

- 学报, 2017, 40(1): 33-37.
- [67] 付加伟, 唐祖鑫, 陆俊, 等. 柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素诱导的大鼠胰腺腺泡细胞损伤的保护作用及机制[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(3): 251-255.
- [68] 冯健, 张淑坤, 张响昊, 等. 清胰颗粒对轻症急性胰腺炎大鼠炎症损伤及核因子- κ B 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(4): 493-497.
- [69] 刘小虎, 梁茂新, 李国信, 等. 济阴颗粒对高脂血症大鼠胰腺腺组织 TLR-4 信号通路的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(4): 1-5.
- [70] 李淑敏, 肖志彬, 田增奎, 等. 百令胶囊对急性胰腺炎模型大鼠肺损伤的修复作用[J]. 中国药业, 2022, 31(6): 50-54.
- [71] 张桂贤, 刘大卫, 李霞, 等. 血必净阻断 FPRs/NLRP3 炎症途径对重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1): 113-120.
- [72] 张彤哲, 赵喜容, 李培武. 红景天仿生纳米药物对急性胰腺炎大鼠的胰腺保护作用及其机制[J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60(1): 1-9.
- [73] Anchi P, Khurana A, Swain D, et al. Sustained-release curcumin microparticles for effective prophylactic treatment of exocrine dysfunction of pancreas: A preclinical study on cerulein-induced acute pancreatitis[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(11): 2869-2882.
- [74] 张琪, 朱璐, 居易. 大承气汤灌肠联合芒硝外敷在中度重症急性胰腺炎早期肠内营养支持中的应用效果评价[J]. 河北中医, 2025, 47(5): 754-758.

中药活性成分通过 Nrf2 信号通路调控铁死亡干预溃疡性结肠炎研究进展

刘桐¹, 于东洋², 王子鉴¹, 王静滨³, 吴丽丽³, 黄国欣³, 刘鑫瑶³, 金秋宇⁴, 孙志文⁴, 张杨^{4*}

[1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 3. 广州中医药大学深圳医院(福田), 广东 深圳 518034; 4. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040]

摘要: 溃疡性结肠炎(UC)是一种病因复杂的慢性肠道炎症疾病,其防治面临严峻挑战。铁死亡作为一种独特的细胞死亡形式,近年来被证实在 UC 发病过程中起到重要作用,其中核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是细胞抗氧化应激反应的核心调控因子,不仅对维持肠道稳态有积极作用,还是拮抗铁死亡的关键防御机制。多种中药活性成分可通过调控 Nrf2 信号通路,升高下游抗铁死亡相关 mRNA 表达,进而抑制脂质过氧化和铁死亡进程,在抗 UC 过程中展现出巨大潜力。本文对 Nrf2 信号通路在 UC 保护机制及其调控铁死亡的作用进行综述,重点整合近年来多种中药活性成分通过靶向 Nrf2-铁死亡轴的作用机理及潜在靶点,以期深入理解本病发生机制,阐明相关作用通路,为开发新的相关治疗策略提供理论依据。

关键词: 中药; 活性成分; 溃疡性结肠炎; Nrf2; 铁死亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1570-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.021

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未完全明确的慢性复发性疾病,临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便为主要症状^[1]。近年来,UC 在全球范围内的发病率不断上升,不仅严重影响患者生活质量,还会增加结直肠癌发病率^[2]。

铁死亡是一种独特的程序性细胞死亡方式,会

直接导致 UC 患者的肠道上皮细胞和肠道屏障功能破坏^[3]。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为调控细胞抗氧化应答的主导转录因子,可维持肠道稳态并拮抗铁死亡。因此, Nrf2 信号通路可作为连接氧化应激、铁死亡与 UC 病理过程的核心枢纽,靶向该信

收稿日期: 2025-07-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973601);黑龙江科技英才春雁支持计划项目(2022CYQN0027);黑龙江省高校青年创新人才培养计划项目(UNPYSC-2016218)

作者简介: 刘桐(2000—),女,硕士在读,从事中医药防治消化系统疾病研究。E-mail: 913666495@qq.com

* **通信作者:** 张杨(1982—),男,博士,教授,博士生导师,从事中医药防治消化系统疾病研究。E-mail: yangzhang83@163.com

号通路可为 UC 的防治提供新靶点。

目前, UC 的治疗手段仍有局限, 常伴随各种不良反应, 而且难以控制复发^[4], 故探索新的治疗方法具有重要意义。许多中药活性成分因多靶点协同调控及安全性良好, 在 UC 的长期管理中展现出巨大潜力, 它们可作为 Nrf2 激活剂, 通过调控 Nrf2-铁死亡轴来抑制病理进程^[5]。因此, 本文系统综述 Nrf2 信号通路在 UC 中的机制及其调控铁死亡作用, 整合近年来它们通过靶向 Nrf2-铁死亡轴防治本病的研究进展, 以期对相关防治提供新的思路和策略。

1 铁死亡概述

铁死亡是 Dixon 等^[6]于 2012 年提出的一种独特的细胞死亡形式, 其特点为铁依赖性以及不受控制的脂质过氧化。在形态学上, 铁死亡细胞出现线粒体体积变小、膜密度增加、线粒体嵴消失等改变^[7]; 在生化层面上, 铁死亡的核心是细胞内抗氧化系统功能失调, 无法中和由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 驱动的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 过氧化, 最终引起脂质氢过氧化物 (lipid hydroperoxide, LOOH) 过量累积。因此, 铁死亡发生取决于铁稳态、脂质代谢、抗氧化系统三大核心调控轴的动态平衡。

