



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.06
文章编号: 2095-1264(2025)05-0609-09

驱动基因阴性 NSCLC 晚期一线治疗格局变化

铁死亡在肺癌治疗中相关机制的研究进展^{*}

李静仪¹, 曾 亮², 张永昌², 李坤艳^{1, 3*}

(¹中南大学湘雅药学院, 湖南 长沙, 410013; ²湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
早期临床研究中心, 湖南 长沙, 410013; ³长沙泰和医院, 湖南 长沙, 410005)

摘要: 肺癌是近年来全球癌症中发病率最高的恶性肿瘤, 目前临床治疗正面临耐药性这一严峻挑战, 亟待开发新的应对策略。铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡形式细胞死亡方式, 其发生与 System X_c⁻-GPX4 通路抗氧化防御功能受损、脂质过氧化物积累及细胞内铁代谢紊乱。研究表明, 在放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗等多个肺癌治疗领域, 诱导铁死亡能够显著增强肿瘤细胞对常规治疗的敏感性, 进而逆转耐药表型。目前, 部分铁死亡相关药物及新型递送系统已进入临床试验阶段。此外, 新型天然铁死亡激动剂的发现及其作用靶点的不断阐明, 也为肺癌治疗提供了新的研究方向与策略。

关键词: 铁死亡; 肺癌; 耐药; 铁死亡激动剂

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Research progress on the mechanisms of ferroptosis in lung cancer treatment^{*}

LI Jingyi¹, ZENG Liang², ZHANG Yongchang², LI Kunyan^{1, 3*}

(¹Xiangya School of Pharmacy, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China; ²Department of Medical
Oncology, Lung Cancer and Gastrointestinal Unit, Hunan Cancer Hospital / the Affiliated Cancer Hospital of
Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China;
³Changsha Taihe Hospital, Changsha, 410005, Hunan, China)

Abstract: Lung cancer has become the most prevalent malignant tumor among all cancers worldwide in recent years. Currently, clinical treatment is facing a severe challenge of drug resistance, and there is an urgent need to develop new strategies to address this issue. Ferroptosis is a form of iron-dependent non-apoptotic cell death, which mainly involves the impairment of the antioxidant defense function of the system X_c⁻-GPX4 pathway, the accumulation of lipid peroxidation, and the disorder of intracellular iron metabolism. Studies have shown that inducing ferroptosis can significantly enhance the sensitivity of tumor cells to conventional treatments in multiple lung cancer treatment fields, including radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, thereby reversing drug resistance. Currently, some ferroptosis-related drugs and novel delivery systems have entered the clinical trial stage. In addition, the discovery of new natural ferroptosis agonists and the continuous clarification of their target sites have also provided new research directions and strategies for lung cancer treatment.

Keywords: Ferroptosis; Lung cancer; Drug resistance; Ferroptosis agonist

^{*}基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2023JJ30368)。

作者简介: 李静仪, 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤药理学。

^{*}通信作者: 李坤艳, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药理学。

0 前言

细胞作为生命活动的基本单位,其不同死亡方式及相关分子机制一直是科学家关注的焦点。铁死亡是一种铁依赖性、非凋亡形式的程序性细胞死亡,其命名源于该过程对铁摄取的依赖性^[1]。在Dixon等^[2]正式提出“铁死亡”这一概念之前,Eagle等^[3]已对该细胞死亡现象进行了初步观察与探索。铁死亡的一个关键特征是细胞内游离铁或含铁酶与氧或富含多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的脂质发生反应,导致脂质过氧化物大量积累,这一机制使其在多种细胞死亡方式中具有独特性^[4]。近十年来,铁死亡研究发展迅速,大量证据表明其在肿瘤发生发展及耐药机制中发挥重要作用,已成为一种潜在的癌症治疗策略。根据最新全球癌症统计数据,肺癌的发病率和死亡率仍居首位^[5]。尽管肺癌治疗药物的研发进展迅速,但耐药现象依然难以避免,成为当前临床治疗的主要挑战,亟待开发新的应对策略^[6]。因此,深入研究肺癌中铁死亡的调控机制,对于揭示新的治疗靶点、克服耐药具有重要意义。本文系统综述铁死亡的发生机制及其在肺癌治疗中的最新研究进展,以期为该领域的进一步探索和临床转化提供参考。

1 铁死亡的主要调控机制

1.1 System X_c⁻和GPX4抑制

铁死亡的发生主要与细胞内抗氧化系统失衡有关。其中,由胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(System X⁻)、

