

中医药诱导铁死亡在鼻咽癌中的研究进展

张鑫淼¹, 宋爱英^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞程序化死亡方式, 发生机制主要与铁代谢紊乱、氨基酸抗氧化系统失衡、脂质过氧化物集聚有关, 在许多疾病的发展中都发挥了作用。诱导铁死亡能够抑制鼻咽癌的发展, 在鼻咽癌的治疗方面铁死亡也有一定的作用。近年来研究表明中草药能诱导铁死亡在治疗鼻咽癌中发挥作用, 为治疗鼻咽癌提供了更多的选择。本文从铁死亡、鼻咽癌、中医药三者关系分别阐述, 助力中医药的现代化研究。

关键词

铁死亡, 鼻咽癌, 中医药

Progress of Chinese Medicine Induced Ferroptosis in Nasopharyngeal Carcinoma

Xinmiao Zhang¹, Aiyong Song^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Ferroptosis is a novel iron-dependent mode of programmed cell death, which occurs by mechanisms mainly related to disorders of iron metabolism, imbalances in the amino acid antioxidant system, and lipid peroxide accumulation, and plays a role in the development of many diseases. Induction of ferroptosis can inhibit the development of nasopharyngeal carcinoma, and ferropto-

*通讯作者。

sis has a role in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. In recent years, studies have shown that herbs can induce ferroptosis to play a role in the treatment of nasopharyngeal carcinoma, providing more options for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. In this paper, the relationship between ferroptosis, nasopharyngeal carcinoma and traditional Chinese medicine is elaborated separately to help the modernization research of traditional Chinese medicine.

Keywords

Ferroptosis, Nasopharyngeal Carcinoma, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鼻咽癌是起源于鼻咽黏膜上皮层的恶性肿瘤。根据国际癌症研究机构(IARC)的数据, 2020年鼻咽癌新发病例约为133,354例, 占2020年确诊癌症总数的0.7%, 并且约85.2%的新病例发生在亚洲。跟其他肿瘤相比, 鼻咽癌是一种罕见的并且具有明显的地理分布特点的恶性肿瘤[1]。临床上鼻咽癌的治疗方法有放射治疗、化学治疗、手术治疗和生物学治疗。由于鼻咽部位的解剖学特点和鼻咽癌临床上的早期症状不典型, 绝大多数患者在首次就诊时就已经有局部晚期和转移灶的变现, 并且部分晚期患者仍然不能取得较好的治疗效果, 因此, 发现新的治疗靶点以改善鼻咽癌患者的治疗效果是有必要的[2]。本文通过简单阐述铁死亡机制以及中药活性成分在铁死亡中的相关调控从而进一步对中药活性调控铁死亡在鼻咽癌中的作用进行综述, 以期中医药防治该病提供新的思路。

2. 铁死亡

2.1. 铁死亡概述

细胞主动并且有序的死亡过程称为细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD), 其调控方式有凋亡、自噬和坏死等。2003年DLOMA等在研究中发现一种新的化合物Erastin可以诱导一种与凋亡和自噬不同的细胞程序性死亡, 随后在2007年, YAGODA等发现铁离子螯合物可以抑制这种形式的细胞死亡, 并且发现一种化合物RSL3可以诱导这种形式的细胞死亡。在之后的研究中YANG等也证明了Erastin和RSL二者的作用相似, 它们诱导的细胞死亡能够被铁离子螯合物所抑制。2012年, 这种新型的细胞死亡形式被DIXON等命名为“铁死亡”[3]。铁死亡(Ferroptosis)是一种铁依赖性和过氧化驱动的细胞死亡方式, 是一种新型的细胞程序性死亡, 通过调控铁的代谢和胞内的活性氧水平来调节细胞的死亡。胞内铁积累、脂质过氧化、活性氧(ROS)过量产生、谷胱甘肽过氧化物酶减少是铁死亡的生化特性[4]。

