



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.09

文章编号: 2095-1264(2025)04-0491-09

## Piezo1 与 Nrf2/HO-1 协同调控肿瘤细胞 铁死亡机制的研究进展\*

许林莉<sup>1</sup>, 杜婷婷<sup>2</sup>, 肖静<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>广东省妇幼保健院, 广东 广州, 511443; <sup>2</sup>广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州, 510120)

**摘要:** 铁死亡在肿瘤发生发展及治疗抵抗中扮演促癌与抑癌的双重角色, 阐明其调控机制并探索其治疗应用潜力具有重要临床价值。Piezo1 通道和 Nrf2/HO-1 通路为铁死亡调控提供了新的视角。Piezo1 作为机械敏感离子通道, 可通过钙信号动态调控铁代谢过程, 其调控效应呈现对力学微环境的依赖性特征; Nrf2/HO-1 通路则通过调控抗氧化酶表达, 在肿瘤细胞中形成铁死亡抵抗机制。二者的相互作用揭示了铁死亡的复杂调控网络, 并为肿瘤治疗提供新的分子靶点。铁死亡机制的深入研究推动了相关治疗策略的发展, 中医药在铁死亡通路调控中展现出独特优势。本文将综述铁死亡的调控机制及 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 通路在其中的作用, 并探讨靶向该相互作用网络的联合治疗策略及中医药干预的应用价值。

**关键词:** 铁死亡; Piezo1; Nrf2/HO-1 通路; 肿瘤治疗

**中图分类号:** R730; R979.1; R285.5 **文献标识码:** A

## Research progress on the synergistic regulation of tumor cell ferroptosis by Piezo1 and Nrf2/HO-1\*

XU Linli<sup>1</sup>, DU Tingting<sup>2</sup>, XIAO Jing<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, 511443, Guangdong, China; <sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120, Guangdong, China)

**Abstract:** Ferroptosis plays a dual role (promoting and suppressing cancer) in tumorigenesis and therapy resistance, and elucidating its regulatory mechanisms while exploring its therapeutic potential holds significant clinical value. The Piezo1 channel and the Nrf2/HO-1 pathway provide new perspectives for ferroptosis regulation. As a mechanosensitive ion channel, Piezo1 dynamically regulates iron metabolism through calcium signaling, exhibiting biomechanical microenvironment-dependent effects. The Nrf2/HO-1 pathway, on the other hand, confers ferroptosis resistance in tumor cells by regulating antioxidant enzyme expression. Their interaction reveals a complex regulatory network of ferroptosis and offers novel molecular targets for cancer treatment. In-depth research on ferroptosis mechanisms has advanced related therapeutic strategies, and traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated unique advantages in modulating ferroptosis pathways. This review will summarize the regulatory mechanisms of ferroptosis, the roles of the Piezo1 channel and Nrf2/HO-1 pathway, and discuss combined targeting strategies as well as the potential application of TCM-based interventions.

**Keywords:** Ferroptosis; Piezo1; Nrf2/HO-1 pathway; Cancer therapy

\*基金项目: 国家自然科学基金项目(82374504)。

作者简介: 许林莉, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为妇科疾病中医药治疗的机制。

\*通信作者: 肖静, 女, 博士生导师, 主任医师, 研究方向为中医药防治妇科肿瘤。

## 0 前言

铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式。其调控网络涵盖氧化还原稳态、铁代谢、膜脂重塑及多器官代谢通路的交互作用。近年研究显示,铁死亡可通过破坏细胞膜完整性诱导肿瘤细胞死亡,而肿瘤细胞则能通过上调抗氧化应激能力抵抗铁死亡,进而促进自身存活并推动肿瘤转移与耐药性发展<sup>[1]</sup>。因此,铁死亡的诱导机制及其治疗应用潜力受到了广泛关注。

当前,铁死亡研究不仅聚焦于核心调控机制,还拓展至多种干预策略对铁死亡的调节作用,包括利用中药活性成分、黄酮类化合物、多酚等天然产物,以及应用特异性基因沉默技术、磁性纳米粒子等新型治疗手段。其中,转录因子[如核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)]和相关离子通道(如 Piezo1)在铁死亡调控网络中的关键作用尤为突出<sup>[2-3]</sup>。尽管 Piezo1 通道与铁死亡的关联、Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路对铁死亡的调控已取得一定研究进展,但 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 通路间的相互作用网络如何协同调控铁死亡的机制仍不明确,尤其在肿瘤微环境下,该相互作用网络的动态变化及其对铁死亡的差异性调控,尚缺乏系统性研究。

Piezo1 通道作为一种机械敏感性离子通道,可感知机械刺激并将其转化为细胞内信号。研究表明,Piezo1 不仅在介导机械应力感知、调节钙离子内流中发挥重要作用,还参与铁代谢过程的调控<sup>[4]</sup>。Piezo1 与铁死亡的关系已在椎间盘退变、骨关节炎、癌症等多种病理生理条件下得到验证<sup>[5-6]</sup>。另一方面,Nrf2/HO-1 通路是细胞防御氧化应激的关键通路,可通过调控多种抗氧化酶的表达,维持细胞内氧化还原稳态。该通路在铁死亡调控中同样具有重要作用,主要通过调节细胞氧化还原状态影响铁死亡的发生与发展<sup>[7]</sup>。近年来,Piezo1 通道与 Nrf2/HO-1 通路在铁死亡中的相互作用及其协同调控机制,尤其是在肿瘤细胞中的调节机制,已逐渐成为研究新热点<sup>[8]</sup>。