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 共同构成的抗氧化防御通路功能丧失是导致脂质过氧化物积累并最终诱发铁死亡的核心机制^[7]。System X_c⁻ 是一种异二聚体跨膜蛋白复合物, 由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 亚基和溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 亚基构成。SLC7A11 亚基负责该转运蛋白的催化活性, 而 SLC3A2 亚基则作为分子伴侣维持 SLC7A11 的稳定性与膜定位。该系统以 1:1 的化学计量比将细胞外胱氨酸转运至胞内, 同时将胞内谷氨酸排出至胞外^[8]。进入细胞内的胱氨酸在胞质中被硫氧还蛋白还原酶 1 (thioredoxin reductase 1, TrxR1) 还原为半胱氨酸^[9], 后者是合成 GSH 的重要前体。GPX4 作为细胞内一种关键的抗氧化酶, 在维持氧化还原稳态中发挥核心作用^[10], 可通过其活性中心的硒代半胱氨酸 (selenocysteine, SeCys) 残基催化磷脂氢过氧化物 (phospholipid hydroperoxide, PLOOH) 的还原反应^[11]。因此, 抑制 System X_c⁻ 功能将导致胱氨酸摄取减少、GSH 合成受限, 进而削弱 GPX4 的催化效率, 造成 PLOOH 大量积累并破坏细胞膜完整性, 最终引发铁死亡 (图 1)。

1.2 脂质过氧化

脂质过氧化失控是铁死亡的典型特征。该过程始于从磷脂分子所含多不饱和脂肪酰基中两个双键之间的亚甲基碳上夺取一个双烯丙基氢原子以形成碳中心自由基;该自由基随后与分子氧反应

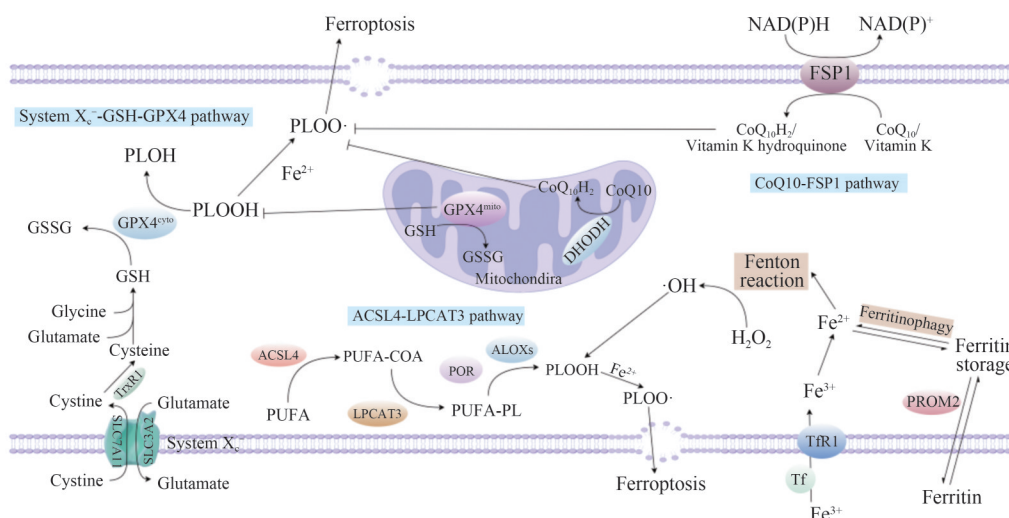


图1 铁死亡的调控机制示意图

Fig. 1 The regulatory mechanism of ferroptosis (By figdraw. com)

生成脂质过氧自由基^[12]。若未能及时将脂质过氧化物还原为相应的醇,此类自由基链式反应将持续进行,并产生大量次级氧化产物,从而破坏膜结构完整性,导致细胞器及细胞膜的广泛损伤^[13]。在此过程中,膜重塑酶乙酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-coenzyme a synthetase long chain family member 4, ACSL4) 和溶血磷脂酰胆碱基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 被证实是铁死亡的关键调控因子^[14-16]。ACSL4 通过优先激活长链 PUFA 并催化其与辅酶 A 的连接,促进这些脂质在磷脂中的再酯化(该过程依赖 LPCAT3 等酶的作用)。研究表明,ACSL4 缺失会导致细胞磷脂中的长链 PUFA 尾部显著减少,并被短链或单不饱和脂肪酰基尾部所取代,进而抑制铁死亡的发生^[14]。

在铁催化的芬顿反应中,磷脂过氧自由基能够以非酶促方式直接引发脂质过氧化^[17]。此外,脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)作为一类非血红素铁依赖性双加氧酶,可直接氧化生物膜上的 PUFA^[18]。特定 LOX 亚型在铁死亡中显示出重要作用,如花生四烯酸 15-脂氧合酶(arachidonic acid 15-lipoxygenase, ALOX15)或花生四烯酸 12-脂氧合酶(arachidonic acid 12-lipoxygenase, ALOX12)缺失可分别在特定神经退行性疾病或癌症小鼠模型中显著抑制铁死亡并产生保护效应^[19-20]。

