

## 铁死亡与植物化学物在胃癌中的研究进展

马欣欣<sup>1</sup> 李娟<sup>2</sup> 综述 刘家仁<sup>1</sup> 审校

1 哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 哈尔滨 150001; 2 云南省阜外心血管病医院检验科, 昆明 650102

**摘要:**植物化学物是从水果蔬菜等植物中提取的除维生素以外的对人体有益的化合物,已有研究表明其对多种癌症治疗具有促进作用。铁死亡是由于细胞内活性氧大量生成和大量亚铁离子积累导致的脂质过氧化引起的细胞膜破坏导致的细胞死亡,是一种新型程序性细胞死亡方式。许多植物化学物可以通过对铁死亡的调节应用于胃癌的治疗中。本文综述了通过靶向铁死亡途径对胃癌发生发展产生作用的植物化学物及其可能机制。

**关键词:**胃癌 植物化学物 铁死亡

**中图分类号:**R151.3

**文献标志码:**A

**DOI:**10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2025.06.024

胃癌是全球第五大常见癌症,每年有近 100 万新诊断病例,世界胃癌发病总量 1/3 以上发生在中国<sup>[1]</sup>。胃癌患者的 5 年生存率低于 20%,是全球第五大癌症死亡原因<sup>[2]</sup>。临床上胃癌有 4 种明确的亚型,即乳头状癌、黏液性癌、管状癌和印戒细胞癌。尽管人们对胃癌病理学的认识不断加深,但传统的手术、放疗和化疗仍然是主要的治疗策略,由此所带来的骨髓抑制、消化道反应、肿瘤细胞耐药性提高等问题为胃癌的治疗带来巨大挑战,因此迫切需要寻求新的疗效好、毒副作用小的治疗方式。

铁死亡是 DIXON 等<sup>[3]</sup>于 2012 年提出的一种以脂质过氧化为特征的新型程序性细胞死亡类型,是一种铁依赖型的磷脂过氧化驱动的独特细胞死亡方式。铁在这一过程中起到催化作用,通过芬顿反应生成羟基自由基,加速细胞死亡进程。由于其独特的形态学特征(包括线粒体收缩、膜密度增加);线粒体嵴减少或缺失、质膜完整、细胞核大小正常、染色质不凝集等可以与细胞凋亡、坏死和自噬区分开来<sup>[4]</sup>。

植物化学物是从水果蔬菜中提取出的除维生素外对人体有益的化合物。通常天然产物比新合成的化合物具有更好的安全性。近年来许多研究

已经表明植物化学物具有抗氧化、抗炎、免疫调节等作用,并可以通过诱导靶向铁死亡在多种肿瘤类型中发挥抗癌活性<sup>[5-6]</sup>。本文就铁死亡的调节机制及植物化学物通过靶向铁死亡在胃癌中的研究现状进行综述。

### 1 铁死亡的可能调节机制及植物化学物在其中的应用

自从 2014 年确定了以谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 为核心的铁死亡调控机制以来<sup>[7]</sup>,有关铁死亡的信号调节途径被广泛研究,目前铁死亡的调节机制主要分为经典 GPX4 代谢途径、铁代谢途径、脂质代谢途径。

#### 1.1 GPX4 经典代谢途径

GPX4 是一种硒蛋白,最初由 URSINI 等<sup>[7]</sup>通过生化纯化发现,是哺乳动物体内磷脂过氧化物 (phospholipid hydroperoxides, PLOOH) 的主要还原酶。GPX4 依赖硒代半胱氨酸,将 PLOOH 还原为醇,需谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 提供电子,也可由其他硫醇提供。GPX4 失活导致 PLOOH 积累,引起细胞膜损伤和死亡。铁死亡诱导剂 erastin 和 GPX4 抑制剂 RSL3 通过抑制 GPX4 诱导铁死亡,其中 RSL3 直接作用,erastin 抑制胱氨酸摄取,减少 GSH,从而激活铁死亡。目前研究发现二氢青蒿素、氧化石竹素等植物化学物可以通过下调 GPX4 的表达抑制肿瘤进展。

