

中药调控自噬依赖性铁死亡抗肿瘤作用机制研究进展

苏梦娇¹, 夏金婵^{1*}, 曾华辉², 孙颖¹, 许莹雪¹, 韩佳乐¹

(1. 河南中医药大学医学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学中医药科学院, 河南 郑州 450046)

摘要: 恶性肿瘤的高发病率和死亡率严重威胁着人类健康。铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化驱动的新型细胞程序性死亡形式, 而自噬作为细胞内重要的降解、循环系统, 通过选择性降解特定蛋白或细胞器(脂滴或线粒体等)、诱导铁过载或脂质过氧化来促进铁死亡。自噬依赖性铁死亡与肿瘤的发生发展密切相关, 可通过抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移, 改善耐药性, 调节肿瘤微环境, 抑制肿瘤细胞干性, 从而发挥抗肿瘤作用, 正成为肿瘤防治的新靶点。中药具有靶点多、信号通路多、不良反应少等优点, 在肿瘤治疗中具有独特优势。本文总结中药活性成分和复方靶向调控自噬依赖性铁死亡抗肿瘤的研究进展, 以期对相关治疗提供新的靶点和思路。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 自噬依赖性铁死亡; 肿瘤

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1595-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.024

恶性肿瘤是全球范围内的重大公共卫生问题, 尽管目前免疫疗法、靶向治疗等手段已经取得了一定进展, 但仍存在耐药性、复发率高、不良反应明显等问题, 亟需寻找新的肿瘤干预靶点和治疗药物。自噬依赖性铁死亡在抗肿瘤治疗中发挥着重要作用, 如抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)表达可诱导肿瘤细胞铁蛋白自噬触发铁死亡, 从而抑制头颈鳞癌进展^[1]。现代医学研究证明, 中药及其活性成分可诱导自噬依赖性铁死亡抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭, 并逆转耐药, 抗肿瘤效果显著。本文总结中药干预自噬依赖性铁死亡抗肿瘤的研究进展, 以期为恶性肿瘤的防治提供参考。

1 自噬依赖性铁死亡

铁死亡是细胞内铁过载引发芬顿反应, 导致脂质过氧化物蓄积, 破坏细胞氧化还原稳态和膜完整性导致的细胞死亡, 自噬是细胞内成分通过溶酶体进行降解和回收的重要机制。研究发现, 敲除自噬相关蛋白(autophagy related protein, Atg)5可抑制卵巢癌细胞的铁死亡, 提示自噬是铁死亡的关键驱动因素^[2]。根据选择性自噬底物的不同, 自噬依赖性铁死亡主要分为铁蛋白自噬、脂肪自噬、生物钟自噬、线粒体自噬、分子伴侣介导的自噬等, 见图1。

1.1 铁蛋白自噬 铁蛋白主要由铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)和铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)组成, 核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)作为货物受体, 可与FTH1结合并引导铁蛋白经自噬溶酶体途径降解, 释放大量的 Fe^{2+} , 引发芬顿反应, 并产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基, 诱导细胞铁死亡^[3]。聚嘧啶束结合蛋白1(polypyrimidine tract binding protein 1, PTBP1)可促进NCOA4翻译, 增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性^[4]。E3泛素连接酶三重结构域蛋白7(tripartite motif containing 7, TRIM7)通过介导NCOA4的泛素化降解来抑制铁蛋白自噬^[5]。此外, 在卵巢癌细胞中敲除转录因子核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)可降低HECT和RLD结构域的E3连接酶2(HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2, HERC2)活性, 抑制NCOA4泛素化降解, 并降低溶酶体相关蛋白膜泡关联膜蛋白8(vesicle-associated membrane protein 8, VAMP8)表达, 阻断自噬体-溶酶体融合, 导致NCOA4积累, 不稳定铁池增加, 诱导铁死亡^[6]。

1.2 脂肪自噬 自噬体膜上的微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)

收稿日期: 2026-01-27

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目(222300420482); 河南省科技研发计划联合基金(优势学科培育类)项目(242301420105)