1.1 铁代谢 铁死亡的进程和铁稳态密不可分, 细胞内由具有催化活性的 Fe^{2+} 构成的“不稳定铁池” (labile iron pool, LIP) 被认为是铁死亡调控的关键节点^[8]。LIP 中的 Fe^{2+} 通过类芬顿反应高效催化细胞膜磷脂上的 PUFA 发生过氧化, 从而产生高反应性的脂质自由基, 进一步引发脂质过氧化反应, 破坏细胞膜结构, 引发铁死亡^[9]。因此, 任何导致 LIP 扩增的铁稳态失衡都会加剧脂质过氧化。

1.2 脂质代谢 细胞膜磷脂中的 PUFA 是铁死亡发生的必需底物, 并且由于易被氧化, 它也被认为是脂质氧化的首要靶点^[10]。长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 和溶血磷脂酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 作为关键的正向调控因子, 负责将易被氧化的 PUFA 整合进膜磷脂中, 因此 ACSL4 表达升高是铁死亡的标志之一^[11]; 相比之下, 单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFA) 不易被氧化, 其在磷脂中的富集通常会抑制铁死亡^[12]。因此, 细胞内 PUFA 与 MUFA 的动态平衡共同构成了细胞铁死亡调控系统。

1.3 GSH/GPX4 轴 为应对脂质过氧化带来的致命威胁, 细胞进化出多层防御机制, 其中谷胱甘肽 (glutathione, GSH) /谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 轴是经典的铁死亡防御系统^[13], 其核心为 GPX4, 它能以 GSH 为还原剂, 将细胞膜磷脂上积累的 LOOH 还原为无毒的脂质醇, 从而直接阻断脂质过氧化链式反应。同时 GPX4 活性高度依赖于细胞内 GSH 的供应, 后者是细胞内非蛋白硫醇抗氧化剂^[14], 其合成又依赖于 System Xc^- 转运体摄取原料胱氨酸^[15]。因此, System Xc^- /GSH/GPX4 轴上任何一个环节的功能障碍都可能导致铁死亡。

具体机制见图 1。

2 Nrf2-铁死亡轴在 UC 发生发展中的作用

UC 作为一种慢性炎症性肠病, 其病理机制复杂。近年来, 铁死亡被发现在 UC 的发病过程中起到重要作用, 其核心特征是由铁稳态失衡和氧化应激共同驱动的脂质过氧化物累积与细胞损伤, 而这也是肠道炎症微环境的关键病理特征。研究表明, 过量的铁摄入可能会增加 UC 发病风险, 加重现有病情^[16], 其机制可能在于过量的铁负荷通过类芬顿反应产生 ROS, 加剧肠道黏膜的氧化应激和炎症损伤^[17]。此外, 在葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的 UC 小鼠模型及患者的肠道黏膜组织中均观察到铁死亡的典型特征^[18], 而铁死亡特异性抑制剂 Ferrostatin-1 或铁螯合剂抑制铁死亡能改善 UC 的病理损伤^[19-20]。这些证据共同表明, 铁死亡是驱动 UC 肠道上皮细胞损伤和屏障破坏的关键机制之一。

为应对氧化应激和炎症损伤, 细胞进化出以 Nrf2 为核心的内源性防御体系。Nrf2 在应激条件下被激活, 抑制 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 表达, 从而释放 Nrf2 并转位入核, 结合抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 启动一系列细胞保护基因的转录^[21-22]。Nrf2 基因敲除小鼠对实验性结肠炎易感性升高, 证明其在体内具有抗结肠炎作用^[23]。因此, Nrf2 不仅是构成肠道防御和稳态维持的关键调控网络, 还作为细胞氧化应激反应的主导转录因子, 在连接细胞氧化还原稳态、炎症反应与铁死亡中发挥着不可替代的作用。