2.2. 铁死亡的调控途径

铁死亡发生机制主要与铁代谢紊乱、氨基酸抗氧化系统失衡、脂质过氧化物集聚有关, 虽然发生的信号通路不同, 但最终都是直接或者间接影响谷胱甘肽过氧化物酶(GPXs)的活性, 来降低细胞抗氧化的能力, 从而致使脂质过氧化反应增加, 脂质活性氧增多, 并最终引起铁死亡。调控铁死亡的途径主要有以下几种: 1) 铁脂代谢途径: 通常细胞外的铁离子与转铁蛋白(Transferrin)结合, 通过铁转运通道溶质载体家族39成员14(SLC39A14)进入细胞并还原为亚铁离子, 与过氧化氢经芬顿反应生成羟自由基, 并将

活化和磷脂化的多不饱和脂肪酸氧化。当细胞铁摄入增加、铁排出减少等导致细胞内游离铁增多, 过量铁与过氧化氢发生芬顿反应, 最终自由基增多、脂质过氧化诱导铁死亡[5]。2) System Xc-途径: System Xc-由溶质载体家族7成员11重组蛋白(SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(SLC3A2)通过二硫键连接, 以1:1摄入胱氨酸(Cystine)并排出谷氨酸(Glutamate)。胱氨酸被还原为半胱氨酸, 参与谷胱甘肽(GSH)合成, 在谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)催化作用下抑制脂质过氧化积累。Erastin可以抑制System Xc-功能从而胱氨酸和谷氨酸摄入排出紊乱, 不能正常参与谷胱甘肽的合成, 细胞内脂质过氧化累积诱导铁死亡[6]。3) 甲羟戊酸(MVA)途径: 硒代半胱氨酸存在于GPX4的催化中心, 硒代半胱氨酸的合成需要特定的转运体—硒代半胱氨酸tRNA, 这种转运体合成又需要异戊烯二磷酸(IPP), IPP是MVA途径的重要产物, 抑制MVA途径会抑制IPP水平, 从而影响GPX4的合成, 诱导铁死亡[7]。

3. 铁死亡与鼻咽癌

3.1. 铁死亡与肿瘤

肿瘤细胞与正常细胞相比来说, 肿瘤细胞的代谢更高、繁殖更快, 需要的物质能量更多, 因此肿瘤细胞会通过代谢重编辑来满足这种需求。在代谢重编辑中铁代谢更倾向于细胞内储存更多的铁, 这使得肿瘤细胞对铁死亡更加的敏感[8]。铁调素(Hepcidin)是一种调节铁外排的激素, 可以促进肿瘤细胞的繁殖。在Tefay等人的研究中发现它的浓度在前列腺癌中升高[9]。在Stefan Hohaus等人研究中发现霍奇金淋巴瘤中升高[10]。相反在等Silvia Udali人研究中发现的浓度在肝癌中降低[11], 说明在不同的肿瘤组织中该激素的表达和调控是可变的。转铁蛋白是在铁吸收和铁传递的过程起作用的糖蛋白, 张利等在研究中发现血清转铁蛋白实验联合癌胚抗原实验对结肠癌的敏感性更高[12]。因此, 铁死亡的相关基因可以有助于肿瘤的早期诊断, 尽早的发现肿瘤对提高患者的生存率是非常有效的。利用铁螯合剂致使肿瘤细胞内的铁减少, 进一步抑制肿瘤细胞的生长, 在魏正熙等研究中将新型铁螯合剂地拉罗司与化疗药顺铂联合使用可以抑制乳腺癌细胞的增值, 不但不增加化疗药物的毒性并且可以有效的抗肿瘤[13]。p53是在抑制肿瘤细胞起关键作用的转录因子, 也成为与铁死亡一个新兴的研究方向。在研究发现铁死亡System Xc-途径中的SLC7A11是p53的直接作用靶点, 通过下调SLC7A11的表达, 增强细胞对铁死亡的敏感性[14]。总的来说铁死亡在肿瘤的诊断、治疗都有一定的联系, 并且发现促使肿瘤细胞铁死亡或将成为治疗肿瘤的一个新方向。