作者简介: 苏梦娇(1999—), 女, 硕士在读, 从事中医药防治呼吸系统疾病机制研究。E-mail: smj_0405@163.com

*通信作者: 夏金婵(1978—), 女, 博士, 教授, 从事中医药防治呼吸系统疾病机制研究。E-mail: epsalon@163.com

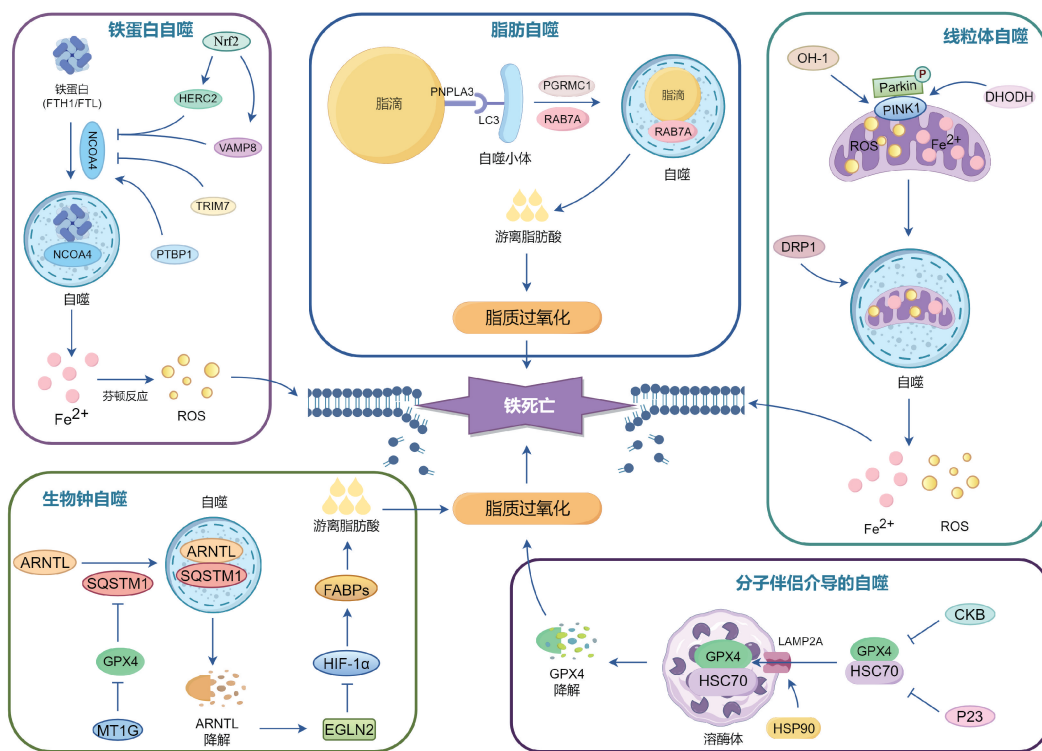


图1 肿瘤中自噬依赖性铁死亡的作用机制

与脂滴 (lipid droplet, LD) 膜上的含 patatin 样磷脂酶结构域蛋白 (patatin-like phospholipase domain-containing, PNPLA) 相互识别, 由 Ras 相关蛋白 7A (ras-related protein 7A, RAB7A) 作为货物受体, 介导 LD 被自噬体包裹, 并与溶酶体结合, 经溶酶体酸性脂肪酶 (lysosomal acid lipase, LAL) 水解为游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA), 导致脂质过氧化水平升高, 促进铁死亡^[7]。过表达孕激素受体膜组分 1 (progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1) 可诱导脂肪自噬, 导致游离脂肪酸增加, 诱导头颈癌细胞铁死亡^[8]。

1.3 生物钟自噬 在非小细胞肺癌细胞中, 铁死亡诱导剂 RSL3 可通过 Atg5、Atg7、货物受体序列组 1 (sequestosome 1, SQSTM1) 来介导芳香烃受体核转运蛋白 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like, ARNTL) 进行自噬降解, 升高 egl-9 家族缺氧诱导因子 2 (egl nine homolog 2, EGLN2) 表达, 抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein, FABP) 3、FABP7 表达, 减弱细胞脂质储存能力, 促进脂质过氧化, 驱动铁死亡^[9]。过表达金属硫蛋白 1G (metallothionein 1G, MT1G) 可通过谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) /SQSTM1 轴来促进 ARNTL 自

噬降解, 诱导胃癌细胞铁死亡^[10]。在结直肠癌细胞中, LINC01232 与 CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 相互作用, 增强 ARNTL2 转录活性, 抑制细胞铁死亡^[11]。

1.4 线粒体自噬 线粒体自噬可驱动铁死亡, 线粒体受损时膜电位下降, 导致 PTEN 诱导假定激酶 1 (recombinant PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 在线粒体外膜积累, 进而招募并磷酸化帕金蛋白 Parkin, 介导受损线粒体的自噬降解^[12]。通关藤提取物可升高血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 活性, 诱导线粒体自噬, 驱动骨肉瘤细胞铁死亡^[13]。HIF-1 抑制剂 BAY 87-2243 可升高动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 表达, 促进线粒体自噬, 升高 ROS 水平, 促进黑色素瘤细胞铁死亡^[14]。此外, 氟苯达唑可降低二氢乳清酸脱氢酶 (dihydrorotate dehydrogenase, DHODH) 活性, 升高 Parkin、PINK1 表达, 促进线粒体自噬, 驱动宫颈癌细胞铁死亡^[15]。

1.5 分子伴侣诱导的自噬 在纤维肉瘤细胞中, 分子伴侣热休克同源蛋白 70 (heat shock cognate protein 70, HSC70) 可特异性识别 GPX4, 并与溶酶体膜上的受体蛋白溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosomal associated membrane protein 2A, LAMP2A) 结合;

热激蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 可增强 LAMP2A 稳定性, 促进 GPX4 降解, 诱导铁死亡发生^[16]。肌酸激酶 B (creatinase kinase B, CKB) 可阻止 GPX4 与 HSC70 结合, 抑制肝癌细胞铁死亡^[17]。转录因子端粒酶结合蛋白 p23 可竞争性结合 HSC70, 抑制 GPX4 降解, 抑制非小细胞肺癌细胞铁死亡^[18]。

自噬依赖性铁死亡各亚型之间存在相互作用, 铁蛋白自噬释放的部分游离铁被运送至线粒体, 导致线粒体铁过载, 进而诱导线粒体自噬, 并释放 Fe²⁺、ROS 和过氧化脂质, 促进骨肉瘤细胞铁死亡^[19]。

2 自噬依赖性铁死亡在肿瘤中的作用

2.1 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移 激活 Aurora 激酶 B (aurora kinase B, AURKB) -泛素羧基末端水解酶 L3 (ubiquitin C-terminal hydrolase L3, UCHL3) 轴可驱动自噬依赖性铁死亡, 抑制结肠癌细胞的增殖和迁移^[20]。促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬可升高 E-钙黏蛋白表达, 降低波形蛋白、N-钙黏蛋白表达, 抑制肺癌细胞的侵袭和转移^[21]。

2.2 改善耐药性 降低羰基还原酶 1 (carbonyl reductase 1, CBR1) 活性, 可升高 ROS 水平, 驱动铁蛋白自噬, 逆转胰腺癌细胞的耐药性^[22]。此外, 激活叉头框转录因子 O3a (forkhead-box transcription factor O3a, FOXO3a) /AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) α /p-Beclin-1 信号通路, 可增强自噬依赖性铁死亡, 有效改善结肠癌细胞的耐药性^[23]。