Nrf2 也是细胞内对抗脂质过氧化、维持铁稳态的关键防御体系的核心调控因子, 其对铁死亡的调控作用体现在两大关键环节。在抗氧化防御方

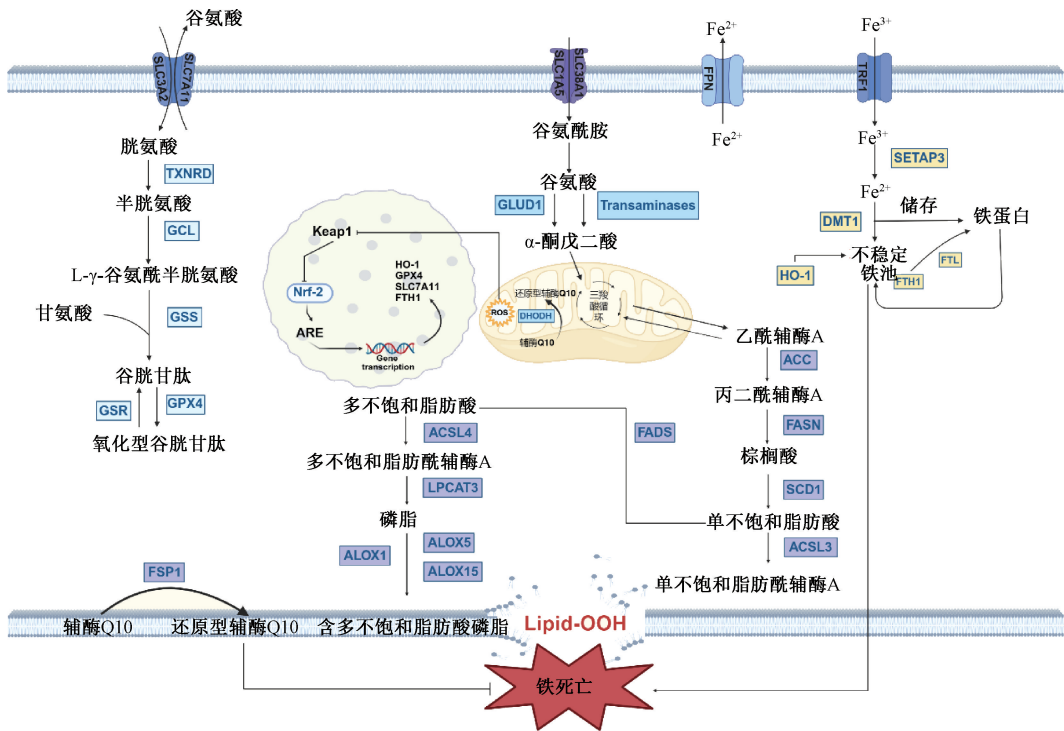


图1 铁死亡机制

面，Nrf2 通过增强 GPX4/GSH 轴功能，升高血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、NADPH 醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1] 等抗氧化酶活性，从而清除脂质过氧化物^[24-25]；在铁代谢稳态方面，Nrf2 通过升高铁储存蛋白表达，从而有效螯合细胞内过量的游离铁，从源头抑制铁死亡的启动。具体机制见图 2。

综上所述，在 UC 持续的氧化应激和铁代谢紊乱的病理背景下，Nrf2 通过协同调控抗氧化防御和铁代谢稳态，从而构建细胞抵抗铁死亡的核心内源性保护机制。其功能状态直接影响肠道细胞对铁死亡损伤的易感性。因此，深入探讨并靶向调控 Nrf2-铁死亡轴可为利用中药资源开发治疗 UC 的新策略提供坚实的理论基础和明确的分子靶点。

3 中药活性成分调控 Nrf2-铁死亡轴在 UC 防治中的作用

UC 在历代中医古籍中并没有明确的病名，根据其临床症状可归属于“肠癖”“痢疾”“泄泻”等范畴^[26]，主要由于湿、热、痰、瘀、毒等病理因素蕴结于肠，气血壅滞瘀阻，血败肉腐而发病，其病理核心在于本虚标实^[27]。中药治疗 UC 在改善相关症状、缓解结肠黏膜损伤程度、减少并发症及复发率等方面效果突出^[28]，其多种活性成分可作为天然安全的 Nrf2 激动剂，通过靶向 Nrf2-铁死

亡轴来发挥抗 UC 作用^[29]，它们相较于合成药物不仅存在多靶点的协同效应，还具有作用模式的多样性。基于此，本文系统整理归纳近年来关于中药活性成分作为 Nrf2 激活剂，通过抑制铁死亡进程来干预 UC 的实验证据，深入探讨其激活 Nrf2 的具体机制，以及对下游铁死亡相关分子的调控，旨在为筛选和开发靶向 Nrf2-铁死亡轴的相关中药提供依据和思路，详见图 3。

3.1 多酚类

3.1.1 姜黄素 姜黄素是源自姜黄的天然多酚化合物，已被证实是 Nrf2 信号通路的关键激活剂^[30]，可通过直接修饰 Keap1 来稳定并激活 Nrf2 表达，进而升高下游靶基因表达，构建抗铁死亡防御体系。在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中，姜黄素不仅可修复肠道黏膜损伤，还能降低结肠组织 Fe²⁺、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平，同时恢复 GSH 水平并升高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等抗氧化酶活性^[31]，从而激活结肠组织中的 Nrf2 信号通路^[32]。此外，姜黄素还能降低促铁死亡关键酶 ACSL4 活性^[33]。综上所述，姜黄素的抗 UC 作用机制为通过激活 Nrf2 信号通路来增强细胞抗铁死亡防御机制，可为将其作为潜在的相关药物提供重要的分子机制支持。