3.2. 鼻咽癌中的铁死亡调控

在Kopplua等的研究中表明, SLC7A11可以通过上调GPX4的表达从而抑制鼻咽癌细胞的铁死亡, 进一步促进鼻咽癌细胞的增殖发展[15]。在Shi等人的研究中发现鼻咽癌细胞中的自噬相关基因5(autophagy related 5, ATG5)的表达会让细胞内的二价铁离子和脂质过氧化物的水平明显增多, 并促使铁死亡的发生, 进一步抑制鼻咽癌细胞的增殖和发展[16]。LARP1是一种RNA结合蛋白, 其参与细胞的翻译和RNA稳定性调控的等多种生物学过程。LARP1在肿瘤细胞中, 其上调会促进肿瘤细胞的发展和迁移侵袭。焦泉慧的研究中表明在鼻咽癌中LARP1可以促进肿瘤细胞的发展、侵袭和迁移。在鼻咽癌使用顺铂进行化疗时, 敲低LARP1后可以促进鼻咽癌细胞铁死亡的发生从而增强鼻咽癌细胞对化疗的敏感性[17]。因此, 进一步研究铁死亡与鼻咽癌之间的联系, 可为在鼻咽癌的诊疗中的潜在价值提供研究方向。

4. 中草药调控铁死亡治疗鼻咽癌

近年来, 研究发现多种中药活性成分具有抗肿瘤的作用, 可以诱导肿瘤细胞凋亡坏死或者抑制肿瘤细胞的发展和迁移。随着铁死亡研究的不断深入和铁死亡在肿瘤的诊断和治疗方面表现的巨大的潜力,

通过铁死亡途径治疗肿瘤成为研究的热点, 研究发现中药中的活性成分可以通过铁死亡诱导肿瘤细胞死亡从而发挥治疗效果[18]。例如在谭熊等人的研究中发现黄芪主要有效成分毛蕊异黄酮可显著降低甲状腺癌细胞 FTC-133 的存活率, 降低 Nrf2 在细胞核中的表达, 经 Nrf2/HO-1 途径引发铁死亡[19]; 李昕等人的研究中发现重楼皂苷通过调控 p53/SLC7A11 信号轴, 激活 p53, 降低 SLC7A11 的表达从而引发铁死亡, 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖[20]。关振华等人研究中发现丹参酮 IIA 通过降低半胱氨酸水平提高细胞内 GSH 水平和 ROS 水平诱导胃癌细胞 BGC-823 和 NCI-H87 的铁死亡从而抑制肿瘤的发展[21]。由此可见中医药活性成分在调控肿瘤疾病的发展进程, 展现出巨大的临床治疗潜力, 在鼻咽癌的治疗中, 中药活性成分诱导铁死亡也是一个新的治疗方向, 在此以铁死亡为切入点阐述中药干预鼻咽癌的相关研究进展。

连翘味苦, 性微寒, 归肺、心、小肠经, 具有清热解毒、消肿散结、疏散风热等功效, 现代药理研究表明, 连翘具有抑菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等作用。在肿瘤的治疗方面中连翘部分化学成分通过抑制癌细胞的复制, 加速癌细胞凋亡两个方面达到抗肿瘤效果。连翘中分离的成分牛蒡子苷元、连翘苷都具有明显的抗肿瘤作用[22]。在李绍霄等人研究发现连翘苷可以促进鼻咽癌细胞的铁死亡, 抑制鼻咽癌细胞的生长。连翘苷可以诱导鼻咽癌细胞脂质过氧化和活性氧产生从而抑制肿瘤细胞的生长。连翘苷可浓度依赖性抑制鼻咽癌中的 SLC7A11 的表达水平从而诱导鼻咽癌细胞铁死亡, 控制鼻咽癌的发展[23]。

土荆皮药味辛、温, 有毒, 归肺、脾经有拔毒杀虫、疗癣止痒等疗效, 土荆皮提取物土荆皮乙酸 (pseudolaric acid B, PAB) 具有抗炎、抗血管生成、抗菌、调节免疫及抗肿瘤的作用[24]。在刘景等人的研究中发现给予土荆皮乙酸后, 鼻咽癌细胞内的活性氧水平增加, 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的含量下降, GPX4 和 SLC7A11 蛋白水平下降, 诱导鼻咽癌细胞铁死亡的发生。在给予铁死亡抑制剂后活性氧水平下降, 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的含量上升, GPX4 和 SLC7A11 蛋白表达水平增加, 其抑制了铁死亡和阻断了土荆皮乙酸的作用[25]。