2.3 调控肿瘤微环境 驱动自噬依赖性铁死亡可促进高迁移率组蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1)、钙网蛋白 (calreticulin, CRT) 表达, 诱导乳腺癌细胞免疫原性细胞死亡^[24]。胰腺癌细胞通过自噬依赖性铁死亡来释放含 Kirsten 大鼠肉瘤原癌基因 (Kirsten ratsarcoma viral oncogene, KRAS) 的外泌体, 促进巨噬细胞向 M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化, 加速肿瘤生长^[25]。

2.4 抑制肿瘤细胞干细胞样特性 敲除葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 可促进表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 泛素化降解, 激活自噬依赖性铁死亡, 抑制食管癌干细胞样特性^[26]。在乳腺癌干细胞中, 槐耳多糖可诱导自噬依赖性铁死亡, 从而抑制肿瘤细胞干性^[27]。

3 中药调控自噬依赖性铁死亡抗肿瘤

中医认为, 肿瘤属于“岩”“癌”“癥瘕”“积聚”等范畴, 其发生与体内正气不足、气滞血瘀、痰湿凝聚、毒邪内蕴等因素密切相关。扶正祛邪、标本兼治是中医治疗肿瘤的基本原则, 既要通过清热解毒、活血化瘀以祛除邪毒, 又需兼顾补气生血、益气养阴以扶助正气。现代医学研究发现, 中药通过调控自噬依赖性铁死亡发挥抗肿瘤作用。本文梳理诱导肿瘤细胞自噬依赖性铁死亡的中药及其活性成分与复方, 发现它们大多具有清热解毒、活血化瘀等功效。

3.1 活性成分

3.1.1 黄酮类 葛根素在胶质母细胞瘤中可激活沉寂信息调节因子 (Sirtuin, SIRT) 3 表达, 升高 NCOA4 水平, 促进铁蛋白自噬, 降解 FTH1, 诱导铁死亡^[28]。香蒲新苷通过升高 LC3-II、Atg5、Atg7 表达, 诱导铁蛋白自噬, 降解 FTH1, 导致 Fe²⁺、ROS 积累, 从而诱导急性髓系白血病细胞铁死亡^[29]。黄芩苷能促进转铁蛋白自噬, 降低溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、溶质载体家族 40 成员 1 (solute carrier family 40 member 1, SLC40A1)、GPX4 表达, 逆转肺癌细胞对顺铂的耐药性^[30]。金丝桃苷通过调控泛素特异性蛋白酶 18 (ubiquitin specific protease 18, USP18) 表达来抑制 NCOA4 泛素化, 增强铁蛋白自噬, 逆转肝癌细胞对索拉非尼的耐药性^[31]。在前列腺癌细胞中, 木犀草素能升高转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 水平, 促进铁蛋白自噬, 降解 FTH1、FTL1, 诱导自噬依赖性铁死亡^[32]。在胰腺癌细胞中, 白杨素能升高 LC3-II、Beclin-1、NCOA4 表达, 促进铁蛋白自噬, 降解 FTH1, 诱导细胞自噬依赖性铁死亡^[33]。桑色素能促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 降解 FTH1, 驱动结肠癌细胞自噬依赖性铁死亡^[20]。槲皮素通过激活 SIRT3/AMPK/mTOR 信号通路, 升高 LC3-II、Atg5、Beclin-1 表达, 诱导自噬依赖性铁死亡, 抑制口腔鳞状癌细胞增殖^[34]。

3.1.2 苷类 重楼皂苷 I 通过降低 Zeste 增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog2, EZH2) 表达, 促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 驱动肺癌细胞铁死亡^[35]。在乳腺癌细胞中, 红景天苷能升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 导致 ROS、Fe²⁺ 积累, 诱导细胞铁死亡^[36]。知母皂苷 A-III 能升高 Ras 相关蛋白 Rab7 表达, 促进脂肪自噬, 导

致脂滴降解和 FFA 积累,从而促进脂质过氧化,驱动结直肠癌细胞铁死亡^[37]。人参皂苷 Rh4 能升高 Beclin-1、LC3-II、NCOA4 表达和 Fe²⁺、ROS 水平,促进铁蛋白自噬,降低 FTH1 水平,诱导结直肠癌自噬依赖性铁死亡^[38]。天麻素能降低 S-期激酶关联蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, SKP2) 表达,减少 NCOA4 泛素化,促进铁蛋白自噬,降解 FTL,诱导结直肠癌细胞死亡^[39]。在食管胃结合部腺癌细胞中,灰毡毛忍冬次皂苷乙能升高 Beclin-1、LC3-II 表达,促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,导致细胞内 ROS、Fe²⁺ 积累,诱导细胞自噬依赖性铁死亡^[40]。在卵巢癌细胞中,椴树苷可升高 LC3-II 表达,促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,同时升高丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、转铁蛋白受体 (Transferrin Receptor, TFR) 水平,降低 GPX4 表达,导致 ROS、Fe²⁺ 累积,促进自噬依赖性铁死亡^[41]。