此外,全面解析铁死亡在癌症中的双重角色,对于推动铁死亡疗法从基础研究向临床应用转化至关重要<sup>[9]</sup>。近年来,研究者正积极开发铁死亡诱

导剂,致力于克服肿瘤细胞的耐药性和辐射抗性<sup>[10-11]</sup>。本文旨在系统综述 Piezo1-Nrf2/HO-1 相互作用网络在铁死亡中的双向调控作用,为铁死亡相关疾病的精准干预提供新理论依据,并分析其在癌症治疗中的潜在应用价值。

## 1 铁死亡的基本机制

### 1.1 铁代谢失调、氧化应激反应与生物标志物

铁死亡的主要机制涉及细胞内铁代谢失调与氧化应激反应的激活。细胞内铁过载可通过芬顿反应(Fenton reaction)催化羟基自由基( $\cdot\text{OH}$ )的生成,进而驱动脂质过氧化链式反应,最终破坏细胞膜完整性并诱导细胞死亡<sup>[12]</sup>。该过程的关键调控节点包括转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)介导的铁摄取、铁硫簇合成酶(iron-sulfur cluster assembly enzyme, ISCU)调控的铁利用,以及胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(cystine/glutamate antiporter, System X<sub>c</sub><sup>-</sup>)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)维持的氧化还原稳态<sup>[13]</sup>。研究发现,Piezo1 可通过钙信号上调 TFRC 表达,加剧铁蓄积并放大芬顿反应,该机制已在心肌病与实体瘤中得到证实<sup>[12]</sup>。此外,某些非编码 RNA 也能通过调控铁代谢和抗氧化能力对铁死亡发挥双向调控作用,既可促进也可抑制铁死亡<sup>[14]</sup>。

随着铁死亡机制研究的深入,研究者发现一些特定生物标志物可用于指示铁死亡的发生与程度,包括脂质过氧化物水平升高、谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平降低及铁代谢相关蛋白表达异常<sup>[15]</sup>。如溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)和磷酸甘油酸脱氢酶(phosphogluconate dehydrogenase, PGD)与骨关节炎中软骨细胞铁死亡相关<sup>[16]</sup>,而非编码 RNA(如 miR-137)可通过调控靶点溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)影响铁代谢平衡<sup>[14]</sup>。此外,基于成簇规律间隔短回文重复(clustered regulatory interspaced short palindromic repeat, CRISPR)的脂质过氧化物荧光探针等新型检测技术能实时动态监测铁死亡,为铁死亡的精准检测提供技术支撑;在肿瘤微环境中,铁死亡标志物与程序性死亡受体配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达的负相关性为免疫治疗疗效预测提供重要依据<sup>[17]</sup>。对这些生物标志物的研究不仅有助于深入解析铁死亡机制,也为铁死亡相关

疾病的早期诊断与治疗干预提供了新的理论基础。

## 1.2 铁死亡的独特性与肿瘤治疗价值

铁死亡与凋亡(apoptosis)、坏死(necrosis)、自噬(autophagy)等其他细胞死亡方式的核心区别在于其独特的脂质过氧化驱动机制<sup>[18]</sup>。与凋亡所依赖的半胱氨酸蛋白酶(caspase)级联激活和自噬相关的溶酶体降解途径不同,铁死亡的核心特征主要体现在以下方面:首先,芬顿反应主导的羟基自由基水平显著升高,导致多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)-磷脂发生不可逆氧化<sup>[15]</sup>;其次,铁死亡发生依赖于 GPX4、铁抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)等蛋白抗氧化功能的抑制或失效,而非 caspase 或受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)通路的激活<sup>[19]</sup>。更重要的是,铁死亡的启动不依赖于钙离子信号转导或线粒体膜电位改变,该特性使其在对抗具有凋亡抵抗性的耐药肿瘤细胞(如间充质样肿瘤细胞、去分化肿瘤干细胞)中展现出独特优势<sup>[20]</sup>。因此,靶向诱导铁死亡被探索用于克服肿瘤细胞对传统治疗方法(靶向治疗、化疗和放疗)的耐受性<sup>[13, 21]</sup>,为治疗耐药性肿瘤提供了新的策略方向。如使用脂质运载蛋白 2(lipocalin 2, LCN2)抗体诱导铁死亡,可克服肝癌细胞对索拉非尼的耐药性<sup>[22]</sup>。同样,细胞周期依赖性激酶 1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)抑制剂通过触发铁死亡改善结直肠癌细胞对奥沙利铂的抵抗性<sup>[23]</sup>,而通过纳米材料间接影响 SLC7A11-GPX4 通路则能有效增强存在放疗抵抗的肿瘤细胞的放疗敏感性<sup>[24]</sup>。因此,铁死亡诱导策略不仅可作为传统疗法的有效补充,还为肿瘤耐药患者的精准干预提供了新的治疗策略。

## 2 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 通路在铁死亡中的调控机制

### 2.1 Piezo1 的力学感知与铁死亡的双向调节作用

Piezo1 作为机械敏感性离子通道,可通过其独特的螺旋桨样跨膜结构感知肿瘤微环境力学的信号(如基质刚度、流体剪切力),进而介导钙离子内流并动态调控铁死亡进程。具体而言,在机械应力增高的实体瘤区域,机械力激活的 Piezo1 通道介导钙离子内流,随后钙信号激活并增强脂质代谢酶长链酰基辅酶 A 合成酶 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和铁代谢枢纽蛋白转铁蛋白受体的表达,促进铁摄取及脂质过氧化,最

终诱导铁死亡。相反,在肿瘤低剪切力区域, Piezo1 激活则通过 Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 信号增强 Nrf2 核转位,进而上调抗氧化分子 HO-1 和 GPX4 的表达,从而抑制铁死亡<sup>[25-26]</sup>。因此, Piezo1 在肿瘤不同力学微环境中的激活对铁死亡表现出显著的双向调控作用:在机械应力增高的实体瘤区域促进铁死亡,而在肿瘤低剪切力区域则通过激活抗氧化通路抵抗铁死亡。