3.1.2 白藜芦醇 白藜芦醇是一种广泛存在于虎杖中的天然多酚，在 UC 的干预中起到重要作用。

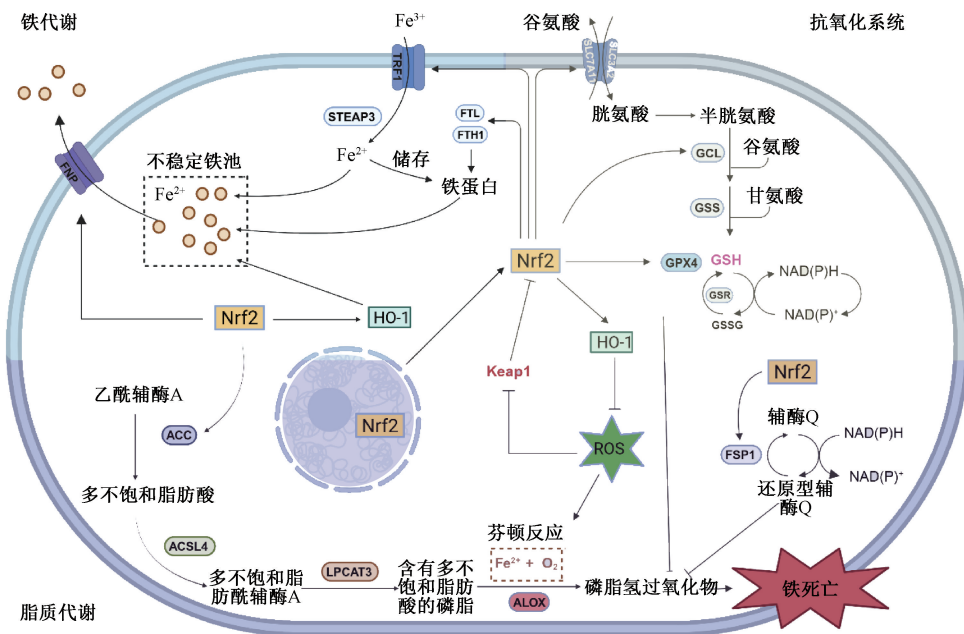


图2 Nrf2对铁死亡的调控机制

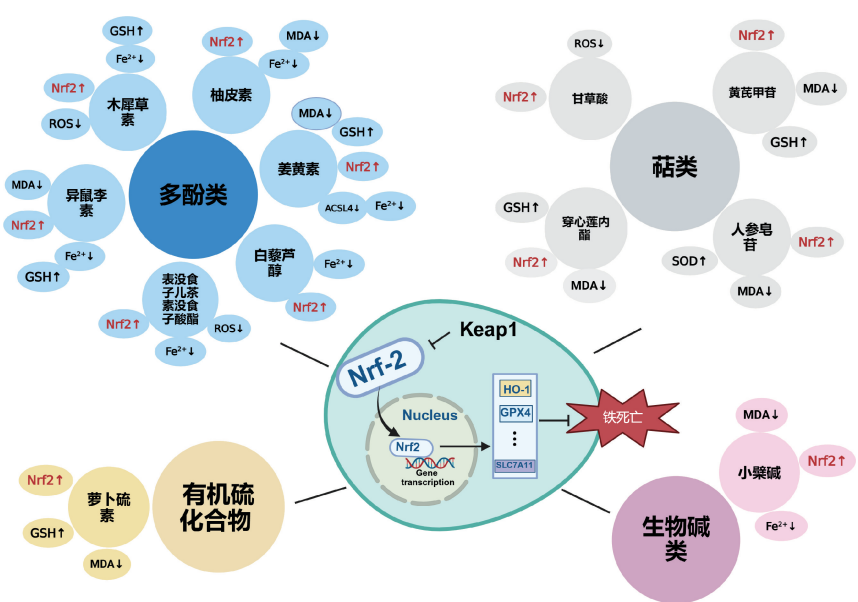


图3 中药活性成分靶向Nrf2-铁死亡轴干预UC的作用模式

已有研究证实，白藜芦醇能在结肠肿瘤模型中通过激活 Nrf2 信号通路来发挥干预作用^[34]。另一项研究发现，白藜芦醇不仅可缓解肠道炎症反应、氧化应激和屏障损伤，还能抑制铁死亡进程^[35]。从机制上看，白藜芦醇能升高肠道组织中 p-Nrf2 水平和关键下游靶点铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)、GPX4 蛋白表达^[36]，提示其肠道保护作用机制为激活 Nrf2/FTH1/GPX4 信号通路。另外，虽然白藜芦醇治疗 UC 的潜力巨大，但仍需在经典的动物模型中进行更直接深入的验证。

3.1.3 表没食子儿茶素没食子酸酯 表没食子儿

茶素没食子酸酯是绿茶中含量最丰富、活性最强的多酚类化合物之一^[37]，不仅可改善 UC 小鼠的组织学损伤及炎症因子水平，还能有效抑制结肠组织中铁死亡进程。从机制上看，表没食子儿茶素没食子酸酯通过升高 Nrf2 及其磷酸化水平，从而激活 Nrf2 信号通路^[38]，进一步升高其下游关键抗铁死亡靶基因 GPX4、溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 表达，增强细胞抗脂质过氧化能力。谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制剂 RSL3 诱导的细胞模型研究也证实，表没食子儿茶素没食子酸酯能通过激活 Nrf2/GPX4/SLC7A11

信号轴来抑制铁死亡^[39]。综上所述,表没食子儿茶素没食子酸酯通过 Nrf2 信号通路来协同增强抗氧化防御和调节铁代谢稳态,有效抑制铁死亡,是治疗 UC 的天然候选药物。

3.1.4 异鼠李素 异鼠李素是天然存在的 *O*-甲基化黄酮醇^[40]。在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中,异鼠李素可减轻结肠组织损伤和炎症反应,其作用机制为抑制肠道上皮细胞的铁死亡进程^[41]。异鼠李素还能降低结肠组织 MDA 水平,恢复 GSH 水平,体现其对铁死亡相关氧化损伤的抑制作用^[42]。机制研究表明,异鼠李素主要通过 2 种途径发挥抗铁死亡效应,一方面,它能激活 Nrf2 信号通路,并升高其下游关键抗氧化基因表达,从而增强细胞防御体系;另一方面,异鼠李素能直接螯合铁离子,减少芬顿反应发生,从上游阻断铁死亡触发^[43]。综上所述,异鼠李素通过激活 Nrf2 介导抗氧化反应和直接清除过量铁的双重作用,从而有效抑制铁死亡,为 UC 治疗提供天然药物选择。

3.1.5 木犀草素 木犀草素是一种广泛存在于金银花中的黄酮类化合物,在多种 UC 模型中展示出强大的治疗潜力^[44]。研究证实,木犀草素能有效促进 Nrf2 核转位,升高其下游关键抗氧化基因 *HO-1*、*NQO1* 表达,从而增强结肠组织的整体抗氧化能力^[45]。进一步研究揭示,Nrf2 介导的这种保护作用能特异性地升高抗铁死亡蛋白 GPX4 表达^[46],减少 ROS 产生,恢复 GSH 水平、不稳定铁池稳定性等铁死亡相关指标。综上所述,木犀草素主要通过激活 Nrf2/GPX4 信号轴来抑制铁死亡,进而发挥其缓解实验性结肠炎的作用,是一个极具开发前景的 UC 治疗药物。

3.1.6 柚皮素 柚皮素是来源于枳实的黄烷酮类化合物^[47],对 DSS 诱导的 UC 小鼠肠组织具有保护作用^[48]。研究证实,柚皮素通过激活 Nrf2 信号通路来发挥 UC 保护作用。尽管直接在 UC 模型中验证柚皮素抗铁死亡作用的研究尚有限,但在心肌缺血再灌注损伤模型中它能通过升高 Nrf2、GPX4 表达来有效抑制铁死亡进程。由此提示,激活 Nrf2 信号通路,进而抑制铁死亡是柚皮素缓解 UC 炎症损伤的重要机制之一,具有作为潜在治疗药物的开发前景。