3.1.3 萜类 青蒿琥酯能升高肝癌细胞 LC3-II、NCOA4 表达,促进铁蛋白自噬,降解 FTH1,导致 Fe²⁺ 积累,并促进脂质过氧化,降低 SLC7A11、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 表达,诱导肿瘤细胞铁死亡,增强肿瘤细胞对索拉非尼的敏感性^[42]。在肝癌细胞中,石竹烯能升高 LC3-II、NCOA4 表达,增强铁蛋白自噬,导致 Fe²⁺ 水平升高,并促进脂质过氧化,驱动自噬依赖性铁死亡^[43]。华泽兰倍半萜可升高 LC3-II 表达,促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,降解 FTH1,升高细胞内 Fe²⁺ 水平,诱导肝癌细胞自噬依赖性铁死亡^[44]。臭椿酮能升高 Beclin-1、Atg5、LC3-II、NCOA4 表达,促进铁蛋白自噬,降低 FTH1 表达,升高 ROS、Fe²⁺ 水平,诱导肺癌细胞自噬依赖性铁死亡^[45]。在肺癌细胞中,白桦素能升高 LC3-II 表达,促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,导致 ROS、Fe²⁺ 增多,驱动自噬依赖性铁死亡^[46]。土槿皮乙酸能升高 LC3-II、NCOA4 表达,促进铁蛋白自噬,降解 FTH1,升高 Fe²⁺、ROS 水平,促进肺癌细胞自噬依赖性铁死亡^[47]。在骨肉瘤细胞中,熊果酸能升高 Beclin-1、LC3-II、NCOA4 表达,诱导铁蛋白自噬,导致 Fe²⁺、ROS 积累,诱导自噬依赖性铁死亡^[48]。在急性淋巴细胞白血病细胞中,茯苓酸 A 能升高 Atg5、Beclin-1、LC3-II 表达,促进铁蛋白自噬,降解 FTH1,并诱导线粒体功能障碍和自噬依赖性铁死亡^[49]。

3.1.4 生物碱类 在结直肠癌细胞中,青藤碱能

升高 LC3-II 表达,促进 FTH1 降解和 Fe²⁺、ROS 累积,升高脂质过氧化物水平,诱导细胞铁死亡^[50]。紫杉醇能升高 Beclin-1 表达,促进自噬体形成,升高细胞内 Fe²⁺、ROS 水平,降低 Nrf2、GPX4 表达,驱动胶质母细胞瘤自噬依赖性铁死亡^[51]。莲心碱能升高 LC3-II、Beclin-1、Atg5 表达,导致 Fe²⁺、MDA、ROS 积累,降低 SLC7A11、GPX4 表达,诱导子宫内膜癌细胞自噬依赖性铁死亡^[52]。千金藤素能促进线粒体自噬,诱导肺癌细胞自噬依赖性铁死亡^[53]。

3.1.5 其他 秦皮乙素属于香豆素类化合物,能升高 LC3-II 表达,降低 p62 水平,促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,降解 FTH1,升高 ROS、Fe²⁺ 水平,驱动肝癌细胞铁死亡^[54]。沙蟾毒精属于蟾蜍甙烯类化合物,可激活 Nrf2/HO-1 信号通路,升高 LC3-II 表达,降低 SOD、GSH 水平,诱导肝癌细胞自噬依赖性铁死亡^[55]。三叶青多糖属于多糖类化合物,通过升高 NCOA4 表达来促进铁蛋白自噬,升高 ROS、Fe²⁺ 水平,抑制 GPX4、SLC7A11 表达,诱导乳腺癌细胞铁死亡^[56]。6-姜酚属于酚类化合物,能升高肺癌细胞 LC3-II、Beclin-1 表达,降低 USP14 表达,促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,降解 FTH1,驱动铁死亡^[57]。姜黄素属于酚类化合物,能升高 LC3-II、Beclin-1 表达,降低 p62 水平,导致 Fe²⁺、ROS、MDA 积累,激活肺癌细胞自噬依赖性铁死亡^[58]。联苳类化合物毛兰素和蒽醌类化合物大黄素在乳腺癌和结直肠癌细胞中通过升高 Beclin-1、LC3-II 表达,激活 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,促进 FTH1 降解,导致 Fe²⁺、ROS 积累,从而促进细胞铁死亡^[59-60]。萝卜硫素属于异硫氰酸盐类化合物,可促进 p62 介导的 SLC7A11 自噬降解,驱动骨肉瘤细胞铁死亡^[61]。

详见表 1。

3.2 单味中药及复方 在肝癌中,大戟根提取物可升高 LC3-II、NCOA4 表达,激活铁蛋白自噬,降解 FTH1,导致 ROS、Fe²⁺ 积累,抑制细胞增殖^[62]。槐耳能升高肺癌细胞 LC3-II、Beclin-1、NCOA4 表达,促进铁蛋白自噬,导致 ROS、Fe²⁺ 积累,诱导细胞铁死亡^[63]。半枝莲-白花蛇舌草药对是中医治疗肿瘤的经典配伍,可升高 LC3-II 表达,激活 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,促进 FTH1 降解,升高 ROS、Fe²⁺、MDA 水平,促进卵巢癌细胞铁死亡^[64]。阳和汤具有温阳补血、散寒通滞功效,临床应用广泛,可改善患者症状,提高免疫