另一方面,广泛表达的细胞色素 P450 氧化还原酶(cytochrome P450 oxidoreductase, POR)也在脂质过氧化的启动中发挥关键作用^[21]。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH)作为电子供体,将电子传递至 POR,进而还原下游电子受体,如细胞色素 P450 和细胞色素 b5。这些被还原的组分可通过直接夺取 PUFA 中的亚甲基氢,或通过还原铁离子,间接促进自由基生成,从而启动脂质过氧化过程^[22]。此外, NADPH 氧化酶和 NADH-细胞色素 b5 还原酶等酶类也可产生能够引发脂质过氧化的活性氧(reactive oxygen species, ROS)物种^[13]。

1.3 细胞代谢

多种代谢途径均可介导细胞内 PLOOH 的产生,凸显了代谢在铁死亡中的重要地位。为深入探究铁死亡与代谢之间的复杂关联, Jiang 等^[23]研究发现,自噬可通过抑制胱氨酸摄取诱发铁死亡。其中,自噬对铁蛋白的降解是其主要作用机制之一,该过程导致细胞内不稳定铁含量增加,从而增强细

胞对铁死亡的敏感性^[24]。Gao 等^[25]研究表明,线粒体活性和谷氨酰胺代谢对于半胱氨酸剥夺诱导的铁死亡至关重要,而在 GPX4 抑制所引发的铁死亡中为非必需。基于这些发现,研究者提出,线粒体代谢主要通过促进 ROS 生成推动铁死亡的发生^[25]。

1.3.1 铁代谢紊乱 铁死亡对铁的依赖性主要源于以下两方面原因。首先, LOX 和 POR 等参与磷脂过氧化的关键代谢酶在其催化过程中均需铁的参与;同时,铁是多种产生 ROS 的代谢酶所必需的辅助因子。其次,铁依赖性的非酶促芬顿反应可显著驱动铁死亡进程,即当 GPX4 活性受抑制时, PLOOH 积累并持续存在,进而触发芬顿反应,并迅速扩增 PLOOH^[26]。具体而言, PLOOH 可与亚铁离子反应生成磷脂过氧自由基,这些自由基又可进一步攻击多不饱和脂肪酸磷脂,促进更多 PLOOH 产生,从而形成自我扩增的链式反应^[27]。

此外,细胞内铁稳态的精细调控主要依赖于铁调节蛋白介导的转录后机制以协调铁的储存、释放、输入及输出过程^[28]。如转铁蛋白与其受体结合后,通过促进铁输入可增强铁死亡的敏感性^[22];相反,增强铁输出则被证明可提高细胞对铁死亡的抵抗能力^[29]。同时,铁蛋白自噬可释放大量游离铁,并与转铁蛋白受体介导的铁输入及铁输出机制共同调节细胞内不稳定铁池的动态平衡,进一步体现了铁代谢调控在铁死亡中的重要作用^[27]。

1.3.2 FSP1 介导的代谢途径 铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 分布于质膜、高尔基体及核周膜等多种膜结构中,并具有两种与铁死亡抑制密切相关的酶活性,即 NADH/NADPH 依赖的辅酶 Q10 氧化还原酶活性和维生素 K 还原酶活性^[30]。因此, FSP1 能够催化辅酶 Q10 或维生素 K 发生还原反应,分别生成还原型辅酶 Q10、维生素 K 氢醌等抗氧化产物。这些还原产物可作为有效的自由基捕获剂,阻断脂质过氧化链式反应,从而抑制细胞膜中脂质过氧化物的积累^[31]。研究表明,靶向 FSP1 蛋白可与 GPX4 抑制剂产生协同作用以增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性,从而发挥抗肿瘤效果^[32]。

1.3.3 DHODH 介导的代谢途径 二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是线粒体中的一种限速酶,参与嘧啶核苷酸的从头生物合成过程^[33]。DHODH 可与线粒体 GPX4 平行作用,生成脂溶性抗氧化剂 CoQH₂,将泛醌还原为泛醇,抑制线

粒体内膜中的脂质过氧化,进而抵御铁死亡^[34-35]。DHODH 抑制剂布喹那可诱导铁死亡,并选择性抑制 GPX4 低表达肿瘤的生长;而当布喹那与其他铁死亡诱导剂联用时,能够协同触发铁死亡,并显著抑制 GPX4 高表达肿瘤的生长^[35]。

2 铁死亡在肺癌治疗中的进展

2.1 铁死亡在肺癌放疗和化疗中的进展

放疗是肿瘤局部治疗的重要手段之一,其作用不仅源于直接诱导 DNA 双链断裂,还可通过引发氧化应激和铁死亡杀伤肿瘤细胞^[36]。然而,部分肿瘤细胞可通过增强抗氧化能力有效清除 ROS,从而导致放疗抵抗并限制治疗效果^[37-38]。因此,克服放疗抵抗已成为提高疗效的关键。近期研究表明,基于新型药物递送系统并结合特定波长辐照的策略,可有效诱导肺癌细胞铁死亡,显著增强其对放疗的敏感性^[39-41]。如在 780 nm 近红外光激发下,负载吡啶菁绿与多柔比星的脂质体能有效诱导肺腺癌细胞发生铁死亡,并发挥放疗增敏效应^[41]。另一方面,低剂量放疗联合免疫检查点抑制剂也显示出良好的临床转化前景^[42],可通过抑制 GPX4 介导的抗氧化防御促使肺癌细胞发生铁死亡。一项 II 期临床试验(NCT06775678)的初步数据显示,该方法的客观缓解率达 33.3%,提示其对化疗及免疫治疗耐受的肺癌患者具有潜在疗效^[42]。