#### 1.2 铁代谢途径

铁对维持细胞正常的生理功能至关重要,参

基金项目:国家自然科学基金 (No. 82172580)

作者简介:马欣欣,女,硕士研究生,研究方向:植物化学物抗肿瘤

通信作者:刘家仁, E-mail:jiarenliu@hrbmu.edu.cn

与氧气运输、电子传递、能量产生、DNA 合成修复及氧化还原平衡<sup>[8]</sup>。Fe<sup>3+</sup>经细胞膜上的转铁蛋白受体 TF/TFRC 转入细胞,还原为 Fe<sup>2+</sup>并储存于铁蛋白,后者由轻链(FTL)和重链(FTH1)组成,铁蛋白降解释放 Fe<sup>2+</sup>,即铁蛋白自噬。核受体辅激活因子 4 与 FTH1 结合,促进铁蛋白吞噬体,增加游离 Fe<sup>2+</sup>,促进细胞铁死亡<sup>[9]</sup>。研究发现植物化学物毛兰素、黄芩苷等通过激活肿瘤细胞内铁离子的积累诱发肿瘤细胞发生铁死亡。

### 1.3 脂质代谢途径

脂质过氧化是铁死亡的核心过程,主要涉及多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)在活性铁(如 Fe<sup>2+</sup>)作用下的氧化。过量 PUFAs 通过芬顿反应生成羟基自由基,产生大量脂质过氧化物,诱导细胞铁死亡<sup>[10]</sup>。磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)是细胞膜中丰富的甘油磷脂,线粒体内膜 PE 约占总磷脂的 40%,其他细胞器膜中 PE 含量约为 15%~25%。PE 参与花生四烯酸及其衍生物诱导的铁死亡过程。在非酶促脂质过氧化中,PUFAs 与辅酶 A (CoA)结合,经长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)酯化形成 PUFA-磷脂。ACSL4 和 LPCAT3 是膜重塑酶,调节 PUFA-磷脂组成,驱动铁死亡<sup>[11]</sup>。脂质过氧化物通过多种方式损伤细胞:脂质过氧化物的分解产生活性氧物质(reactive oxygen species, ROS),从而放大脂质过氧化过程,改变膜的物理结构以及脂质过氧化的副产物,目前植物化学物对肿瘤细胞铁死亡的作用均涉及到 ROS 的积累。

总的来说,从生化角度来看,铁死亡与细胞内 GSH 的消耗和 GPX4 活性降低有关。这使得脂质不能被 GPX4 代谢,Fe<sup>2+</sup>通过芬顿反应导致大量 ROS 的积累和氧化还原稳态被破坏,引发包括癌症在内的一系列疾病。鉴于铁死亡在肿瘤发生中的重要作用,近年来的研究集中于植物化学物对铁死亡的调节作用。这些天然化合物通过靶向铁死亡的相关通路,展现出抑制胃癌的潜力。

## 2 通过靶向铁死亡抑制胃癌的植物化学物

### 2.1 槲皮素

槲皮素是一种黄酮类单体化合物,广泛存在于芦丁(芸香甙)、槲皮甙、金丝桃甙等植物中,具有抗炎、抗癌、抗菌等多种作用<sup>[12]</sup>。Li 等<sup>[13]</sup>发现