3.2 萜类

3.2.1 人参皂苷 人参皂苷作为人参主要活性物质之一^[49],在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中能减轻结肠炎症,改善疾病活动指数、结肠长度缩短和组

织损伤,降低炎症因子水平^[50]。机制研究表明,人参皂苷能升高结肠组织中 Nrf2 水平及其下游靶基因 *HO-1* 蛋白表达,同时增强 SOD 活性,降低 MDA 水平,还能升高 *SLC7A11*、*GPX4* 表达,从而起到抑制铁死亡的作用^[51]。由此提示,人参皂苷干预 UC 的作用机制为激活 Nrf2 信号通路,进而抑制肠道上皮细胞的铁死亡过程。

3.2.2 穿心莲内酯 穿心莲内酯是穿心莲主要二萜内酯成分^[52],在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中能有效改善结肠病理损伤,减缓体质量下降,降低疾病活动指数,修复受损的肠道屏障^[53]。研究显示,穿心莲内酯能升高结肠组织、细胞中 Nrf2 及下游关键抗氧化蛋白 *HO-1* 表达,同时改善氧化应激指标^[54]。进一步研究发现,穿心莲内酯通过升高 *SLC7A11*、*GPX4* 和储铁蛋白 *FTH-1* 表达来起到抑制铁死亡作用。综上所述,穿心莲内酯在 UC 中的保护作用可能涉及激活 Nrf2 信号通路,升高 *SLC7A11*、*GPX4* 表达,从而抑制铁死亡。

3.2.3 黄芪甲苷 黄芪甲苷作为黄芪关键活性成分,在 UC 干预中发挥巨大的作用^[55],其能有效激活 Nrf2 信号通路,升高 *GPX4*、*SLC7A11*、*HO-1*、*FTH1* 等多个关键下游靶点表达^[56],进而减轻铁死亡介导的组织损伤。在与 UC 病理发展高度相关的结肠炎肿瘤动物模型中,黄芪甲苷同样显示出干预作用,其机制涉及激活 Nrf2/*HO-1* 信号通路^[57],虽然该研究未直接检测铁死亡指标,但其观察到的 Nrf2 信号通路激活及由此带来的强大结肠抗氧化效应,与前述研究中的机制高度吻合。综上所述,黄芪甲苷通过激活 Nrf2 信号通路来抑制铁死亡,是其发挥结肠保护作用的关键机制路径,未来在 UC 模型中直接验证这一完整信号通路将进一步巩固其临床应用前景。

3.2.4 甘草酸 甘草酸是甘草关键活性成分,与 Nrf2 信号通路有相互作用,也是有效的 Nrf2 信号通路激活剂^[58]。在 DSS 诱导的 UC 小鼠中,甘草酸能有效升高 Nrf2 及其关键下游靶点 *HO-1* 表达,降低 Keap1 蛋白表达^[59]。进一步研究发现,甘草酸能通过升高 *GPX4* 表达、减少 ROS 产生来抑制铁死亡^[60]。综上所述,甘草酸通过激活 Nrf2 信号通路来抑制铁死亡,发挥抗氧化作用,是其缓解 UC 结肠炎症和组织损伤的重要机制之一。

3.3 生物碱类 小檗碱是一种从黄连中提取出的异喹啉类生物碱^[61],能在 UC 模型中有效激活 Nrf2 信号通路,增加 Nrf2 核转位,升高 *HO-1*、

NQO1 表达,抑制 Keap1 蛋白表达下降,从而改善氧化应激状态^[62]。鉴于 Nrf2 在抑制铁死亡中的核心作用,小檗碱强大的抗氧化能力提示其具有抗铁死亡潜力^[63],尽管相关研究在 UC 模型中的验证尚显不足,但对其结构类似物巴马汀的研究可为此提供重要依据。巴马汀可通过激活磷酸化 Nrf2 来调节铁死亡关键蛋白表达,减少铁过载,从而发挥结肠保护作用^[64],提示小檗碱可能通过类似的 Nrf2 依赖性机制来参与铁死亡的抑制。因此,靶向 Nrf2-铁死亡轴是小檗碱治疗 UC 的一个极具潜力、值得深入研究的作用机制。

3.4 有机硫类 萝卜硫素是一种源自十字花科蔬

菜的异硫氰酸酯,在 UC 模型中展现出保护作用^[65],其核心机制为激活 Nrf2 信号通路,升高下游抗氧化酶活性,从而有效对抗 UC 相关的氧化应激^[66]。尽管直接在 UC 模型中验证这一机制的研究不足,但在糖尿病心肌病模型中已明确证实其能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /Nrf2 信号通路,升高 SLC7A11、铁蛋白表达,从而有效抑制铁死亡过程^[67]。由此提示,抑制铁死亡是萝卜硫素干预 UC 的潜在重要机制,值得进一步在相关特异性模型中进行深入研究和直接验证。