在分子机制的组织特异性方面,单细胞转录组测序揭示,在三阴性乳腺癌组织中, ACSL4 介导的脂质代谢重编程与肿瘤转移密切相关<sup>[27]</sup>,而机械敏感通道如 Piezo1 可在机械刺激下促进铁死亡<sup>[5]</sup>;在胶质瘤中,则通过 TFRC 调控铁代谢以介导铁死亡<sup>[28]</sup>。这些发现表明,基于特定癌种的分子特征(如 ACSL4 或 TFRC 表达水平)开发靶向 Piezo1 的个性化治疗方案,并通过临床前模型验证其疗效和安全性具有重要临床转化价值。值得注意的是, Piezo1 功能还表现出明显的组织特异性。在对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)诱导的肝损伤模型中, Piezo1 激活表现出对肝细胞的保护作用,这与其在某些肿瘤环境中促进铁死亡的作用截然不同<sup>[29]</sup>。这表明在实际治疗过程中,需要根据具体疾病类型调整 Piezo1 靶向策略。如在肝损伤时, Piezo1 激活有助于减轻细胞损伤;而在某些肿瘤或其他病理状态下, Piezo1 抑制则更为有效<sup>[29]</sup>。

### 2.2 Nrf2/HO-1 通路在铁死亡中的双重调控作用

Nrf2/HO-1 通路在细胞防御氧化应激反应中发挥关键作用,其在铁死亡中的双重作用与癌症发生发展密切相关。在正常细胞中, Nrf2 通过与抑制蛋白 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-like epichlorohydrin-related protein-1, Keap1)结合,维持其在细胞质中的稳定状态。当氧化应激发生时, Nrf2 从 Keap1 复合体中释放并转位至细胞核,随后通过激活下游抗氧化基因(如 HO-1、GPX4 等)清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)并减轻氧化损伤<sup>[28, 30]</sup>。其中, HO-1 作为 Nrf2 下游关键抗氧化酶,通过催化血红素降解生成一氧化碳和胆绿素等代谢产物。这些产物不仅具有抗氧化作用,还能抑制细胞凋亡,从而保护细胞免受氧化应激伤害<sup>[31-32]</sup>。

然而,在肿瘤进展过程中, Nrf2/HO-1 通路通常被致癌突变劫持而异常激活,转而促进肿瘤细胞存活和耐药性的形成。Nrf2 的持续性激活显著增强细

胞的抗氧化能力,抑制铁死亡,进而帮助肿瘤细胞抵抗治疗(如化疗、放疗)诱导的氧化损伤<sup>[33]</sup>。这一异常激活机制主要体现在以下几个方面:首先,表观遗传修饰导致通路失调。在胶质母细胞瘤中,Keap1 敲低通过上调 Nrf2 介导的 SLC7A11 表达,保护胶质瘤细胞免于铁死亡并促进其增殖<sup>[34]</sup>;其次,代谢网络重编程为肿瘤细胞提供生存优势。HO-1 通过降解血红素释放游离铁,该过程可激活三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)关键酶,如 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY),从而促进脂质合成,并通过代谢重编程为肿瘤细胞增殖提供能量支持。综上所述,Nrf2/HO-1 通路既能保护正常细胞免受氧化应激损伤,也能促进肿瘤细胞存活并抵抗治疗诱导的氧化损伤。这一双刃剑效应使该通路成为肿瘤治疗的重要靶点,特别是在克服肿瘤耐药性方面具有重要价值。

### 3 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 交互调控网络在铁死亡中的作用机制

#### 3.1 Piezo1-Nrf2/HO-1 相互调控的分子基础

Piezo1 通过机械-化学偶联信号转导动态调节 Nrf2 活性。在胶质瘤中,流体剪切力激活 Piezo1,随后通过 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)介导的 Keap1 启动子高甲基化引起 Nrf2 持续性激活。同时, Piezo1 介导的  $Ca^{2+}$  内流可激活 CaMKII,进而促进 Nrf2 与 Keap1 解离并发生核转位。该过程还激活蛋白激酶 C- $\delta$ (protein kinase C- $\delta$ , PKC- $\delta$ ),后者通过磷酸化 Nrf2 的丝氨酸第 40 位点(serine 40, Ser40)进一步增强其转录活性<sup>[29, 35]</sup>。该过程使 Nrf2 能够激活下游抗氧化基因表达,提高细胞抗氧化应激能力。此外,研究发现 Piezo1 能够间接促进 Nrf2 激活。在肝脏纤维化模型中, Piezo1 通过活性氧-细胞外信号调节激酶 1/2(reactive oxygen species-extracellular signal-regulated kinase 1/2, ROS-ERK1/2)信号轴诱导 Nrf2 核转位,上调 HO-1 表达,进而减轻氧化损伤<sup>[29]</sup>。

反之, Nrf2 不仅能调控 Piezo1 功能,还可通过转录调控、表观遗传修饰和影响蛋白质稳定性三个层面直接影响 Piezo1 的表达水平。首先,在转录水平, Nrf2 与 Piezo1 启动子区抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,在氧化应激条件下驱动 Piezo1 的转录表达<sup>[36]</sup>。其次,在表观遗传层面,乳腺癌耐药机制研究表明,甲基转移酶样蛋白 3(meth-

yltransferase-like 3, METTL3)介导的 Nrf2 mRNA N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰可增强 Nrf2 mRNA 的稳定性,上调 Nrf2 蛋白表达,高表达的 Nrf2 进而正反馈上调 Piezo1 表达,形成 Nrf2-Piezo1 正反馈调控回路,增强乳腺癌细胞对铁死亡的抵抗力,从而增强其耐药性<sup>[37]</sup>。再者,在蛋白稳定性方面, E3 泛素连接酶  $\beta$ -转导重复相容蛋白( $\beta$ -transducin repeat-containing protein,  $\beta$ -TrCP)可介导 Nrf2 泛素化降解,而 Piezo1 蛋白本身也受到泛素化调控影响其稳定性,最终调节细胞对机械刺激的敏感性<sup>[38-40]</sup>。