槲皮素通过提高胃癌细胞的脂质过氧化水平,降低了抗氧化系统蛋白水平,提高了亚铁离子含量,引起胃癌细胞程序性死亡,即铁死亡过程。在机制上,槲皮素结合溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier family 1 member 5, SLC1A5)重组蛋白,抑制核因子红系 2 相关因子 2 的核易位,导致 xCT/GPX4 表达下降,ROS 释放增强。此外,槲皮素通过抑制 SLC1A5 增加细胞内铁含量。这 3 种变化共同加速了胃癌细胞内铁沉积,导致胃癌细胞铁死亡,抑制胃癌进展。体内实验构建了 BALB/c 裸鼠的异种移植肿瘤模型,使用槲皮素处理后肿瘤体积和重量显著下降,铁死亡负调控蛋白 SLC7A11 和 GPX4 的表达得到抑制,使用铁死亡抑制剂铁抑制素-1 后移植瘤的体积和重量得到恢复,与体外实验结果相符。该研究表明槲皮素可能通过靶向 SLC1A5 来调节铁死亡和铁稳态,为抑制胃癌进展提供了新的治疗途径。

### 2.2 济源冬凌草甲素衍生物 a2

济源冬凌草甲素 A 是从济源冬凌草中分离得到的天然化合物,具有抗肿瘤活性,但其抗肿瘤机制尚不明确,且水溶性有限,限制了其临床应用。有研究发现其衍生物 a2 克服了水溶性差这一缺点,可以时间和剂量依赖性方式抑制胃癌 MGC-803 和 MKN45 细胞生长<sup>[14]</sup>。衍生物 a2 降低了 MGC-803 和 MKN45 细胞中 GPX4 表达,过表达 GPX4 拮抗了 a2 的抗增殖活性。此外,该研究还证明 a2 通过自噬途径引起亚铁离子积累,阻止自噬可以逆转 a2 诱导的亚铁离子升高和细胞生长抑制,增加了细胞中 ROS 的产生,诱导了线粒体依赖性凋亡,在 mRNA 水平上降低了 GPX4 表达。PDX 模型中使用 a2 处理后肿瘤生长下调,GPX4 表达受到抑制,表明衍生物 a2 通过铁死亡 GPX4 经典代谢途径抑制了胃癌细胞的增殖和转移。

### 2.3 重楼皂苷 I

重楼皂苷 I 是从重楼根中提取的天然成分,PPI 对包括胃癌在内的多种癌症具有广泛的抗肿瘤作用,包括诱导细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、诱导自噬、抗血管生成、使肿瘤对化疗敏感、参与炎症和免疫应答的调节等<sup>[15]</sup>。Zheng 等<sup>[16]</sup>研究表明重楼皂苷 I 在体内外实验中均显著抑制了胃癌细胞的生长。与对照组相比,重楼皂苷 I 处理后升高了 MKN45 和 AGS 细胞中 ROS 水平和 Fe<sup>2+</sup>含量,降低了胃癌细胞中 NRF2 和 FTH1 水平,而铁死亡抑制剂 liproxstain-1 在很大程度上消除了其对 AGS 和 MKN45 细胞生长的影响。体内实验

表明在使用 liproxstain-1 后 BALB/c 小鼠荷瘤的重量和体积部分恢复。这些结果表明重楼皂苷 I 通过诱导胃癌细胞发生铁死亡抑制其增殖和侵袭。

## 2.4 小檗碱

小檗碱亦称黄连素,是一种具有多种生物活性的植物生物碱,存在于普通白屈菜和许多植物的根、根茎、茎和树皮中,并对乳腺癌、肝癌和结肠癌等多种类型的癌症具有抑制作用。

一项对胃肠道细胞的作用研究发现,小檗碱降低了胃癌 TMK-1 细胞的增殖、侵袭、球体形成和抗癌药物耐药性<sup>[17]</sup>。小檗碱还诱导线粒体超氧化物、脂质过氧化物和  $\text{Fe}^{2+}$  增加,降低线粒体膜电位和细胞呼吸水平,下调 GPX4 表达并降低了 GSH,且诱导了 Parkin/PINK1 相关线粒体自噬。小檗碱诱导的细胞死亡可被铁死亡抑制剂、细胞凋亡抑制剂、复合物 II 抑制和线粒体自噬抑制所抑制,表明小檗碱诱导胃肠道肿瘤细胞死亡可能是发生了铁死亡,但其具体机制仍待探索。