表1 中药活性成分调控自噬依赖性铁死亡抗肿瘤的作用机制

类型	活性成分	来源	剂量	肿瘤	模型	作用机制	文献	
黄酮类	葛根素	葛根	10、20、30 μmol/L	胶质母细胞瘤	U87MG 细胞	升高 SIRT3 表达, 激活 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[28]	
	香蒲新苷	香蒲	20、30、40 μmol/L	急性髓系白血病	Kas-1、HL60、NB4、K562 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Atg5、Atg7 表达, 诱导铁蛋白自噬, 降解 FTH1, 导致 Fe ²⁺ 、ROS 积累	[29]	
	黄芩苷	黄芩	8 μg/mL	肺癌	A549、DDP 细胞异种移植瘤小鼠	激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路促进转铁蛋白自噬, 降低 SLC7A11、SLC40A1、GPX4 表达, 逆转细胞对顺铂的耐药性	[30]	
	金丝桃苷	金丝桃	10、20、40 μmol/L	肝细胞癌	HepG2、HCCLM3 细胞, 异种移植瘤小鼠	降低 USP18 表达, 抑制 NCOA4 泛素化, 增强铁蛋白自噬, 逆转细胞对索拉非尼的耐药性	[31]	
	木犀草素	紫苏	20、40、60 μmol/L	前列腺癌	DU145、PC-3 细胞	升高 LC3-II、Beclin-1、TFEB 表达, 降解 FTH1, 促进铁蛋白自噬	[32]	
	白杨素	蜂蜜	25、50、75 μmol/L	胰腺癌	PANC-1、BxPC-3、AsPC-1、HPDE6-C7 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[33]	
	桑色素	桑黄	60、120 μmol/L	结直肠癌	SW480、CACO-2、HT-29、HCT116、FHC 细胞, 异种移植瘤小鼠	抑制 AURKB-UCHL3 轴, 促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[20]	
	槲皮素	三七	20、40、80 μmol/L	口腔鳞状细胞癌	SCC15 细胞	激活 SIRT3/AMPK/mTOR 信号通路, 升高 LC3-II、Atg5、Beclin-1 表达, 诱导自噬依赖性铁死亡	[34]	
	苷类	重楼皂苷 I	重楼	0.4、0.8、1.2、1.6、2 μmol/L	肺癌	A549、PC9 细胞, 异种移植瘤小鼠	降低 EZH2 表达, 促进 NCOA4 介导的铁蛋白自噬	[35]
		红景天苷	红景天	50 μmol/L	三阴性乳腺癌	MDA-MB-231 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 导致 ROS、Fe ²⁺ 积累	[36]
知母皂苷 A-III		知母	5、10、20 μmol/L	结直肠癌	SW480、HCT116 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 Rab7 表达, 促进脂肪自噬, 导致脂滴降解、FFA 积累, 促进脂质过氧化	[37]	
人参皂苷 Rh4		人参	50、100、200 μmol/L	结直肠癌	HT29、HCT116、DLD1、RKO 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[38]	
天麻素		天麻	20 μmol/L	结直肠癌	HCT116 细胞	降低 SKP2 表达, 减少 NCOA4 泛素化, 促进铁蛋白自噬, 降解 FTL	[39]	
灰毡毛忍冬次皂苷乙		金银花	5、10、15 μmol/L	食管胃结合部腺癌	SKGT-4、OE-19 细胞	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 降低 p62 水平, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[40]	
椴树苷		椴树花	40、80、120 μmol/L	卵巢癌	A2780、OVCAR8 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[41]	
萜类		青蒿琥酯	青蒿	25、50 μmol/L	肝癌	HepG2、SNU-182、SNU-449 HCC 细胞, 异种移植瘤小鼠	激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1、FTL	[42]
		石竹烯	丁香	40、80、160 μmol/L	肝癌	HUH7、HCCLM 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[43]
		华泽兰倍半萜	华泽兰	2.5、5、10 μg/mL	肝癌	SNU-387、Bel7402 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 降低 p62 水平, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[44]
	臭椿酮	臭椿	2.5、5、10 μmol/L	肺癌	Lewis 细胞	升高 LC3-II、NCOA4、Beclin-1 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[45]	
	白桦素	白桦树皮	1、2 μmol/L	肺癌	A549 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 Ferritin	[46]	
	土槿皮乙酸	土槿皮	2 μmol/L	肺癌	A549 细胞	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[47]	
熊果酸	夏枯草	35 μmol/L	骨肉瘤	HOS、143B 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1、NCOA4 表达, 降低 p62 表达, 激活铁蛋白自噬	[48]		

续表 1

类型	活性成分	来源	剂量	肿瘤	模型	作用机制	文献
	茯苓酸 A	茯苓	5、10、15 μmol/L	T 细胞急性淋巴细胞白血病	JURKAT、ALL-SIL 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 mTOR 表达, 激活铁蛋白自噬, 促进 FTH1 降解	[49]
生物碱类	青藤碱	青风藤	5、10、20 μmol/L	结直肠癌	HCT-116 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[50]
	紫杉醇	红豆杉	0.3 μg/mL	小细胞肺癌、胶质母细胞瘤	NCI-H446、M059K 细胞	升高 LC3-II、Beclin-1、LDP 表达, 降低 mTOR 表达, 激活自噬依赖性铁死亡	[51]
	莲心碱	莲子心	15、30、45 μmol/L	子宫内膜癌	Ishikawa 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 p62 水平, 激活铁蛋白自噬, 促进 FTH1 降解	[52]
	千金藤素	千金藤	0.5、2.5、5 μmol/L	肺癌	A549、Lewis 细胞, 异种移植瘤小鼠	降低 FBXL4 表达, 升高 BNIP3、LC3-II、Beclin-1 水平, 促进线粒体自噬	[53]
其他	秦皮乙素	秦皮	20、40、60 μmol/L	肝癌	HUH7、HCCLM3 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 降低 p62 水平, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[54]
	沙蟾毒精	蟾酥	25、50、100 nmol/L	肝癌	HepG2 细胞, 异种移植瘤小鼠	激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 升高 LC3-II 表达, 降低 SOD、GSH 水平, 激活自噬依赖性铁死亡	[55]
	三叶青多糖	三叶青	15、30、60 μg/mL	乳腺癌	MDA-MB-231、4T1 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[56]
	6-姜酚	生姜	20、40、80 μmol/L	肺癌	A549 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 USP14 表达, 激活 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 促进 FTH1 降解	[57]
	姜黄素	姜黄	5、10、20、40 μmol/L	肺癌	A549、H1299 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 p62 水平, 激活自噬依赖性铁死亡	[58]
	毛兰素	石斛	25、50、100 nmol/L	结直肠癌	LoVo、HCT116 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 p62 水平, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[59]
	大黄素	大黄	40、80、120 μmol/L	结直肠癌	HCT-15、SW620 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 LC3-II、Beclin-1、NCOA4 表达, 降低 P62, 激活铁蛋白自噬	[60]
	萝卜硫素	莱菔子	1.25、2.5、5 μmol/L	骨肉瘤	143B、SJSA-1、HEK293T 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 p62 水平, 激活分子伴侣介导的 SLC7A11 自噬, 降低 SLC7A11 表达	[61]