系统性治疗方面,以铂类为基础的化疗仍是常见肺癌类型的一线标准治疗方案,但其疗效常因化疗抵抗而受限。研究表明,诱导铁死亡可增强化疗药物原有的抗肿瘤活性,甚至在部分情况下可完全逆转肺癌的化疗抵抗^[43-45]。如敲低 ATP 结合盒亚家族 C 成员 2(ATP-binding cassette subfamily C member 2, ABCC2)可促进顺铂诱导的铁死亡^[46],而敲低泛素特异性蛋白酶 35(ubiquitin-specific protease 35, USP35)则可通过促进铁死亡增强肺癌细胞对顺铂和紫杉醇的敏感性^[47]。

2.2 铁死亡在肺癌靶向治疗中的进展

靶向治疗作为肺癌精准治疗的重要组成部分,已在临床上广泛应用。然而,靶向耐药的发生显著限制了其疗效,成为当前面临的主要挑战。为延长患者生存期及改善预后,探寻有效应对耐药的新策略显得尤为重要。研究发现,增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性可促进部分常见突变型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的肿瘤消退,相

关机制研究也取得了重要进展^[48-49]。如酰基辅酶 a-胆固醇酰基转移酶 2 或含溴结构域蛋白 4 等功能缺失可提高 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变肿瘤对铁死亡的敏感性,从而从内部促使肿瘤细胞死亡^[49-50]。在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变 NSCLC 中,吉非替尼耐药的发生与铁死亡抑制密切相关,而恢复肿瘤细胞对吉非替尼诱导铁死亡的敏感性,可一定程度逆转耐药^[51]。这些发现为耐药肺癌患者的治疗及新药研究提供了新的方向。

2.3 铁死亡在肺癌免疫治疗中的进展

在驱动基因阴性及围手术期辅助治疗的肺癌患者中,以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗可显著改善生存预后。然而,随着治疗时间延长,耐药逐渐成为限制疗效的关键问题。近年研究发现,部分新型药物制剂能够通过诱导铁死亡并协同激活免疫应答,实现对肿瘤的双重抑制^[52-54]。此外,一些新发现的调控分子也在铁死亡与免疫应答的交叉调控网络中发挥重要作用^[55-57]。如 Zhou 等^[56]开发的一种基于硫酸软骨素的天然药物共递送系统,其中负载的姜黄素可靶向破坏线粒体,另一组分肉桂醛则与姜黄素协同促进 ROS 大量生成并耗竭 GSH,从而诱发铁死亡和免疫原性细胞死亡,增强抗肿瘤免疫应答并抑制肿瘤生长。此外,一种对谷胱甘肽敏感的多巴胺基杂交纳米颗粒可通过协同扩大铁死亡与铜死亡效应,促使大量肿瘤相关抗原释放,进而增强肿瘤免疫原性,提高细胞毒性 T 细胞浸润并减少调节性 T 细胞数量,最终使抗程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的疗效提高约 5 倍^[57]。

3 肺癌铁死亡潜在靶点与铁死亡诱导剂

3.1 铁死亡激动剂

目前研究中常用的铁死亡激动剂可根据其作用机制分为以下四类(表 1)。第一类为抑制 System X_c⁻功能的激动剂,包括 Erastin 及其衍生物^[44]、柳氮磺胺吡啶^[58]、谷氨酸盐^[27]等。其中,Erastin 和柳氮磺胺吡啶通过抑制 SLC7A11 表达减少胱氨酸摄取^[44, 58];而谷氨酸盐则通过竞争性抑制 System X_c⁻的活性阻断细胞内谷氨酸的交换,从而诱导铁死亡^[27]。第二类为靶向 GPX4 的激动剂,通过抑制其活性或促进其降解发挥作用,代表性化合物包括

表 1 常见铁死亡激动剂分类及机制
Tab. 1 Classification and mechanism of common ferroptosis agonists

类型	名称	作用机制
第一类	Erastin 及其衍生物	抑制 System X _c ⁻ 对胱氨酸的摄取
	柳氮磺胺吡啶	抑制 System X _c ⁻ 对胱氨酸的摄取
	谷氨酸盐	抑制谷氨酸转出,降低 System X _c ⁻ 活性
	索拉非尼	抑制谷氨酸转出,降低 System X _c ⁻ 活性
第二类	FIN56	诱导 GPX4 蛋白翻译后降解
	DPI10	抑制 GPX4 活性
	对乙酰氨基酚	消耗细胞内 GSH
	顺铂	与 GSH 结合,使 GPX4 失活
	RSL3	硒代半胱氨酸活性位点与 GPX4 结合
	ML162	硒代半胱氨酸活性位点与 GPX4 结合
第三类	ML210	硒代半胱氨酸活性位点与 GPX4 结合
	iFSP1	抑制 FSP1 活性,减少辅酶 Q10 生成
	他汀类药物	抑制甲羟戊酸途径,减少辅酶 Q10 生成
第四类	青蒿素	诱导铁蛋白自噬,增加细胞内不稳定铁水平
	青蒿琥酯	诱导铁蛋白自噬,增加细胞内不稳定铁水平
	FINO2	氧化亚铁离子,促进 ROS 积累