## 2.5 黄芩苷

黄芩苷是一种常见的生物碱类化合物,主要存在于中药黄芩中。近年来许多研究证实黄芩苷在体外和体内对口腔鳞状癌、乳腺癌、结直肠癌等多种癌症均具有良好的抗癌作用<sup>[18-20]</sup>。一项研究发现黄芩苷和 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)同时作用可抑制胃癌进展并增加细胞内 ROS 水平,而黄芩苷对胃癌细胞恶性表型的抑制作用和细胞内 ROS 的产生均可通过铁抑制素-1 的作用得到抑制<sup>[21]</sup>。通过转录组测序技术鉴定出的富集差异表达基因的热图包括 4 个与铁死亡相关的基因,随后使用基因本体论(GO)分析表明铁死亡途径与黄芩苷治疗之间存在关联。通过实时荧光定量 PCR 验证铁死亡相关基因表达的变化,结果证实黄芩苷和 5-FU 的联合使用促进胃癌细胞发生铁死亡。

## 2.6 熊果酸

熊果酸是一种从多种传统药用植物和大多数水果蔬菜中提取的天然五环三萜化合物,对肿瘤、糖尿病、脑部疾病、肝脏疾病等具有广泛的治疗潜力<sup>[22]</sup>。Li 等<sup>[23]</sup>发现索拉非尼与熊果酸两种药物在体外细胞实验和体内 BALB/c 裸鼠的 HCT 异种移植肿瘤模型中表现出显著的协同抗肿瘤活性。二者联合应用于胃癌 AGS 细胞时,可使细胞内 ROS、丙二醛大量积累,GSH 水平下降,而使用铁死亡抑制剂铁抑制素-1 预处理后逆转了 AGS 细胞死亡。这些结果表明索拉非尼和熊果酸联合

治疗诱导胃癌细胞发生了铁死亡。在机制上,降低 SLC7A11 蛋白水平可以减弱索拉非尼和熊果酸诱导的细胞铁死亡<sup>[23]</sup>。

## 2.7 丹参酮 II A

丹参酮 II A(tanshinone II A, Tan II A)是从丹参中提取的一种二萜醌类化合物,具有多种生物活性,包括抗氧化、抗炎、抗血栓、抗肿瘤等作用<sup>[24]</sup>。Tan II A 在胃癌 MKN45 细胞中通过诱导细胞周期停滞和细胞凋亡表现出抗肿瘤作用<sup>[25]</sup>。

Guan 等<sup>[26]</sup>研究表明 Tan II A 增加了 2 种胃癌腺癌细胞系 BGC-823 和 NCI-N87 的脂质过氧化水平,上调了 2 个铁死亡标志物 Ptgs2 和 Chac1 的表达,而铁死亡抑制剂铁抑制素-1 抑制 Tan II A 引起的脂质过氧化反应及 Ptgs2 和 Chac1 的表达。此外,Tan II A 还可上调 p53 表达,下调 xCT 表达,引起细胞内 GSH 和半胱氨酸水平降低,ROS 水平升高。p53 基因敲除后减轻了 Tan II A 诱导的脂质过氧化和铁蛋白沉积。使用 NOD-SCID 小鼠构建了 BGC-823 细胞的异种移植肿瘤模型,发现在体内实验中 Tan II A 同样引起 BGC-823 移植瘤发生脂质过氧化和细胞凋亡,铁抑制素-1 减弱了 Tan II A 的体内抗肿瘤作用。因此认为,Tan II A 可能通过诱导 p53 上调介导的铁死亡而抑制胃癌细胞增殖<sup>[26]</sup>。

## 3 结语

铁死亡是一种铁离子依赖性的程序性细胞死亡类型,其特征是脂质过氧化,通过诱导肿瘤细胞发生铁死亡是一种潜在的肿瘤治疗策略。本文列举了几种可以诱导胃癌细胞发生铁死亡的植物化学物,这些植物化学物通过作用于 GPX4 经典代谢途径、铁代谢途径或脂质代谢途径中的不同作用靶点诱发胃癌细胞发生铁死亡,有望成为胃癌治疗的新策略。但胃癌细胞中铁死亡的发生与其肿瘤微环境之间的相互作用仍不清楚,植物化学物在临床应用中的具体剂量和机制尚未确定,仍需进一步研究和临床试验。

## 参考文献

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] 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.