力, 增强放化疗疗效, 其抗肿瘤作用机制为升高过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、Beclin-1、LC3-II 表达, 导致 Fe²⁺、ROS 积累, 降低 GPX4、SLC7A11 表达, 诱导乳腺癌细胞自噬依赖性铁死亡^[65-66]。补中益气汤具有补中益气、升阳举陷功

效, 通过抑制多聚 (rC) 结合蛋白 1 [Poly (rC) -binding protein 1, PCBP1] 表达, 激活 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 从而改善非小细胞肺癌的顺铂耐药性^[67-68]。

详见表 2。

表 2 单味中药及复方调控自噬依赖性铁死亡抗肿瘤的作用机制

单味中药/复方	组成	剂量	肿瘤	模型	作用机制	文献
大戟(根提取物)	大戟	1、5、10 mg/mL	肝癌	SMMC-7721 细胞	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[62]
槐耳	槐耳	3、5、7.5、10 mg/mL	肺癌	NCI-H1975、A549、NCI-H358、293T 细胞, 异种移植瘤小鼠	升高 NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[63]
半枝莲-白花蛇舌草药对	半枝莲、白花蛇舌草	50、200、600 μg/mL	卵巢癌	A2780、L-02 细胞, 异种移植瘤斑马鱼	升高 LC3-II、NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[64]
阳和汤	熟地黄、鹿角胶、肉桂、炮姜、白芥子、麻黄、甘草	4.5、9、18 g/kg	三阴性乳腺癌	MDA-MB-231 细胞	升高 PPAR γ 、Beclin-1、LC3-II 表达, 导致 Fe ²⁺ 、ROS 积累, 降低 GPX4、SLC7A11 表达, 诱导乳腺癌细胞自噬依赖性铁死亡	[66]
补中益气汤	黄芪、人参、当归、陈皮、白术、柴胡、升麻、甘草	1.46、2.91、5.82 g/kg	肺癌	A549 细胞, 异种移植瘤大鼠	降低 PCBP1 表达, 升高 NCOA4 表达, 激活铁蛋白自噬, 降解 FTH1	[68]

4 结语与展望

自噬依赖性铁死亡通过抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 逆转耐药性, 调控肿瘤微环境, 抑制肿瘤细胞干性来发挥抗肿瘤作用, 已成为抗肿瘤研究的热点方向。自噬依赖性铁死亡涉及多种蛋白或细胞器的自噬降解过程, 然而自噬底物选择的调控机制尚不完全明了。在肿瘤中, 自噬对铁死亡的调控作用是双向的, 但目前多数研究集中于自噬促进铁死亡的机制, 而对抑制机制研究甚少, 有待进一步探讨。因此, 寻找新的自噬依赖性铁死亡调控机理至关重要。

目前, 中药调控自噬依赖性铁死亡抗肿瘤的研究取得重要进展, 为肿瘤靶向治疗提供了新的方向。但中药诱导自噬依赖性铁死亡抗肿瘤的研究主要聚焦于活性成分, 对复方及单味的研究较少; 以基础研究为主, 临床转化证据尚显不足; 大多采用抑制剂进行机制研究, 基因敲除、过表达等应用较少, 缺乏活性成分直接作用靶点的实验验证。同时, 部分中药活性成分的水溶性较差, 可通过纳米药物递送系统进行药物靶向递送, 改善其生物利用度。此外, 中药临床应用于抗肿瘤时大多联合其他药物, 因此需加强相关研究, 推动其现代化与临床转化, 以期研发新型相关药物提供理论依据。

参考文献:

[1] Koshizuka K, Wu X Y, Sato K, et al. Genome-wide CRISPR screening reveals that mTOR inhibition initiates ferritinophagy and ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(16): 3032-3051.

[2] Gu W L, Yang C H. Zinc oxide nanoparticles mitigate the malignant progression of ovarian cancer by mediating autophagy-dependent ferroptosis[J]. *J Cancer Res Clin*, 2024, 150(12): 513.

[3] Liu Y C, Gong Y T, Sun Q Y, et al. Ferritinophagy induced ferroptosis in the management of cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2024, 47(1): 19-35.

[4] Yang H, Sun W S, Bi T, et al. The PTBP1-NCOA4 axis promotes ferroptosis in liver cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2023, 49(2): 45.

[5] Li K Q, Chen B Y, Xu A B, et al. TRIM7 modulates NCOA4-mediated ferritinophagy and ferroptosis in glioblastoma cells[J]. *Redox Biol*, 2022, 56: 102451.

[6] Anandhan A, Dodson M, Shakyia A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5): eade9585.

[7] Yin H M, Shan Y, Xia T, et al. Emerging roles of lipophagy in cancer metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18): 4526.

[8] You J H, Lee J, Roh J L. PGRMC1-dependent lipophagy

promotes ferroptosis in paclitaxel-tolerant persister cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 350.

[9] Yang M H, Chen P, Liu J, et al. Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw2238.

[10] Meng K Q, Song J, Qi F, et al. MT1G promotes iron autophagy and inhibits the function of gastric cancer cell lines by intervening in GPX4/SQSTM1[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28539.

[11] Zhuang S W, Huang Z K, Fan H K, et al. LINC01232 promotes ARNTL2 transcriptional activation and inhibits ferroptosis of CRC cells through p300/H3K27ac[J]. *Epigenomics*, 2024, 16(15/16): 1097-1115.

[12] Narendra D P, Jin S M, Tanaka A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(1): e1000298.

[13] Xiang D F, Zhang X Q, Xue X C, et al. Marsdenia tenacissima extract accelerates ferroptosis of osteosarcoma cells by upregulating HO-1 and activating mitophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 350:120055.