FIN56^[59]、DPI10^[60]、对乙酰氨基酚^[61]、顺铂^[62]、RSL3、ML162、ML210^[63]等。其中,FIN56可促进GPX4蛋白降解^[59];DPI10直接抑制GPX4酶活性^[60];RSL3、ML162和ML210则通过与GPX4的硒代半胱氨酸活性中心结合,不可逆地抑制其功能^[63];对乙酰氨基酚和顺铂则通过消耗GSH,间接导致GPX4失活^[61-62]。第三类主要通过消耗细胞内辅酶Q10诱导铁死亡,如iFSP1^[64]和他汀类药物^[65]等,其中iFSP1通过抑制FSP1以降低辅酶Q10的生物合成^[64]。第四类借助PUFA过载促进脂质过氧化,包括青蒿素^[66]、青蒿琥酯^[67]及FINO2^[68]等。其中,青蒿素和青蒿琥酯可促进铁蛋白自噬,升高细胞内不稳定铁水平,进而推动脂质过氧化进程^[66-67]。此外,部分铁死亡诱导药物已在多种肿瘤中进入I期临床试验,以评估其抗肿瘤潜力(表2)。尽管大量临床前研究显示铁死亡激动剂在肺癌模型中具有良好的抗肿瘤效果,但由于部分化合物存在药代动力学特性不佳、靶向能力有限及潜在毒副作用等问题,多数研究仍停留在临床前阶段,临床转化面临严峻挑战。突破从基础到临床的转化瓶颈并提高药物特异性与安全性,是推动铁死亡激动剂在未来肺癌治疗中实际应用的关键方向。

3.2 新型肺癌铁死亡治疗相关潜在靶点

在肺癌研究中发现,部分基因可通过其上下游

调控位点间接影响铁死亡过程,进而调控肿瘤细胞存活。如甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase 14, METTL14)的表达受Jumonji结构域蛋白6调控,后者以精氨酸去甲基酶依赖方式介导N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰SLC3A2,从而增强肺癌细胞对铁死亡的敏感性并抑制肿瘤进展^[69]。SET结构域家族5通过促进组蛋白3赖氨酸36三甲基化修饰,增强METTL14介导的m6A修饰,进而调控GPX4表达,最终促进铁死亡抵抗和肿瘤转移,与患者不良预后密切相关^[70]。另一方面,甲基转移酶样蛋白3在NSCLC中表达上调,其过表达可提高m6A信使RNA(messenger RNA, mRNA)的甲基化水平,抑制氧化应激、铁死亡和细胞凋亡,并促进NSCLC恶性表型发展^[71]。此外,一些RNA结合蛋白和非编码RNA也通过转录后机制参与铁死亡调控。如YTH N6-甲基腺苷RNA结合蛋白C1可通过降低FSP1 mRNA的稳定性促进铁死亡发生^[72]。下调环状RNA锌指样RNA结合蛋白表达可抑制GPX4表达,从而诱导铁死亡^[73];而circ_0002638则通过促进ACSL4的去类泛素化修饰保护肺鳞癌细胞免受铁死亡影响^[74]。

3.3 新型铁死亡激动剂

近年来,多种天然化合物被证实可有效诱导铁死亡,并在肺癌模型中表现出显著的抗肿瘤活性。

表 2 临床试验中诱导铁死亡的药物
Tab. 2 Drugs inducing ferroptosis in clinical trials

药物	作用机制	适应证	注册号/登记号	(预计) 受试者	试验阶段	状态
柳氮磺胺吡啶	抑制 System X _c ⁻	神经胶质瘤, 胶质母细胞瘤	NCT04205357	24	I	完成
		乳腺癌	NCT03847311	7	II	完成
索拉非尼	抑制 System X _c ⁻	肝细胞癌	NCT00492752	226	III	完成
		肾细胞癌	NCT00105443	602	III	完成
		肾细胞癌	NCT00073307	903	III	完成
		甲状腺癌	NCT00984282	417	III	完成
金诺芬	抑制 GSH 生物合成	恶性胶质瘤	NCT02770378	10	I, II	完成
		复发性 NSCLC 或 小细胞肺癌	NCT01737502	29	I, II	完成
		原发性腹膜癌或输卵管癌	NCT01747798	10	I	完成
丁硫氨酸硫酸亚胺	促进 GSH 消耗	神经母细胞瘤	NCT00005835	31	I	完成
青蒿琥酯	诱导铁蛋白自噬, 增加细胞 内不稳定铁水平	结直肠癌	NCT02633098	200	II/III	招募
		实体瘤	NCT02353026	19	I	完成
		肝细胞癌	NCT02304289	2	I	完成
		宫颈癌	NCT06263582	12	I	完成
		乳腺癌	NCT00764036	23	I	完成
纳米炭铁混悬 注射液	增加细胞内亚铁离子水平	晚期实体瘤	NCT06048367	24	I	完成
			CTR20243192	54	I b/II a	招募
醉茄素 A	增加细胞内不稳定铁水平	复发卵巢癌	NCT05610735	72	I, II	招募