#### 3.2 交互调控网络对铁死亡的动态调节机制

Piezo1 与 Nrf2/HO-1 通路形成的动态交互调控网络通过调节铁代谢、抗氧化反应及氧化还原稳态平衡,决定肿瘤细胞铁死亡的命运走向,在肿瘤发生发展中发挥关键作用。在分子机制层面, Piezo1 主要通过两个关键信号途径调控铁死亡。首先, Piezo1 激活  $Ca^{2+}$ /CaMKII 信号通路,促进 CaMKII 磷酸化,进而抑制 Nrf2 的活性。具体而言,  $Ca^{2+}$  激活的 CaMKII 磷酸化 Nrf2 的 Ser558 位点,促进其与 ARE 解离,并加速 Nrf2 核输出<sup>[35]</sup>,最终导致抗氧化基因 HO-1 和 NQO1 等表达下调,从而削弱细胞的抗氧化能力,减轻高糖诱导的内皮细胞氧化损伤<sup>[41-42]</sup>。在肝癌模型中,该机制使细胞对 Erastin 诱导的铁死亡敏感性显著增强。其次, Piezo1 通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2)促进 ROS 产生,而 ROS 进一步激活瞬时受体电位香草酸 4 型/Piezo1(transient receptor potential vanilloid 4/Piezo1, TRPV4/Piezo1)通道,形成正反馈自放大回路。在胰腺癌细胞中,该正反馈回路显著提高脂质过氧化速率,加速铁死亡进程<sup>[43]</sup>。因此,钙信号与氧化还原系统的交互失衡构成铁死亡启动的关键分子开关。Piezo1 与 Nrf2/HO-1 通路如图 1 所示。

如前所述,在肿瘤微环境中,该交互调控网络表现出环境依赖性特征。在异常血流剪切力环境下,血管内皮细胞持续激活 Piezo1,通过旁分泌 ROS 抑制周围肿瘤细胞的 Nrf2 通路,降低 GPX4 活性<sup>[29, 44]</sup>。而在基质刚度较高的实体瘤区域,整合素  $\beta$ 1/Piezo1 信号轴抑制 Nrf2 核转位并上调酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)表达,促使多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)整合至膜

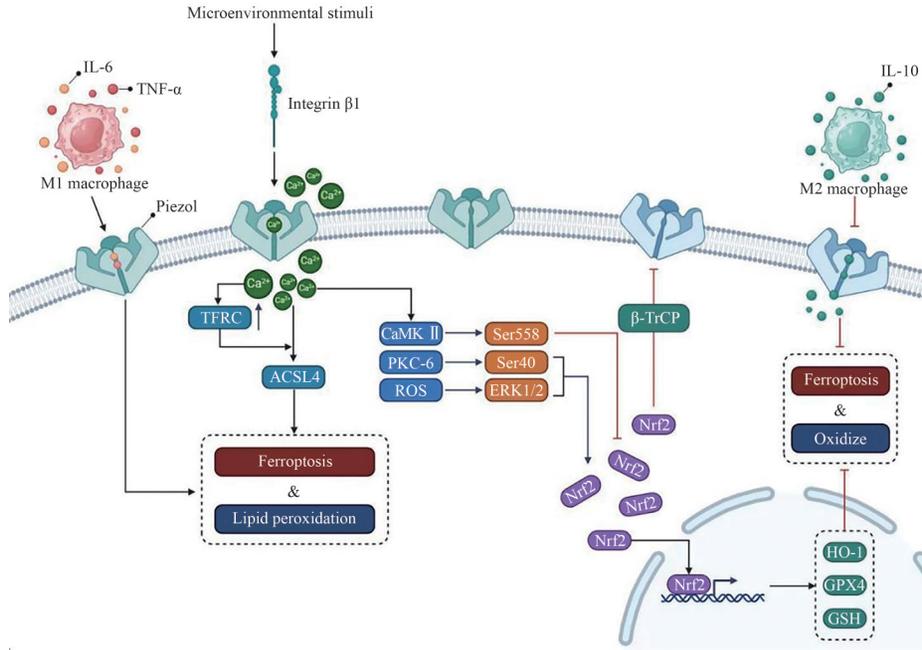


图 1 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 交互网络图

Fig. 1 Interplay between Piezo1 and the Nrf2/HO-1 pathway

磷脂,增强乳腺癌细胞对铁死亡的敏感性<sup>[27,45]</sup>。

此外,免疫代谢调控为该交互网络影响铁死亡提供了另一重要调控维度<sup>[46]</sup>。在 M1 型巨噬细胞中, Piezo1 激活抑制 Nrf2 活性,增强脂质过氧化,促进巨噬细胞自身铁死亡并释放白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis

factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子,诱导邻近肿瘤细胞中的 GPX4 降解<sup>[43,47]</sup>。相反,在 M2 型巨噬细胞中, Piezo1 通道功能缺失激活 Nrf2 通路,维持 GSH 合成,抑制细胞铁死亡。同时,存活的 M2 型巨噬细胞分泌 IL-10 保护邻近肿瘤细胞<sup>[48]</sup>。Piezo1-Nrf2/HO-1 调控铁死亡的相关分子机制如图 2 所示。