[14] Basit F, van Oppen L M, Schöckel L, et al. Mitochondrial complex I inhibition triggers a mitophagy-dependent ROS increase leading to necroptosis and ferroptosis in melanoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2716.

[15] Liu X K, Yang Y X, Zhang B Q, et al. Flubendazole inhibits cervical carcinoma by targeting DHODH to induce ferroptosis and mitophagy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 242(Pt 1): 117287.

[16] Wu Z M, Geng Y, Lu X J, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 2996-3005.

[17] Wu K, Yan M S, Liu T, et al. Creatine kinase B suppresses ferroptosis by phosphorylating GPX4 through a moonlighting function[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(5): 714-725.

[18] Chen J L, Peng Y L, Zhou M R, et al. P23 acts as a negative regulator of ferroptosis in NSCLC by blocking GPX4 degradation via chaperone-mediated autophagy[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 234.

[19] Yu F, Zhang Q P, Liu H Y, et al. Dynamic O-GlcNAcylation coordinates ferritinophagy and mitophagy to activate ferroptosis[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 40.

[20] Li R, He S, Wang F X, et al. Morin induces autophagy-dependent ferroptosis in colorectal cancer cells by inhibiting the AURKB-UCHL3 interactions[J]. *Cell Signal*, 2025, 134: 111875.

[21] Li J X, Yuan J M, Li Y, et al. *d*-Borneol enhances cisplatin sensitivity via autophagy dependent EMT signaling and NCOA4-mediated ferritinophagy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154411.

[22] Zhou L, Yang C, Zhong W L, et al. Chrysin induces autophagy-dependent ferroptosis to increase chemosensitivity to gemcitabine by targeting CBR1 in pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114813.

[23] Mu M C, Zhang Q, Zhao C Y, et al. 3-Bromopyruvate

- overcomes cetuximab resistance in human colorectal cancer cells by inducing autophagy-dependent ferroptosis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(10): 1414-1425.
- [24] Lu Y, Wang S S, Li M Y, et al. Cyclometalated iridium (III) complex based on isoquinoline alkaloid synergistically elicits the ICD response and IDO inhibition via autophagy-dependent ferroptosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1): 424-437.
- [25] Dai E Y, Han L, Liu J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2069-2083.
- [26] Sui X, Zhou H N, Wang T T. GLUT1 maintains esophageal cancer stem cell-like characteristics by inhibiting autophagy-dependent ferroptosis via EGFR[J]. *Exp Cell Res*, 2025, 449(2): 114600.
- [27] Zhou L, Wu Z, Luo K, et al. Polysaccharides from Huaier induce autophagy-dependent ferroptosis to inhibit breast cancer stem cells in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 26(1): 13.
- [28] Lv P, Hu Y Y, Ding L, et al. Puerarin triggers sensitivity to ferroptosis in glioblastoma cells by activating SIRT3/NCOA4-dependent autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 149: 114246.
- [29] Zhu H Y, Huang Z X, Chen G Q, et al. Typhaneoside prevents acute myeloid leukemia (AML) through suppressing proliferation and inducing ferroptosis associated with autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(4): 1265-1271.
- [30] Chen Y, Bao S J, Wang Z Z, et al. Baicalin promotes the sensitivity of NSCLC to cisplatin by regulating ferritinophagy and macrophage immunity through the KEAP1-NRF2/HO-1 pathway[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 387.
- [31] Ye S T, Chen J X, Zheng Y, et al. Targeting USP18 overcomes acquired resistance in hepatocellular carcinoma by regulating NCOA4 deISGylation and ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 448.
- [32] Fu W, Xu L, Chen Y W, et al. Luteolin induces ferroptosis in prostate cancer cells by promoting TFEB nuclear translocation and increasing ferritinophagy[J]. *Prostate*, 2024, 84(3): 223-236.
- [33] Zhou L, Yang C, Zhong W L, et al. Chrysin induces autophagy-dependent ferroptosis to increase chemosensitivity to gemcitabine by targeting CBR1 in pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114813.
- [34] Wang J, Yang J H, Xiong D, et al. Activation of SIRT3/AMPK/mTOR-mediated autophagy promotes quercetin-induced ferroptosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2025, 44: 9603271251323753.
- [35] Xu M F, Yu X Y, Jia L Y, et al. Polyphyllin I induces ferritinophagy dependent ferroptosis through EZH2 and promotes anti-tumor immunity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 187: 118165.
- [36] Huang G Q, Cai Y W, Ren M H, et al. Salidroside sensitizes triple-negative breast cancer to ferroptosis by SCD1-mediated lipogenesis and NCOA4-mediated ferritinophagy[J]. *J Adv Res*, 2025, 74: 589-607.
- [37] Shen C J, Liu J I, Liu H, et al. Timosaponin III induces lipid peroxidation and ferroptosis by enhancing Rab7-mediated lipophagy in colorectal cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155079.
- [38] Wu Y C, Pi D J, Chen Y L, et al. Ginsenoside Rh4 inhibits colorectal cancer cell proliferation by inducing ferroptosis via autophagy activation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6177553.
- [39] Zhang Q, Xu Z J, Liu W Y, et al. Gastrodin promotes ferroptosis in CRC cells by inhibiting SKP2 to reduce NCOA4 ubiquitination[J]. *Tissue Cell*, 2025, 95: 102793.
- [40] Wang L L, Pan G Z, Tian S C, et al. Macranthoside B suppresses the growth of adenocarcinoma of esophagogastric junction by regulating iron homeostasis and ferroptosis through NRF2 inhibition[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2025, 25(8): 1013-1027.
- [41] Chen L, Ma N, Liu D Z, et al. Tiliroside induces ferroptosis and suppresses tumor growth by synergistically targeting AKR1B1 and modulating iron metabolism in ovarian cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 997: 177591.
- [42] Li Z J, Dai H Q, Huang X W, et al. Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2): 301-310.
- [43] Xiu Z R, Zhu Y L, Han J C, et al. Caryophyllene oxide induces ferritinophagy by regulating the NCOA4/FTH1/LC3 pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 930958.
- [44] Zhu Z H, Xu X T, Shen C J, et al. A novel sesquiterpene lactone fraction from *Eupatorium chinense* L. suppresses hepatocellular carcinoma growth by triggering ferritinophagy and mitochondrial damage[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154671.
- [45] Yang H B, Zhang X T, Lu Y J, et al. Ailanthone induces autophagy and ferroptosis in non-small cell lung cancer Lewis cells[J]. *Mol Clin Oncol*, 2024, 20(3): 25.
- [46] Lv M D, Zheng Y, Wu J, et al. Evoking ferroptosis by synergistic enhancement of a cyclopentadienyl iridium-betulin immune agonist[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(48): e202312897.
- [47] Miao Y E, Yin Q, Ping L F, et al. Pseudolaric acid B triggers ferritinophagy and ferroptosis via upregulating NCOA4 in lung adenocarcinoma cells[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(6): 1646-1653.
- [48] Tang Z, Dong H, Li T, et al. The synergistic reducing drug resistance effect of cisplatin and ursolic acid on osteosarcoma through a multistep mechanism involving ferritinophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5192271.
- [49] Chen L, Fang W, Liu J, et al. Poricoic acid A (PAA) inhibits T-cell acute lymphoblastic leukemia through inducing autophagic