如柚皮酸与黄芩苷可提高肺癌细胞内 ROS 及铁离子水平,并上调 ACSL4 的表达,其中黄芩苷还可协同激活 ALOX12,从而抑制肿瘤生长^[75-76]。银杏苷通过结合并激活转录因子 EB,引发溶酶体活化及 GPX4 降解,进而诱导肺腺癌细胞发生铁死亡^[77]。姜黄素不仅激活自噬过程,还可导致线粒体膜结构破裂、嵴减少及自噬溶酶体数量增多,从而触发铁死亡^[78]。这些具有铁死亡诱导活性的天然分子为肺癌治疗提供了新的候选化合物。

此外,纳米炭铁混悬注射液作为一种以 Fe²⁺ 为抗肿瘤有效成分、以纳米炭为载体的创新药物,通过调控铁死亡通路发挥抗肿瘤作用^[79]。该药物针对标准治疗失败或缺乏有效治疗方案的晚期实体瘤患者开展的 I 期临床试验(NCT06048367)已完成,目前试验数据尚未公开;其后续 I b/II a 期临床试验(CTR20243192)正在进行中。该药物的研发标志着铁死亡激动剂在肿瘤治疗临床转化进程中迈出了关键一步。

4 结论与展望

铁死亡的发生通常涉及 System X_c⁻ 和 GPX4 功

能抑制、脂质过氧化物积累及细胞内氧化还原稳态失衡等多个关键环节,其确认需依赖多维度指标进行综合判断,包括检测到 ROS、Fe²⁺、GSH 水平异常及线粒体形态典型改变等。在肺癌治疗研究中,靶向铁死亡的策略日益受到重视,多种基于铁死亡机制的新型药物递送系统及联合治疗方案不断涌现。目前,该领域研究仍以机制探索为主,且体外实验结果在体内模型中的重复性仍面临挑战,部分候选分子因毒副反应难以达到有效治疗窗,导致真正能走向临床转化的策略与药物仍较有限。但越来越多的证据表明,铁死亡在肺癌治疗中具有显著潜力,并展现出广阔的临床应用前景。

参考文献

[1] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death [J]. Cell, 2024, 187(2): 235-256. DOI: 10.1016/j.cell.2023.11.044.

[2] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.

[3] EAGLE H. Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture [J]. Science, 1955, 122(3168): 501-514. DOI: 10.1126/science.122.3168.501.