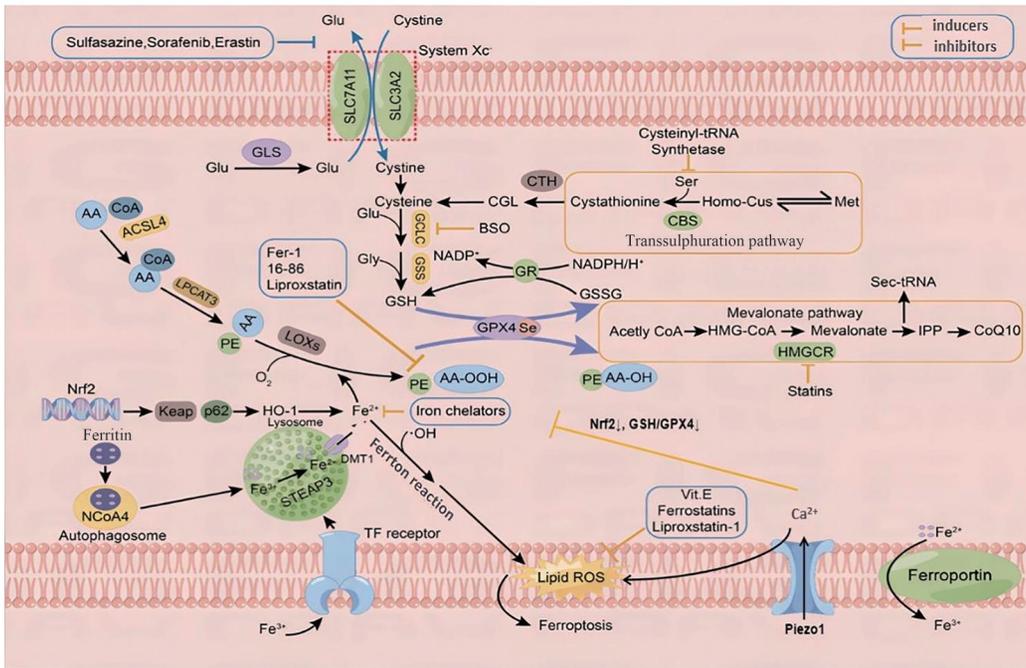


图 2 Piezo1-Nrf2/HO-1 调控铁死亡相关分子机制

Fig. 2 Molecular mechanisms underlying Piezo1-Nrf2/HO-1 regulation of ferroptosis

## 4 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 协同诱导铁死亡治疗价值

### 4.1 基于 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 的联合靶向策略

Piezo1 与 Nrf2/HO-1 通路在细胞铁死亡中的双重调控作用为联合靶向治疗提供了坚实的理论基础。在分子靶向方面,基于 ACSL4 和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 等铁死亡相关生物标志物的表达水平,研究者正在探索个性化治疗策略,以预测肺癌患者对铁死亡诱导治疗的敏感性<sup>[49]</sup>。Piezo1 抑制剂 GsMTx4 通过阻断机械信号转导,逆转肿瘤核心区的铁死亡抵抗性<sup>[50]</sup>。Nrf2 抑制剂(如 ML385)通过抑制 Nrf2-SLC7A11 通路,显著增强肿瘤细胞的铁死亡敏感性并提高放疗敏感性<sup>[30]</sup>。Nrf2 和 GPX4 抑制剂联合使用可协同抑制卵巢癌细胞,通过解除 GPX4 依赖性的抗氧化防御,显著增强铁死亡敏感性<sup>[52]</sup>。

新兴的机械敏感性策略展现出良好的应用前景。研究发现, Piezo1 通道可通过介导机械应力诱导的铁离子内流来加剧细胞铁死亡过程<sup>[5]</sup>,同时脂质过氧化能够增加膜张力并调节 Piezo1 门控,进而促进铁死亡<sup>[43]</sup>。在三阴性乳腺癌治疗方面,ACSL4 介导的膜磷脂重塑发挥着关键调控作用,其抑制可有效阻断癌细胞转移<sup>[45]</sup>,为基于铁死亡机制的靶向治疗提供了重要分子靶点。此外,力学响应型纳米药物递送系统(如硬度响应型脂质体)可特异性地将 Nrf2 siRNA 递送至肿瘤组织高压区域,有效降低 GPX4 蛋白表达水平,从而削弱细胞的抗氧化防御能力并显著增强铁死亡诱导效应<sup>[53]</sup>; MUC1-C shRNA 负载的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性纳米粒子在交变磁场作用下对三阴性乳腺癌表现出良好的治疗效果<sup>[9]</sup>。基于 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 的联合策略在非肿瘤疾病中同样具有重要应用潜力。在糖尿病血管病变模型中,高糖环境激活 Piezo1 引起内皮细胞氧化损伤,联合调控策略可有效改善内皮功能障碍<sup>[42]</sup>。深入解析该交互网络调控机制,不仅有助于阐明铁死亡的分子基础,而且为开发精准治疗策略提供新的理论依据。

### 4.2 基于铁死亡机制的中医药治疗方案

铁死亡机制的深入研究推动了中医药治疗方案的创新。多种中药活性成分(包括山柰酚、苦参碱、小檗碱和姜黄素等)在铁死亡调控方面表现出显著的调节效应。中医药凭借多靶点、多层次的作