- cell death and ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 608: 108-115.
- [50] Zhu L, Chen C, Cai Y X, et al. Identification of a ferritinophagy inducer via sinomenine modification for the treatment of colorectal cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 268: 116250.
- [51] Nie Q, Chen W Q, Zhang T M, et al. Iron oxide nanoparticles induce ferroptosis via the autophagic pathway by synergistic bundling with paclitaxel[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(4): 198.
- [52] Ma F F, Lu R, Ma R H, et al. Integrated miRNA and mRNA omics reveal neferine induced autophagy-dependent ferroptosis in human endometrial cancer *in vivo* and *in vitro*[J]. *Food Biosci*, 2024, 62: 105243.
- [53] Li L G, Xu Y H, Han N, et al. Cepharanthine-induced mitophagy through regulation of FBXL4-BNIP3 drives ferroptosis leading to robust anti-lung cancer efficacy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 242: 345-363.
- [54] Xiu Z R, Li Y Q, Fang J B, et al. Inhibitory effects of Esculetin on liver cancer through triggering NCOA4 pathway-mediation ferritinophagy *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 611-629.
- [55] Yang Y T, Liu C, Wang M, et al. Arenobufagin regulates the p62-Keap1-Nrf2 pathway to induce autophagy-dependent ferroptosis in HepG2 cells[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(7): 4895-4909.
- [56] Shang Y N, Zhao M J, Chen S M, et al. Tetrastigma hemsleyanum polysaccharide combined with doxorubicin promote ferroptosis and immune function in triple-negative breast cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 275(Pt 1): 133424.
- [57] Tsai Y, Xia C B, Sun Z W. The inhibitory effect of 6-gingerol on ubiquitin-specific peptidase 14 enhances autophagy-dependent ferroptosis and anti-tumor *in vivo* and *in vitro*[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 598555.
- [58] Tang X, Ding H, Liang M L, et al. Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(8): 1219-1230.
- [59] Miao Q, Deng W Q, Lyu W Y, et al. Erianin inhibits the growth and metastasis through autophagy-dependent ferroptosis in KRAS^{G13D} colorectal cancer[J]. *Free Radical Biol Med*, 2023, 204: 301-312.
- [60] Shen Z N, Zhao L, Yoo S A, et al. Emodin induces ferroptosis in colorectal cancer through NCOA4-mediated ferritinophagy and NF- κ b pathway inactivation[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9/10): 1810-1823.
- [61] Zou Q M, Zhou X F, Lai J Q, et al. Targeting p62 by sulforaphane promotes autolysosomal degradation of SLC7A11, inducing ferroptosis for osteosarcoma treatment[J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103460.
- [62] Tian X C, Liu F, Zhao J, et al. Mechanism and molecular targets of *Euphorbia fischeriana* Steud root extract in hepatocellular carcinoma[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346: 119707.
- [63] Shi X X, Liu K, Tian Y C, et al. Huaier suppresses lung cancer by simultaneously and independently inhibiting the antioxidant pathway SLC7A11/GPX4 while enhancing ferritinophagy[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 309.
- [64] Wang Z, Liu M, Li G X, et al. A herbal pair of *Scutellaria barbata* D. Don and *Scleromitrion diffusum* (Willd.) R. J. Wang induced ferroptosis in ovarian cancer A2780 cells via inducing heme catabolism and ferritinophagy[J]. *J Integr Med*, 2024, 22(6): 665-682.
- [65] 孙平一, 刘娟, 刘思远, 等. 阳和汤加味对肺腺癌细胞的影响及作用机制[J]. *世界中医药*, 2024, 19(24): 3769-3774.
- [66] Cheng Y Z, Yu G P, Du C, et al. Yanghe Decoction promotes ferroptosis through PPAR γ -dependent autophagy to inhibit the malignant progression of triple-negative breast cancer[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2024, 175: 106909.
- [67] 李贵新, 李爽, 高志成, 等. 补中益气汤对晚期非小细胞肺癌术后化疗患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2025, 47(2): 463-466.
- [68] Liu Y T, Cai H R, Li H, et al. Buzhong yiqi decoction improves cisplatin resistance in non-small cell lung cancer by inhibiting PCBP1 to activate the ferritinophagy-mediated ferroptosis pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353(Pt A): 120317.