见表 1。

表 1 中药活性成分通过 Nrf2 信号通路调控铁死亡干预 UC 作用机制

分类	活性成分	来源	激活 Nrf2 的机制	抑制铁死亡的机制	文献
多酚类	姜黄素	姜黄	修饰 Keap1,稳定 Nrf2 表达	降低 MDA 水平和 ACSL4 表达,升高 GSH 水平	[30-33]
	白藜芦醇	虎杖	升高 p-Nrf2、FTH1、GPX4 表达	降低 Fe ²⁺ 水平,升高 FTH1、GPX4 表达	[34-36]
	表没食子儿茶素没食子酸酯	绿茶	升高 p-Nrf2、p62 表达,降低 Keap1 表达	升高 GPX4、SLC7A11 表达	[37-39]
	异鼠李素	沙棘	促进 Nrf2 核转位,升高 HO-1 表达	降低 MDA 水平,升高 GSH 水平,螯合 Fe ²⁺	[40-43]
	木犀草素	金银花	促进 Nrf2 核转位,升高 HO-1、NQO1 表达	升高 GPX4、GSH 表达,降低 ROS 水平,调节 LIP	[44-46]
萜类	柚皮素	枳实	升高 Nrf2、HO-1、NQO1 表达	升高 SLC7A11、GPX4 表达,抑制铁积累和脂质过氧化	[47-48]
	人参皂苷	人参	升高 Nrf2、HO-1 表达和 SOD 活性	升高 SLC7A11、GPX4 表达,降低 MDA 水平	[49-51]
	穿心莲内酯	穿心莲	升高 Nrf2 蛋白表达和 HO-1 活性	升高 SLC7A11、GPX4、FTH1 表达	[52-54]
	黄芪甲苷	黄芪	升高 GPX4、SLC7A11、HO-1、FTH1 表达	升高多种抗铁死亡关键蛋白表达	[55-57]
	甘草酸	甘草	升高 Nrf2、HO-1 表达,降低 Keap1 表达	升高 GPX4 表达,降低 ROS 水平	[58-60]
生物碱类	小檗碱	黄连	促进 Nrf2 核转位,升高 HO-1、NQO1 表达,降低 Keap1 表达	调节铁死亡关键蛋白表达,抑制铁过载	[61-64]
有机硫类	萝卜硫素	十字花科蔬菜	促进 Nrf2 核转位,升高 HO-1 表达	升高 SLC7A11、铁蛋白表达	[65-67]

4 结语与展望

UC 作为一种慢性、复发性炎症性肠病,当前治疗仍面临重大挑战。近年研究揭示,铁死亡作为一种独特的调节性细胞死亡形式,在 UC 发病机制中起到关键作用,而 Nrf2 信号通路不仅是细胞抵抗氧化应激和维持肠道稳态的核心枢纽,还在抑制铁死亡中发挥重要防御效果。本文系统综述当前关于 Nrf2 信号通路在 UC 保护性机制及其调控铁死亡中作用的研究进展,并重点梳理近年来中药活性成分通过靶向 Nrf2-铁死亡轴来防治 UC 的实验证据。现有研究表明,多种中药活性成分(如多酚类、萜类、皂苷类、生物碱类、有机硫化合物等)通过激活 Nrf2 信号通路,升高 GPX4、GSH 合成酶及铁储存蛋白等关键分子表达,抑制脂质过氧化和铁依赖性细胞死亡,从而在 UC 相关模型中展现出治疗潜力。“中药活性成分-Nrf2-铁死亡”调控轴的

阐明不仅深化对 UC 发病机制的认识,还为利用中药资源开发相关新型疗法提供重要的理论依据。

然而,该领域的研究尚处于初级阶段,仍面临一些挑战与不足。首先,将 Nrf2 激活与铁死亡抑制直接关联的证据强度在不同中药活性成分之间存在差异,部分结论主要基于机制推断或非 UC 模型,亟需在更相关的体内外模型中进行严格的功能验证,特别是利用 Nrf2 抑制剂或基因敲除模型明确其 Nrf2 依赖性。其次,当前研究大多数仍局限于临床前阶段,缺乏高质量的人体临床试验数据来证实其疗效与安全性。最后,UC 的现代治疗应采取多学科综合与个体化相结合的原则,但目前研究大多围绕单一的中药活性成分,未向中西医结合的方向靠拢。总之,深入挖掘中医药宝库,靶向 Nrf2 介导的铁死亡调控网络,有望为 UC 治疗带来安全有效的新策略,也为改善患者预后和生活质量提供新的希望。

参考文献:

- [1] Krugliak Cleveland N, Torres J, Rubin D T. What does disease progression look like in ulcerative colitis, and how might it be prevented? [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(5): 1396-1408.
- [2] Ng S C, Shi H Y, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [3] Long D, Mao C H, Huang Y T, et al. Ferroptosis in ulcerative colitis: Potential mechanisms and promising therapeutic targets[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116722.
- [4] Wangchuk P, Yeshi K, Loukas A. Ulcerative colitis: clinical biomarkers, therapeutic targets, and emerging treatments[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(10): 892-903.
- [5] 邓亚胜, 习兰花, 范燕萍, 等. 中药调控 Nrf2 信号通路干预溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(1): 321-330.
- [6] Liang D G, Minikes A M, Jiang X J. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227.
- [7] Li J, Jia Y C, Ding Y X, et al. The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2756-2771.
- [8] Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(9): 1398-1409.
- [9] Li J, Cao F, Yin H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [10] 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.
- [11] Zhang H L, Hu B X, Li Z L, et al. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 88-98.
- [12] Magtanong L, Ko P J, To M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432.
- [13] Li W W, Wang Y, Zhang Y, et al. Lizhong decoction ameliorates ulcerative colitis by inhibiting ferroptosis of enterocytes via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117966.
- [14] Niu B Y, Liao K X, Zhou Y X, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: Enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121110.
- [15] Liu M R, Zhu W T, Pei D S. System Xc⁻: a key regulatory target of ferroptosis in cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1123-1131.
- [16] Minor E A, Kupec J T, Nickerson A J, et al. Increased DMT1 and FPN1 expression with enhanced iron absorption in ulcerative colitis human colon[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(2): C263-C271.
- [17] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid Peroxidation and iron metabolism: Two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 449.
- [18] Wu Y, Ran L, Yang Y, et al. Deferasirox alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting ferroptosis and improving intestinal microbiota[J]. *Life Sci*, 2023, 314: 121312.
- [19] Zheng S M, Yin J B, Wang B B, et al. Polydatin protects against DSS-induced ulcerative colitis via Nrf2/Slc7a11/Gpx4-dependent inhibition of ferroptosis signalling activation[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1513020.
- [20] Berndt C, Alborzina H, Amen V S, et al. Ferroptosis in health and disease[J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103211.
- [21] Guo H R, Guo H, Xie Y, et al. Mo₃Se₄ nanoparticle with ROS scavenging and multi-enzyme activity for the treatment of DSS-induced colitis in mice[J]. *Redox Biol*, 2022, 56: 102441.
- [22] Tonelli C, Chio I I C, Tuveson D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727-1745.
- [23] Li B T, Wang Y X, Jiang X L, et al. Natural products targeting Nrf2/ARE signaling pathway in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114950.
- [24] Liu X, Yan C L, Chang C X, et al. FOXA2 suppression by TRIM36 exerts anti-tumor role in colorectal cancer via inducing NRF2/GPX4-regulated ferroptosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(35): e2304521.
- [25] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [26] 常 苗, 韩 捷. 基于内生“五邪”理论探讨溃疡性结肠炎中医辨治思路[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(8): 55-58.
- [27] 张慧芬, 张书信, 王 锐, 等. 基于伏暑理论论治溃疡性结肠炎经验探颐[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(12): 2131-2133.
- [28] 王 尧, 陈 果, 张仕杰, 等. 中药通过调节肠道微生物-肠免疫轴治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(22): 7857-7869.
- [29] Chen B, Dong X Q, Zhang J L, et al. Natural compounds target programmed cell death (PCD) signaling mechanism to treat ulcerative colitis: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1333657.
- [30] Liu C F, Rokavec M, Huang Z K, et al. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(7): 1771-1785.
- [31] Zhou Y Z, Jia Z, Wang J, et al. Curcumin reverses erastin-

- induced chondrocyte ferroptosis by upregulating Nrf2[J]. *Heliyon*, 2023, 9(10): e20163.
- [32] Moinipour N, Barati M, Sahebkar A, et al. Protective effects of curcumin against iron-induced toxicity [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2022, 23(8): 1020-1027.
- [33] Guo X Q, Han T C, Zhang L. Mechanism of curcumin inhibition of malignant progression of lung cancer cells by regulating ferroptosis via the NRF2/HMOX1 pathway[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2025, 35(5): 39-51.
- [34] Yu X Y, Wang Y Z, Xu Y C, et al. Resveratrol attenuates intestinal epithelial barrier dysfunction via Nrf2/HO-1 pathway in dextran sulfate sodium-induced Caco-2 cells[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(2): e1193.
- [35] Wang X J, Shen T L, Lian J, et al. Resveratrol reduces ROS-induced ferroptosis by activating SIRT3 and compensating the GSH/GPX4 pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 137.
- [36] Yu X Y, Li X X, Xu Y C, et al. Resveratrol ameliorates ulcerative colitis by upregulating Nrf2/HO-1 pathway activity: Integrating animal experiments and network pharmacology[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(5): 77.
- [37] 陈思文, 吕月, 张凯娜. 表没食子儿茶素没食子酸酯药理学及其药物相互作用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(8): 631-639.
- [38] Xie L W, Cai S, Zhao T S, et al. Green tea derivative (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) confers protection against ionizing radiation-induced intestinal epithelial cell death both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 161: 175-186.
- [39] Hao L, Zhang A B, Lv D S, et al. EGCG activates Keap1/P62/Nrf2 pathway, inhibits iron deposition and apoptosis in rats with cerebral hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 31474.
- [40] 潘俊坤, 焦中高, 张强. EGCG和异鼠李素的细胞抗氧化协同作用[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(22): 12-18.
- [41] Dou W, Zhang J J, Li H, et al. Plant flavonol isorhamnetin attenuates chemically induced inflammatory bowel disease via a PXR-dependent pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(9): 923-933.
- [42] Zhang Q, Feng T H, Chang Q X, et al. Exploring the potential active components and mechanisms of *Tetragium hemsleyanum* against ulcerative colitis based on network pharmacology in LPS-induced RAW264.7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342: 119384.
- [43] Xu Y F, Li J, Lin Z W, et al. Isorhamnetin alleviates airway inflammation by regulating the Nrf2/Keap1 pathway in a mouse model of COPD[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 860362.
- [44] 王玮, 杨淑媚, 罗丹, 等. 木犀草素减轻小鼠溃疡性结肠炎损伤的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(6): 1504-1508.
- [45] Li Y, Shen L, Luo H S. Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 24-31.
- [46] Gao S Y, Gao Y J, Cai L F, et al. Luteolin attenuates *Staphylococcus aureus*-induced endometritis through inhibiting ferroptosis and inflammation via activating the Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(2): e0327923.
- [47] 邹慕茵, 吴灏, 胡双飞, 等. 化橘红化学成分、药理作用及毒理学研究进展[J]. *世界中医药*, 2024, 19(24): 3889-3897.
- [48] Li J X, Hua L, Hu M C, et al. The protective effect of naringenin on ulcerative colitis in mice through increasing Nrf2 pathway activity[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2025, 57(7): 1068-1080.
- [49] 叶紫梦玮, 徐冰蕊, 赵祎, 等. 人参皂苷 Rb1、小檗碱及其联合应用对肥胖小鼠肠道菌群的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(11): 1541-1553.
- [50] Cheng H, Liu J, Zhang D D, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates acute ulcerative colitis by modulating gut microbiota and microbial tryptophan metabolism[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 817600.
- [51] Zhou P, Zhang S, Wang M H, et al. The induction mechanism of ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in inflammatory bowel disease, colorectal cancer, and intestinal injury[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 820.
- [52] 张龙, 李静宇, 徐世强, 等. 穿心莲分子生药学研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(13): 3432-3440.
- [53] Shu L, Fu H J, Pi A W, et al. Protective effect of andrographolide against ulcerative colitis by activating Nrf2/HO-1 mediated antioxidant response[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1424219.
- [54] Qin X Y, Wang X, Tian M Y, et al. The role of andrographolide in the prevention and treatment of liver diseases[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154537.
- [55] 刘恩旭, 聂颖, 段嘉豪, 等. 黄芪甲苷联合 BMSCs-Exos 对 PC12 细胞铁死亡的影响[J]. *中草药*, 2024, 55(23): 8056-8066.
- [56] Zhang J Q, Wu C X, Gao L, et al. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: A research review on the pharmacological effects[J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 89-112.
- [57] Liang J J, Yang C Y, Li P C, et al. Astragaloside IV inhibits AOM/DSS-induced colitis-associated tumorigenesis via activation of PPAR γ signaling in mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155116.
- [58] Sun Y K, Zhang Y F, Xie L, et al. Progress in the treatment of drug-induced liver injury with natural products[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106361.
- [59] Jeon Y D, Kang S H, Bang K S, et al. Glycyrrhetic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis *in vivo*[J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 523.
- [60] Chen G, Yang Y, Liu M L, et al. Banxia xiexin decoction