葛根味甘、辛, 性凉, 归脾、胃、肺经, 具有解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经活络、解酒毒的功效。现代药理学研究表明, 葛根具有保肝、抗肿瘤、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化等作用[26]。葛根的提取物葛根素在临床治疗中应用比较广泛, 葛根素及其生物制剂等在抗肿瘤的方面都有显著性的的疗效, 在邓晰文的研究中发现葛根素可抑制鼻咽癌 CNE1 细胞 GPX4 的表达。GPX4 表达的下调和升高 ROS 的水平进而诱导鼻咽癌 CNE1 细胞铁死亡与葛根素的抗肿瘤作用相关。葛根素在治疗鼻咽癌 CNE1 细胞中的作用靶点及应用价值提供新的依据, 但具体的抗肿瘤机制仍需进一步探究[27]。

淫羊藿味辛、甘、温, 归肝、肾经。具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。现代药理研究表明具有抗骨质疏松、抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗抑郁等作用[28]。胡桐等人研究发现在鼻咽癌放射治疗时淫羊藿提取物淫羊藿素可以增强鼻咽癌对放射的敏感性。研究中表明放射联合淫羊藿素会促进鼻咽癌细胞 ROS 增多, 与单纯使用放射治疗相比, 会使鼻咽癌细胞发生 G2 期阻滞, 铁蛋白 ACSL4 表达上调而 GPX4 表达下调, 鼻咽癌细胞内的活性氧增强促使鼻咽癌细胞发生铁死亡从而达到放射增敏的作用[29]。

山豆根味苦、性寒, 入肺、胃经, 具有清热解毒、消肿利咽的功效。现代药理学研究表明都具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌等药理活性。在丁虹等人的研究中证实给予山豆根提取物后, 鼻咽癌细胞中的活性氧、脂质过氧化和二价铁离子含量上调, GSH 水平降低, 并且在给予铁死亡抑制剂 Fer-1 明显抑制了山豆根提取物引起的鼻咽癌细胞死亡。这些发现证实了铁死亡与山豆根提取物诱导的细胞死亡有关[30]。