用机制,在精准调控铁代谢和氧化应激反应方面展现出独特优势。以典型的黄酮类化合物山柰酚(kaempferol)为例,其可通过双重调控机制发挥细胞保护作用。一方面,山柰酚抑制 Piezo1 激活,减少 Ca<sup>2+</sup>内流,降低 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路活性,从而有效抑制炎症反应;另一方面,山柰酚可激活 Nrf2 通路并上调 HO-1 的表达,抑制 ROS 生成,缓解氧化应激并减少动脉粥样硬化中泡沫细胞形成。该双重调控机制不仅可减轻氧化应激损伤,还可通过减少脂质沉积发挥抗炎效应<sup>[46]</sup>。

在肿瘤治疗领域,苦参碱(matrine)可通过激活 Piezo1,促进肿瘤细胞内 ROS 和铁离子的积累,下调 GPX4 的表达,诱导铁死亡。研究表明,苦参碱可显著增强宫颈癌细胞对铁死亡的敏感性<sup>[54]</sup>。此外,针对急性髓系白血病的研究表明,苦参碱可通过 p53/SLC7A11/GPX4 信号通路协同增强 RAS 选择性致死分子 3(RAS-selective lethal 3, RSL3)诱导的铁死亡效应<sup>[11]</sup>。同时,小檗碱与铁死亡诱导剂联合应用时,可通过 p53 依赖性 SLC7A11-GPX4 信号通路增强非小细胞肺癌的铁死亡敏感性<sup>[55]</sup>。

除单一活性成分外,传统中药复方同样展现出调控铁死亡的治疗潜力。益气化痰汤可通过 AKT/GSK3 $\beta$ /Nrf2/GPX4 信号轴,在顺铂耐药癌症模型中逆转耐药性,增强铁死亡敏感性,并调控铁储存蛋白 FTH1 的表达<sup>[56]</sup>。因此,进一步探索中医药成分对铁死亡通路的精准调控机制,系统评估其在不同病理状态下的治疗效果,对于推动基于铁死亡机制的中医药制剂临床转化具有重要价值。

## 5 总结

铁死亡作为一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式,近年来在肿瘤治疗领域受到广泛关注。本文综述了铁死亡的基本调控机制及 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 关键分子通路在铁死亡中的双向调控作用。Piezo1 与 Nrf2/HO-1 的相互作用构成了铁死亡调控的复杂网络,这一网络不仅涉及细胞内铁代谢和氧化还原稳态,还与肿瘤发生发展及耐药性密切相关。

虽然铁死亡的治疗潜力已在多种癌症类型中得到初步验证,但相关调控机制,尤其是 Piezo1 与 Nrf2/HO-1 之间的双向调控网络及其精确分子机制,仍亟待深入探索。首先, Piezo1 在不同病理状态下表现出功能异质性,未来研究应结合单细胞测序

和类器官模型技术,深入解析 Piezo1-Nrf2 交互调控网络在不同癌种中的特异性调控模式。其次,虽然靶向 Piezo1 和 Nrf2/HO-1 通路的联合治疗策略展现出显著潜力,但精准调控药物时空递送系统的技术挑战仍需克服。力学响应型纳米药物等新兴递送系统的长期安全性及其在复杂肿瘤微环境中的适应性有待进一步验证。此外,基于中医药和铁死亡机制结合的治疗策略展现出广阔的应用前景。多种中药活性成分在铁死亡通路调控中表现出独特优势,利用机器学习预测模型优化中医药多靶点调控网络,将加速铁死亡疗法从基础研究向临床应用的转化进程。随着生物物理学、生物信息学和代谢组学技术的深度融合,基于肿瘤微环境力学特征的靶向铁死亡精准调控策略有望为耐药性肿瘤、代谢性疾病等难治性疾病提供创新治疗方案,为临床精准医学实践和跨学科整合研究开辟新途径。