- [4] WANG Y, YU G F, CHEN X. Mechanism of ferroptosis resistance in cancer cells [J]. *Cancer Drug Resist*, 2024, 7: 47. DOI: 10.20517/cdr.2024.127.
- [5] 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. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [6] XIANG Y C, LIU X D, WANG Y F, et al. Mechanisms of resistance to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: promising strategies to overcoming challenges [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1366260. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1366260.
- [7] WAWRZEŃCZYK A, NAPIÓRKOWSKA-BARAN K, ALSKA E, et al. Ferroptosis in gastrointestinal diseases: a new frontier in pathogenesis and therapy [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(12): 4035. DOI: 10.3390/jcm14124035.
- [8] WANG C, LIU H H, XU S, et al. Ferroptosis and neurodegenerative diseases: insights into the regulatory roles of SLC7A11 [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(6): 2627–2642. DOI: 10.1007/s10571-023-01343-7.
- [9] ZENG M, NIU Y Y, HUANG J H, et al. Advances in neutrophil extracellular traps and ferroptosis in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1590313. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1590313.
- [10] ZHANG Z, LI L, FU W, et al. Therapeutic effects of natural compounds against diabetic complications via targeted modulation of ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1425955. DOI: 10.3389/fphar.2024.1425955.
- [11] XIE Y C, KANG R, KLIONSKY D J, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease [J]. *Autophagy*, 2023, 19(10): 2621–2638. DOI: 10.1080/15548627.2023.2218764.
- [12] LI J L, LI L X, ZHANG Z, et al. Ferroptosis: an important player in the inflammatory response in diabetic nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1294317. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1294317.
- [13] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1077–1087. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.05.003.
- [14] WANG X C, KONG X H, FENG X, et al. Effects of DNA, RNA, and protein methylation on the regulation of ferroptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3558–3575. DOI: 10.7150/ijbs.85454.
- [15] LONG H N, ZHU W S, WEI L M, et al. Iron homeostasis imbalance and ferroptosis in brain diseases [J]. *MedComm*, 2023, 4(4): e298. DOI: 10.1002/mco2.298.
- [16] LYU T X, LI X D, SONG Y P. Ferroptosis in acute leukemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(8): 886–898. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002642.
- [17] DIAO J D, JIA Y Y, DAI E Y, et al. Ferroptotic therapy in cancer: benefits, side effects, and risks [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 89. DOI: 10.1186/s12943-024-01999-9.
- [18] LIU C L, WANG G J, HAN W R, et al. Ferroptosis: a potential therapeutic target for stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(5): 988–997. DOI: 10.4103/1673-5374.385284.
- [19] CHU B, KON N, CHEN D L, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579–591. DOI: 10.1038/s41556-019-0305-6.
- [20] LI M Z, JIN S B, ZHU X D, et al. The role of ferroptosis in central nervous system damage diseases [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e16741. DOI: 10.7717/peerj.16741.
- [21] LIU X Y, WANG L K, XI X H, et al. Targeting ferroptosis: a novel insight into thyroid cancer therapy [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1527693. DOI: 10.3389/fendo.2025.1527693.
- [22] ZOU Y L, LI H X, GRAHAM E T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302–309. DOI: 10.1038/s41589-020-0472-6.
- [23] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298–308. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011.
- [24] XIANG S S, YAN W, REN X, et al. Role of ferroptosis and ferroptosis-related long non-coding RNA in breast cancer [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 40. DOI: 10.1186/s11658-024-00560-2.
- [25] GAO M H, YI J M, ZHU J J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354–363.e3. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.042.
- [26] OCANSEY D K W, YUAN J T, WEI Z P, et al. Role of ferroptosis in the pathogenesis and as a therapeutic target of inflammatory bowel disease (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(6): 53. DOI: 10.3892/ijmm.2023.5256.
- [27] 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. DOI: 10.3390/ijms24010449.
- [28] ZHANG D L, GHOSH M C, ROUAULT T A. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis: an update [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 124. DOI: 10.3389/fphar.2014.00124.
- [29] TUO Q Z, LEI P, JACKMAN K A, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1520–1530. DOI: 10.1038/mp.2017.171.
- [30] SONG Z C, WANG J Y, ZHANG L J. Ferroptosis: a new mechanism in diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(4): 612–622. DOI: 10.7150/ijms.88476.
- [31] LI W T, LIANG L, LIU S Y, et al. FSP1: a key regulator of ferroptosis [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(9): 753–764. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.05.013.
- [32] TAKAHARA H, KANAZAWA T, OSHITA H, et al. GPX4 and FSP1 expression in lung adenocarcinoma: prognostic implications and ferroptosis-based therapeutic strategies [J]. *Cancers*, 2024, 16(22): 3888. DOI: 10.3390/cancers16223888.
- [33] AMOS A, AMOS A, WU L R, et al. The Warburg effect modulates DHODH role in ferroptosis: a review [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 100. DOI: 10.1186/s12964-022-01025-9.
- [34] LIU Y E, LU S P, WU L L, et al. The diversified role of mitochondria in ferroptosis in cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 519. DOI: 10.1038/s41419-023-06045-y.
- [35] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586–590. DOI: 10.1038/s41586-021-03539-7.
- [36] ZHANG L, XU Y H, CHENG Z Y, et al. The EGR1/miR-139/

