26] LU Y, SUN J G, YANG M Y, et al. Myricetin induces ferroptosis and inhibits gastric cancer progression by targeting NOX4[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(12):6178-6188.
- [27] WANG X K, CHEN J, TIE H Y, et al. Eriodictyol regulated ferroptosis, mitochondrial dysfunction, and cell viability via Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(7):e23368.
- [28] 黄超,方兴刚,陈璐. 苍术素调节 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路对脑胶质瘤细胞铁死亡的影响[J]. *河北医药*, 2024, 46(3):325-329.
HUANG C, FANG X G, CHEN L. Impact of atractyolodin on ferroptosis in glioma cells by regulating the Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. *Hebei Med J*, 2024, 46(3):325-329.
- [29] 洪婷,王依蕾,曾海荣,等. 葫芦素 B 诱导细胞铁死亡抑制肝癌 Huh-7 细胞增殖的机制[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(4):638-645.
HONG T, WANG Y L, ZENG H R, et al. Mechanism of

- cucurbitacin B suppresses proliferation of hepatocellular carcinoma Huh-7 cells via inducing ferroptosis[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(4):638-645.
- [30] 高薇,王佳勇. 基于Nrf2/HO-1通路的柴胡皂苷A对A549细胞顺铂敏感性的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(1):121-127.
GAO W, WANG J Y. Effects of saikosaponin A on the sensitivity of cisplatin in A549 cells based on Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2023, 30(1):121-127.
- [31] YANG R Y, GAO W H, WANG Z B, et al. Polyphyllin I induced ferroptosis to suppress the progression of hepatocellular carcinoma through activation of the mitochondrial dysfunction via Nrf2/HO-1/GPX4 axis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 122:155135.
- [32] YAN C, XUAN F. Paris saponin VII promotes ferroptosis to inhibit breast cancer via Nrf2/GPX4 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 697:149524.
- [33] 谌程程,何平,黄宇婧,等. 鸦胆子苦醇调节Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路对皮肤鳞癌细胞铁死亡的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(4):369-374.
CHEN C C, HE P, HUANG Y J, et al. Influence of brusatol on ferroptosis in cutaneous squamous cell carcinoma cells by regulating Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2023, 48(4):369-374.
- [34] 高薇,曾海荣,乐佳敏. 鸦胆子苦醇通过Nrf2/HO-1通路诱导细胞铁死亡抑制胃癌细胞HGC-27增殖[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(2):81-87.
GAO W, ZENG H R, LE J M. Brusatol suppresses proliferation of human gastric cancer HGC-27 cells through inducing ferroptosis via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29(2):81-87.
- [35] 曹梓珍,张琳,傅若秋,等. 藜芦胺对人胶质母细胞瘤细胞U251增殖的影响及机制[J]. *中国药房*, 2023, 34(22):2734-2739.
CAO Z Z, ZHANG L, FU R Q, et al. Effects and mechanism of veratramine on the proliferation of human glioblastoma U251 cells[J]. *China Pharm*, 2023, 34(22):2734-2739.
- [36] 陈书琴,周宋汇,汪瑞辰,等. 青蒿琥酯通过介导铁死亡逆转结肠癌细胞5-氟尿嘧啶耐药的作用研究[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(2):161-166.
CHEN S Q, ZHOU S H, WANG R C, et al. Artesunate reverse the resistance of colon cancer cells to 5-fluorouracil by mediating ferroptosis[J]. *Anti Tumor Pharm*, 2023, 13(2):161-166.
- [37] ZHAI F G, LIANG Q C, WU Y Y, et al. Red ginseng polysaccharide exhibits anticancer activity through GPX4 downregulation-induced ferroptosis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):909-914.
- [38] JING T T, GUO Y L, WEI Y Q. Carboxymethylated pachyman induces ferroptosis in ovarian cancer by suppressing NRF1/HO-1 signaling[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(5):161.
- [39] 黎骊,陆国寿,王丽,等. 消瘤藤总香豆素通过诱导铁死亡抑制小细胞肺癌H1688细胞增殖[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(6):1115-1121.
LI L, LU G S, WANG L, et al. Total coumarins in *Pileostegia tomentella* inhibits proliferation of small cell lung cancer H1688 cells by inducing ferroptosis[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(6):1115-1121.
- [40] 陈国庆,董倩男,杨锐,等. 湖北枫杨总黄酮对非小细胞肺癌A549细胞迁移、侵袭和铁死亡的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(2):274-281.
CHEN G Q, DONG Q N, YANG R, et al. Effects of total flavonoids of *Pterocarya hupehensis* Skan on migration, invasion and ferroptosis of non-small-cell lung cancer A549 cells[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2024, 40(2):274-281.
- [41] 郑明悦,周红光,庄育培,等. 基于Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路探讨附芍地芩方抗结直肠癌作用机制[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(5):457-468.
ZHENG M Y, ZHOU H G, ZHUANG Y P, et al. Exploring the mechanism of anti-colorectal cancer action of Fushao diqin decoction based on the Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2024, 40(5):457-468.
- [42] 李文婷,张淇,吴勉华,等. 基于蛋白质组学探讨消癌解毒方调控Nrf2/HMOX1通路促进肝癌细胞铁死亡的作用机制[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(12):1179-1188.
LI W T, ZHANG Q, WU M H, et al. Proteomics-based study on the mechanism of Xiaojai jiedu recipe regulating Nrf2/HMOX1 pathway to promote ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 39(12):1179-1188.
- [43] 李灵,李亚星,王雪,等. 基于Nrf2/GPX4信号通路探讨半夏泻心汤诱导胃癌细胞铁死亡的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6):10-19.
LI L, LI Y X, WANG X, et al. Mechanism on Banxia xiexintang inducing ferroptosis in gastric cancer cells based on Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2024, 30(6):10-19.

(收稿日期:2024-09-04 修回日期:2025-01-22)

(编辑:邹丽娟)