### 参考文献

- [1] ZHOU Q, MENG Y, LI D, et al. Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 55. DOI: 10.1038/s41392-024-01753-x.
- [2] JIANG X, YU M, WANG W, et al. The regulation and function of Nrf2 signaling in ferroptosis-activated cancer therapy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(11): 2229-2240. DOI: 10.1038/s41401-024-01336-2.
- [3] NISHIZAWA H, YAMANAKA M, IGARASHI K. Ferroptosis: regulation by competition between NRF2 and BACH1 and propagation of the death signal [J]. *FEBS J*, 2023, 290(7): 1688-1704. DOI: 10.1111/febs.16382.
- [4] WU H, LI H, HUO H, et al. Effects of terbuthylazine on myocardial oxidative stress and ferroptosis via Nrf2/HO-1 signaling pathway in broilers [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2023, 197: 105698. DOI: 10.1016/j.pestbp.2023.105698.
- [5] XIANG Z, ZHANG P, JIA C, et al. Piezo1 channel exaggerates ferroptosis of nucleus pulposus cells by mediating mechanical stress-induced iron influx [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 20. DOI: 10.1038/s41413-024-00317-9.
- [6] LOHBERGER B, STEINECKER-FROHNWIESER B, GLANZ V, et al. POS0407 Chemically and mechanically activated Piezo1 leads to changes in the expression of ECM-modulating factors that differ between healthy and human OA chondrocytes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82: 459. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5964.
- [7] CHEN Y, LI Y, WU M, et al. Electroacupuncture improves cognitive function in APP/PS1 mice by inhibiting oxidative stress related hippocampal neuronal ferroptosis [J]. *Brain Res*, 2024, 1831: 148744. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148744.
- [8] ZHOU T, GAO B, FAN Y, et al. Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- $\beta$ -catenin [J]. *Elife*, 2020, 9: e52779. DOI: 10.7554/eLife.52779.
- [9] LI Z, GUO T, ZHAO S, et al. The therapeutic effects of MUC1-C shRNA@ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles in alternating magnetic fields on triple-negative breast cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5651-5670. DOI: 10.2147/IJN.S42849.
- [10] HE C, ZHU N, CHEN Y, et al. Reshaping immunosuppressive tumor microenvironment using ferroptosis/cuproptosis nanosensitizers for enhanced radioimmunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(51): 2409966. DOI: 10.1002/adfm.202409966.
- [11] LI S, TAO K, YUN H, et al. Ferroptosis is a protective factor for the prognosis of cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 604. DOI: 10.1186/s12885-024-12369-5.
- [12] KHAN A, HUO Y, GUO Y, et al. Ferroptosis is an effective strategy for cancer therapy [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(8): 263. DOI: 10.1007/s12032-024-02317-5.
- [13] LI F J, LONG H Z, ZHOU Z W, et al. System Xc<sup>-</sup>/GSH/GPX4 axis: an important antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 910292. DOI: 10.3389/fphar.2022.910292.
- [14] XIE T, YAO L, LI X. Advance in iron metabolism, oxidative stress and cellular dysfunction in experimental and human kidney diseases [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(6): 659. DOI: 10.3390/antiox13060659.
- [15] VINIK Y, MAIMON A, DUBEY V, et al. Programming a ferroptosis-to-apoptosis transition landscape revealed ferroptosis biomarkers and repressors for cancer therapy [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(17): 2307263. DOI:10.1002/advs.202307263
- [16] WANG L, YE S, QIN J, et al. Ferroptosis-related genes LPCAT3 and PGD are potential diagnostic biomarkers for osteoarthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 699. DOI: 10.1186/s13018-023-04128-2.
- [17] LI Y, LI T, ZHAI D, et al. Quantification of ferroptosis pathway status revealed heterogeneity in breast cancer patients with distinct immune microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 956999. DOI: 10.3389/fonc.2022.956999.
- [18] YANG Y, MA T, HU T, et al. The roles and regulation of ferroptosis in cancer progression [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(6): 1141-1148. DOI: 10.1038/s41419-023-06045-y
- [19] ZHOU H, LU X, DU C, et al. Cycloacceleration of reactive oxygen species generation based on exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles for tumor ferroptosis therapy [J]. *Small*, 2022, 18(35): 2202705. DOI: 10.1002/smll.202202705.
- [20] FENG W, SHI W, LIU S, et al. Fe(III)-shikonin supramolecular nanomedicine for combined therapy of tumor via ferroptosis and necroptosis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(2): 2101926. DOI: 10.1002/adhm.202101926.
- [21] FU C, CAO N, ZENG S, et al. Role of mitochondria in the regulation of ferroptosis and disease [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1301822. DOI: 10.3389/fmed.2023.1301822.
- [22] YAO F, DENG Y, ZHAO Y, et al. A targetable LIFR-NF- $\kappa$ B-LCN2 axis controls liver tumorigenesis and vulnerability to ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 7333. DOI: 10.1038/s41467-021-27452-9.
- [23] ZENG K, LI W, WANG Y, et al. Inhibition of CDK1 overcomes oxaliplatin resistance by regulating ACSL4-mediated ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(25):