5. 结语

从铁死亡被发现并提出至今, 一直是研究的热点并且发现铁死亡在肿瘤治疗方面显示巨大的潜力。

目前有关诱导铁死亡来抑制鼻咽癌细胞的生长以及克服其耐药性的研究越来越多, 中医药是我国的文化瑰宝, 中药取材广泛, 富含天然小分子化合物, 是临床铁死亡诱导剂的优势选择, 在诱导铁死亡治疗鼻咽癌方面有着广阔的前景。研究中也发现许多中药在鼻咽癌治疗中能更有效地降低全身毒性的风险, 提高治疗效果并降低成本为癌症治疗开辟新途径。尽管中药和天然产物在铁死亡治疗癌症方面的潜力已经被证实, 但在诱导铁死亡治疗鼻咽癌方面中医药的研究仍然处于起步阶段, 并且大多数研究都关注在中药提取物方面而对中药复方的研究较少, 复方对比单一的中药提取物的作用来说潜力更大, 仍需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Yuan, Y., Ye, F., Wu, J.-H., *et al.* (2023) Early Screening of Nasopharyngeal Carcinoma *Head and Neck*, **45**, 2700-2709. <https://doi.org/10.1002/hed.27466>
- [2] Huang, H., Yao, Y., Deng, X.Y., *et al.* (2023) Immunotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Current Status and Prospects (Review). *International Journal of Oncology*, **63**, 97. <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5545>
- [3] 丘镜平, 朱璐港, 陈远威, 等. 铁死亡在膀胱癌治疗中的研究进展[J/OL]. 现代泌尿外科杂志, 2024: 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1374.R.20240304.1116.006.html>, 2024-03-07.
- [4] 沙雨欣, 闫巍文, 尹仁福. 细胞程序性死亡在新城疫病毒感染中的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2024, 52(2): 79-85. <https://doi.org/10.13309/j.cnki.pmi.2024.02.012>
- [5] 李析濛, 唐月, 王涛, 等. 铁死亡机制及其在食管癌中的作用研究[J]. 中医学报, 2024, 39(3): 562-569. <https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.096>
- [6] 赵琪琪, 杜雪芹, 刘松华, 等. SLC7A11 表达与双硫死亡、铁死亡及肿瘤关系的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2023, 33(5): 398-403. <https://doi.org/10.13312/j.issn.1671-7783.y230095>
- [7] 张亮, 廖勇群, 夏秦川, 等. 铁死亡调控信号通路以及在相关疾病中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 227-234.
- [8] 张金萍, 王栋清, 王默, 等. 肿瘤治疗: 靶向物质代谢重编程诱导铁死亡[J/OL]. 生物化学与生物物理进展, 2024: 1-18. <https://doi.org/10.16476/j.pibb.2023.0303>
- [9] Tesfay, L., Clausen, K.A., *et al.* (2015) Hepcidin Regulation in Prostate and Its Disruption in Prostate Cancer. *Cancer Research*, **75**, 2254-2263. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2465>
- [10] Hohaus, S., Massini, G., Giachelia, M., *et al.* (2010) Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hepcidin. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2538-2543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6873>
- [11] Udali, S., Castagna, A., Corbella, M., *et al.* (2018) Hepcidin and DNA Promoter Methylation in Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Clinical Investigation*, **48**, e12870. <https://doi.org/10.1111/eci.12870>
- [12] 张利, 李琨琨, 张洋, 等. 血清转铁蛋白联合癌胚抗原对结直肠癌筛查的临床价值[J]. 中国实用医药, 2015, 10(26): 41-43. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.26.025>
- [13] Shan, Z., Wei, Z. and Shaikh, Z.A. (2018) Suppression of Ferroptin Expression by Cadmium Stimulates Proliferation, EMT, and Migration in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **356**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.07.017>
- [14] Wang, S., *et al.* (2015) Ferroptosis as a p53-Mediated Activity during Tumour Suppression. *Nature*, **520**, 57-62.
- [15] Koppula, P., Zhuang, L. and Gan, B.Y. (2021) Cystine Transporter SLC7A11/xCT in Cancer: Ferroptosis, Nutrient Dependency, and Cancer Therapy. *Protein Cell*, **12**, 599-620. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
- [16] Shi, M., Du, J.N., Shi, J.J., *et al.* (2022) Ferroptosis-Related Gene ATG5 Is a Novel Prognostic Biomarker in Nasopharyngeal Carcinoma and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 1006535. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1006535>
- [17] 焦泉慧. LARP1 通过调控铁死亡介导鼻咽癌细胞中顺铂的化疗敏感性[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2023. <https://doi.org/10.27180/d.cnki.gjxzc.2023.000657>
- [18] 张慧中, 张艺博, 付京, 等. 中药活性成分诱导肿瘤细胞铁死亡的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(9): 245-253. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20232121>
- [19] 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.

- [20] 李昕, 栗东海, 高小明, 等. 重楼皂苷通过 p53/SLC7A11 信号轴促进三阴性乳腺癌细胞铁死亡的机制研究[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(1): 58-63.
- [21] Guan, Z., Chen, J., Li, X., *et al.* (2020) Tanshinone IIA Induces Ferroptosis in Gastric Cancer Cells through p53 Mediated-SLC7A11 Down-Regulation. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20201807. <https://doi.org/10.1042/BSR20201807>
- [22] 齐丽娜, 陈炫好, 金华, 等. 中药连翘化学成分及药理活性研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(2): 168-175.
- [23] 李绍霄, 李邦亮. 连翘苷经 miR-545-3p/SLC7A11 途径诱导鼻咽癌细胞铁死亡[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(9): 1179-1186. <https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2023.09.002>
- [24] 李斌, 段淑莉, 王思成, 等. 金钱松化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(19): 6096-6110.
- [25] 刘景, 方崇锴, 王陵军, 等. 土荆皮乙酸诱导鼻咽癌细胞铁死亡的作用及机制[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 82-85+272. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2023.11.019>
- [26] 李蓉, 宋宗良, 张效科, 等. 葛根现代药理作用及复方临床应用研究进展[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(2): 153-160. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210621.002>
- [27] 邓晰文. 葛根素抑制鼻咽癌 CNE1 细胞增殖的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 百色: 右江民族医学院, 2023. <https://doi.org/10.27908/d.cnki.gymzy.2023.000277>
- [28] 李莉, 王嘉瑞, 王晶, 等. 淫羊藿的主要化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 143-151. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2023.11.030>
- [29] 胡桐, 勾文峰, 任中昊, 等. 淫羊藿素通过调控铁死亡增加鼻咽癌细胞的放射敏感性[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(10): 1665-1673.
- [30] 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.