- [ 3 ] 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.
- [ 4 ] YU H, GUO P, XIE X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 21(4): 648-657.
- [ 5 ] KHAN F, PANDEY P, VERMA M, et al. Emerging trends of phytochemicals as ferroptosis modulators in cancer therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116363.
- [ 6 ] 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.
- [ 7 ] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH MATTHEW E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [ 8 ] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 20(1): 7-23.
- [ 9 ] SUN K, LI C, LIAO S, et al. Ferritinophagy, a form of autophagic ferroptosis: new insights into cancer treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1043344.
- [ 10 ] MISHIMA E, CONRAD M. Nutritional and metabolic control of ferroptosis [J]. *Annu Rev Nutr*, 2022, 42(1): 275-309.
- [ 11 ] 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): e4966-4975.
- [ 12 ] LIU T, ZHU Y, WANG J, et al. Antibacterial effects and mechanisms of quercetin- $\beta$ -cyclodextrin complex mediated photodynamic on *Escherichia coli* O157: H7 [J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(11): 445.
- [ 13 ] DING L, DANG S, SUN M, 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.
- [ 14 ] LIU Y, SONG Z, LIU Y, et al. Identification of ferroptosis as a novel mechanism for antitumor activity of natural product derivative a2 in gastric cancer [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1513-1525.
- [ 15 ] TIAN Y, GONG G Y, MA L L, et al. Anti-cancer effects of polyphyllin I: an update in 5 years [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 316: 108936.
- [ 16 ] ZHENG F, WANG Y, ZHANG Q, et al. Corrigendum: polyphyllin I suppresses the gastric cancer growth by promoting cancer cell ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1201715.
- [ 17 ] MORI S, FUJIWARA-TANI R, GYOTEN M, et al. Berberine induces combined cell death in gastrointestinal cell lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6588.
- [ 18 ] WEN Z, ZHANG Y, GAO B, et al. Baicalin induces ferroptosis in oral squamous cell carcinoma by suppressing the activity of FTH1 [J]. *J Gene Med*, 2024, 26(2): e3669.
- [ 19 ] POURHANIFEH M H, FARROKHI-KEBRIA H, MOSTANADI P, et al. Anticancer properties of baicalin against breast cancer and other gynecological cancers: therapeutic opportunities based on underlying mechanisms [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2024, 17: e18761429263063.
- [ 20 ] WANG J, WU Z, PENG J, et al. Multiple roles of baicalin and baicalein in the regulation of colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1264418.
- [ 21 ] YUAN J, KHAN S U, YAN J, et al. Baicalin enhances the efficacy of 5-Fluorouracil in gastric cancer by promoting ROS-mediated ferroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114986.
- [ 22 ] KADASAH S F, RADWAN M O. Overview of ursolic acid potential for the treatment of metabolic disorders, autoimmune diseases, and cancers via nuclear receptor pathways [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2845.
- [ 23 ] LI H, YU Y, LIU Y, et al. Ursolic acid enhances the antitumor effects of sorafenib associated with Mcl-1-related apoptosis and SLC7A11-dependent ferroptosis in human cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106306.
- [ 24 ] GAO S, LIU Z, LI H, et al. Cardiovascular actions and therapeutic potential of tanshinone IIA [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 3-10.
- [ 25 ] DONG X, DONG J, PENG G. Growth-inhibiting and apoptosis-inducing effects of Tanshinone II A on human gastric carcinoma cells [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27(6): 706-709.
- [ 26 ] GUAN Z, CHEN J, LI X, et al. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20201807.