- e2301088. DOI: 10.1002/adv.202301088.
- [24] LI Q, WU Z, WU Z, et al. Enhancing ferroptosis-mediated radiosensitization synergistic disulfidptosis induction [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(8): 8293–8308. DOI: 10.1021/acsnano.4c15932.
- [25] WU H, CAO P, WANG H, et al. Postoperative injection of a triptolide-preloaded hydrogel prevents the recurrence of glioblastoma by dual-pathway activation of ferroptosis [J]. *Small*, 2024, 20(50): 2406036. DOI: 10.1002/smll.202406036.
- [26] WU A, HAN M, NI Z, et al. Multifunctional Sr/Se co-doped ZIF-8 nanozyme for chemo/chemodynamic synergistic tumor therapy via apoptosis and ferroptosis [J]. *Theranostics*, 2024, 14(5): 1939–1958. DOI: 10.7150/thno.92663.
- [27] GONG X, GU L, YANG D, et al. Ferroptosis-related genes mediate tumor microenvironment and prognosis in triple-negative breast cancer via integrated RNA-seq analysis [J]. *eLife*, 2025, 13: RP100923. DOI: 10.7554/eLife.100923.
- [28] TONG S, HONG Y, XU Y, et al. TFR2 regulates ferroptosis and enhances temozolomide chemo-sensitization in gliomas [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424(1): 113474. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113474.
- [29] WANG Q, PENG X, CHEN Y, et al. Piezo1 alleviates acetaminophen-induced acute liver injury by activating Nrf2 and reducing mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 652: 88–94. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.02.043.
- [30] YAN L, HU H, FENG L, et al. ML385 promotes ferroptosis and radiotherapy sensitivity by inhibiting the NRF2-SLC7A11 pathway in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(12): 309. DOI: 10.1007/s12032-024-02483-6.
- [31] WANG H, CHENG Q, BAO L, et al. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 in cancer chemoresistance: focus on antioxidant, antiapoptotic, and pro-autophagy properties [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(6): 1217. DOI: 10.3390/antiox12061217.
- [32] HORSEMAN T, RITTASE W B, SLAVEN J E, et al. Ferroptosis, inflammation, and microbiome alterations in the intestine in the Göttingen minipig model of hematopoietic-acute radiation syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4535. DOI: 10.3390/ijms25084535.
- [33] DAHIYA A, SHARMA S, AGRAWALA P K, et al. Histone deacetylase inhibitor, trichostatin A mitigates ionizing radiation induced redox imbalance by regulating NRF2/GPX4/PINK1/PARKIN signaling in mice intestine [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 943–959. DOI: 10.1007/s11033-024-09867-x.
- [34] ZHOU Q, MENG Y, LI D, et al. Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 55. DOI: 10.1038/s41392-024-01769-5.
- [35] ZHENG Q, ZOU Y, TENG P, et al. Mechanosensitive channel PIEZO1 senses shear force to induce KLF2/4 expression via CaMKII/MEKK3/ERK5 axis in endothelial cells [J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2191. DOI: 10.3390/cells11142191.
- [36] GHAREGHOMI S, HABIBI-REZAEI M, ARESE M, et al. Nrf2 modulation in breast cancer [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2668. DOI: 10.3390/biomedicines10102668.
- [37] ZHOU S, SHENG L, ZHANG L, et al. METTL3/IGF2BP3-regulated m6A modification of HYOU1 confers doxorubicin resistance in breast cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2024, 1868(3): 130542. DOI: 10.1016/j.bbagen.2023.130542.
- [38] PANG R, SUN W, YANG Y, et al. PIEZO1 mechanically regulates the antitumor cytotoxicity of T lymphocytes [J]. *Nat Biomed Eng*, 2024, 8: 1162–1176. DOI: 10.1038/s41551-024-01188-5.
- [39] JAFFRY U, WELLS G. Small molecule and peptide inhibitors of  $\beta$ TrCP and the  $\beta$ TrCP-NRF2 protein-protein interaction [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(3): 925–936. DOI: 10.1042/BST20220352.
- [40] ZHANG Y, ZOU W, DOU W, et al. Pleiotropic physiological functions of Piezo1 in human body and its effect on malignant behavior of tumors [J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1377329. DOI: 10.3389/fphys.2024.1377329.
- [41] WANG D, TANG L, ZHANG Y, et al. Regulatory pathways and drugs associated with ferroptosis in tumors [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 544. DOI: 10.1038/s41419-022-04927-1.
- [42] ZHANG X, LENG S, LIU X, et al. Ion channel Piezo1 activation aggravates the endothelial dysfunction under a high glucose environment [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 150. DOI: 10.1186/s12933-024-02238-7.
- [43] HIRATA Y, CAI R, VOLCHUK A, et al. Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis [J]. *Curr Biol*, 2023, 33(7): 1282–1294.e5. DOI: 10.1016/j.cub.2023.02.060.
- [44] ZHAO F, ZHANG L, WEI M, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo1 signaling in the hall-marks of cancer: structure and functions [J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4955. DOI: 10.3390/cancers14194955.
- [45] QIU Y, WANG X, SUN Y, et al. ACSL4-mediated membrane phospholipid remodeling induces integrin  $\beta$ 1 activation to facilitate triple-negative breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(11): 1856–1871. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-2491.
- [46] CHU T, WANG Y, WANG S, et al. Kaempferol regulating macrophage foaming and atherosclerosis through piezo1-mediated MAPK/NF- $\kappa$ B and Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Adv Res*, 2024: In press. DOI: 10.1016/j.jare.2024.11.016.
- [47] LI J, LIU J, ZHOU Z, et al. Tumor-specific GPX4 degradation enhances ferroptosis-initiated antitumor immune response in mouse models of pancreatic cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(720): eadg3049. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg3049.
- [48] LENG S, ZHANG X, WANG S, et al. Ion channel Piezo1 activation promotes aerobic glycolysis in macrophages [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 976482. DOI: 10.3389/fimmu.2022.976482.
- [49] LI Y, LI X, LI J. Ferroptosis in lung cancer: dual role, multi-level regulation, and new therapeutic strategies [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1360638. DOI: 10.3389/fonc.2024.1360638.
- [50] REN X, ZHUANG H, LI B, et al. Gsmtx4 alleviated osteoarthritis through Piezo1/calcineurin/NFAT1 signaling axis under excessive mechanical strain [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4022. DOI: 10.3390/ijms24044022.
- [51] TAUFANI I P, SITUMORANG J H, FEBRIANSAH R, et al. Mitochondrial ROS induced by ML385, an Nrf2 inhibitor aggravates the ferroptosis induced by RSL3 in human lung epithelial BEAS-2B cells [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 09603271221149663. DOI: 10.1177/09603271221149663.
- [52] LI N, JIANG X, ZHANG Q, et al. Synergistic suppression of ovarian cancer by combining NRF2 and GPX4 inhibitors: in vitro and in vivo evidence [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1):

49. DOI: 10.1186/s13048-024-01336-8.
- [53] LI Y, LI M, LIU L, et al. Cell-specific metabolic reprogramming of tumors for bioactivatable ferroptosis therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(3): 3965-3984. DOI: 10.1021/acsnano.1c09480.
- [54] JIN J, FAN Z, LONG Y, et al. Matrine induces ferroptosis in cervical cancer through activation of Piezo1 channel [J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155165. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155165.
- [55] LIAO W, ZHANG R, CHEN G, et al. Berberine synergises with ferroptosis inducer sensitizing NSCLC to ferroptosis in p53-dependent SLC7A11-GPX4 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116832. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116832.
- [56] HUANG W, WEN F, YANG P, et al. Yi-qi-hua-yu-jie-du decoction induces ferroptosis in cisplatin-resistant gastric cancer via the AKT/GSK3 $\beta$ /NRF2/GPX4 axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155220. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155220.  
校稿: 王娟 刘颖

**本文引用格式:** 许林莉, 杜婷婷, 肖静. Piezo1 与 Nrf2/HO-1 协同调控肿瘤细胞铁死亡机制的研究进展[J]. *肿瘤药理学*, 2025, 15(4): 491-499. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.09.

**Cite this article as:** XU Linli, DU Tingting, XIAO Jing. Research progress on the synergistic regulation of tumor cell ferroptosis by Piezo1 and Nrf2/HO-1 [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 491-499. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.09.