- protects against dextran sulfate sodium-induced chronic ulcerative colitis in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 149-156.
- [61] 钱英明, 徐进, 陈靓, 等. 小檗碱减轻DSS诱导的结肠上皮细胞损伤的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(18): 2714-2718.
- [62] Li C L, Liu M G, Deng L, et al. Oxyberberine ameliorates TNBS-induced colitis in rats through suppressing inflammation and oxidative stress via Keap1/Nrf2/NF- κ B signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154899.
- [63] Ma H P, Xing C, Wei H T, et al. Berberine attenuates neuronal ferroptosis via the AMPK-NRF2-HO-1-signaling pathway in spinal cord-injured rats[J]. *Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113227.
- [64] Cheng J J, Ma X D, Zhang H T, et al. 8-Oxypalmatine, a novel oxidative metabolite of palmatine, exhibits superior anti-colitis effect via regulating Nrf2 and NLRP3 inflammasome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113335.
- [65] 高欣茹, 许文涛. 萝卜硫素纳米颗粒及其生物学应用[J]. *生物技术通报*, 2025, 41(1): 62-73.
- [66] Calabrese E J, Kozumbo W J. The phytoprotective agent sulforaphane prevents inflammatory degenerative diseases and age-related pathologies via Nrf2-mediated hormesis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105283.
- [67] Wang X, Chen X X, Zhou W Q, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 708-722.

中药活性成分调控免疫细胞抗脑胶质瘤作用机制研究进展

段成思, 刘志勇*, 孔怡梦, 史兰云, 王松龄
(河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002)

摘要: 脑胶质瘤属于中枢神经系统恶性肿瘤, 胶质母细胞瘤是其亚型之一, 恶性程度较高, 西医治疗预后不佳, 并且免疫细胞在胶质母细胞瘤免疫微环境中功能失调, 是影响抗肿瘤效应的重要因素。中药活性成分在改善胶质母细胞瘤免疫微环境、激活固有及适应性免疫细胞功能方面具有显著作用, 其中姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷 Rg3、黄芩素等可通过抑制肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化, 恢复自然杀伤细胞活性, 促进树突状细胞成熟及抗原递呈, 抑制髓源性抑制细胞扩增, 增强 CD8⁺T 细胞效应功能, 干预细胞外基质重塑, 调控调节性 T 细胞、调节性 B 细胞免疫抑制作用, 从多靶点、多信号通路重塑胶质母细胞瘤免疫微环境, 并且有一部分具备穿越血脑屏障能力, 为脑胶质瘤局部免疫调控提供了可行策略。本文梳理近年来中药活性成分调控免疫细胞改善胶质母细胞瘤免疫微环境的研究进展, 以期对相关治疗及新型免疫联合策略开发提供理论依据, 并为后续临床转化研究提供方向。

关键词: 中药; 活性成分; 免疫细胞; 脑胶质瘤; 胶质母细胞瘤

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1578-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.022

脑胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 胶质母细胞瘤为其恶性程度最高的亚型, 具有高度侵袭、生长迅速、复发率高等特点^[1], 中位总生存期仅 8 个月^[2]。手术、放疗、化疗等手段虽取得一定进展, 但胶质母细胞瘤具有高度异质性的特点, 对放化疗耐受, 预后仍不理想^[3]。近年来, 肿瘤免疫治疗成为新的研究热点,

但胶质母细胞瘤免疫微环境以免疫抑制为主, 导致免疫检查点抑制剂、免疫疫苗等疗法在胶质母细胞瘤中的疗效受限^[4]。中药活性成分具有多靶点、多层次调控免疫系统能力, 可调节免疫细胞功能状态, 改善肿瘤微环境, 激活免疫效应细胞杀伤功能, 从而发挥抗肿瘤作用^[5]。此外, 部分中药活性成分能够穿越血脑屏障 (blood-brain barrier,

收稿日期: 2026-02-03

基金项目: 国家中医优势专科建设项目 (国中医药医政函 [2024] 90 号); 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函 [2018] 134 号)

作者简介: 段成思 (2001—), 男, 硕士在读, 从事临床中医药学研究。E-mail: wydcs13507622801@163.com

* **通信作者:** 刘志勇 (1979—), 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 从事临床中医药学研究。E-mail: lzy2007668@163.com