- NRF2 axis orchestrates radiosensitivity of non-small-cell lung cancer via ferroptosis [J]. *Cancer Lett*, 2024, 595: 217000. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217000.
- [37] ZHENG Z Z, SU J, BAO X Y, et al. Mechanisms and applications of radiation-induced oxidative stress in regulating cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1247268. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1247268.
- [38] MUKHOPADHYAY B, SINGH S, SINGH A. Utilizing nanomaterials for cancer treatment and diagnosis: an overview [J]. *Discov Nano*, 2024, 19(1): 215. DOI: 10.1186/s11671-024-04128-z.
- [39] CHEN Y T, HUANG X L, HU R N, et al. Inhalable biomimetic polyunsaturated fatty acid-based nanoreactors for peroxynitrite-augmented ferroptosis potentiate radiotherapy in lung cancer [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 338. DOI: 10.1186/s12951-025-03409-8.
- [40] HE J C, LI T T, PAN X Q, et al. CD44 and α V-integrins dual-targeting bimetallic nanozymes for lung adenocarcinoma therapy via NIR-enhanced ferroptosis/apoptosis [J]. *Biomaterials*, 2025, 323: 123407. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123407.
- [41] LIAO W T, CHANG D M, LIN M X, et al. Multifaceted functional liposomes: theranostic potential of liposomal indocyanine green and doxorubicin for enhanced anticancer efficacy and imaging [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(3): 344. DOI: 10.3390/pharmaceutics17030344.
- [42] LUO J, ZHI Q J, LI D X, et al. Low dose radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors induces ferroptosis in lung cancer via the Nrf2/HO-1/GPX4 axis [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1558814. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1558814.
- [43] WANG Y M, HU J, FLEISHMAN J S, et al. Inducing ferroptosis by traditional medicines: a novel approach to reverse chemoresistance in lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1290183. DOI: 10.3389/fphar.2024.1290183.
- [44] XING N, DU Q Y, GUO S, et al. Ferroptosis in lung cancer: a novel pathway regulating cell death and a promising target for drug therapy [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 110. DOI: 10.1038/s41420-023-01407-z.
- [45] KOEBERLE S C, KIPP A P, STUPPNER H, et al. Ferroptosis-modulating small molecules for targeting drug-resistant cancer: challenges and opportunities in manipulating redox signaling [J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(3): 614-682. DOI: 10.1002/med.21933.
- [46] ZHAO L, HAN H B, ZHOU X T, et al. Integrating bulk and single-cell transcriptomics with machine learning reveals a heme metabolism-based panel for lung adenocarcinoma chemotherapy resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(10): 4685. DOI: 10.3390/ijms26104685.
- [47] TANG Z, JIANG W L, MAO M, et al. Deubiquitinase USP35 modulates ferroptosis in lung cancer via targeting ferroportin [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(4): e390. DOI: 10.1002/ctm2.390.
- [48] SEN U, COLEMAN C, GANDHI N, et al. SCD1 inhibition blocks the AKT-NRF2-SLC7A11 pathway to induce lipid metabolism remodeling and ferroptosis priming in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(13): 2485-2503. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-2745.
- [49] ZHU X B, FU Z, DUTCHAK K, et al. Cotargeting CDK4/6 and BRD4 promotes senescence and ferroptosis sensitivity in cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(8): 1333-1351. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1749.
- [50] CHEN Y B, YAN Q, RUAN S Y, et al. GCLM lactylation mediated by ACAT2 promotes ferroptosis resistance in KRAS (G12D)-mutant cancer [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(6): 115774. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.115774.
- [51] ZHEN S M, JIA Y L, ZHAO Y, et al. NEAT1_1 confers gefitinib resistance in lung adenocarcinoma through promoting AKR1C1-mediated ferroptosis defence [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 131. DOI: 10.1038/s41420-024-01892-w.
- [52] ZHANG Q F, KUANG G Z, LI W Z, et al. Cryo-inactivated cancer cells derived magnetic micromotors for tumor immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(30): e04986. DOI: 10.1002/advs.202504986.
- [53] LIU X, HE J J, YING H X, et al. Targeting PFKFB4 biomimetic codelivery system synergistically enhances ferroptosis to suppress small cell lung cancer and augments the efficacy of anti-PD-L1 immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(22): 2417374. DOI: 10.1002/advs.202417374.
- [54] MA L, CHEN C, ZHAO C X, et al. Targeting carnitine palmitoyl transferase 1A (CPT1A) induces ferroptosis and synergizes with immunotherapy in lung cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 64. DOI: 10.1038/s41392-024-01772-w.
- [55] WANG J L, JIA Y L, LIU T X, et al. Tumor cell-intrinsic BIN1 deficiency promotes the immunosuppression and impedes ferroptosis of non-small cell lung cancer via G3BP1-mediated degradation of STAT1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 141. DOI: 10.1186/s13046-025-03404-9.
- [56] WANG H, LIN S M, XIE J C, et al. Chondroitin sulfate nanoparticles based on co-delivery dual drug induced ferroptosis in lung cancer cells by disrupting mitochondrial oxidative homeostasis [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 31: 101632. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101632.
- [57] JIANG C, LI X L, WAN S Y, et al. Copper-doped polydopamine nanoparticles-mediated GSH/GPX4-depleted ferroptosis and cuproptosis sensitizes lung tumor to checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Small*, 2025, 21(23): e2503208. DOI: 10.1002/smll.202503208.
- [58] ZHAO C Y, YU Y Y, YIN G R, et al. Sulfasalazine promotes ferroptosis through AKT-ERK1/2 and P53-SLC7A11 in rheumatoid arthritis [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(2): 1277-1294. DOI: 10.1007/s10787-024-01439-6.
- [59] SUN Y D, BERLETH N, WU W X, et al. Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1028. DOI: 10.1038/s41419-021-04306-2.
- [60] SHENG Y H, DING H Q, ZHOU J Q, et al. The effect of TFAP2A/ANXA8 axis on ferroptosis of cervical squamous cell carcinoma (CESC) in vitro [J]. *Cytotechnology*, 2024, 76(4): 403-414. DOI: 10.1007/s10616-024-00619-0.
- [61] SHI Y Y, XU N H, LIU B P, et al. Mifepristone protects acetaminophen induced liver injury through NRF2/GSH/GST mediated ferroptosis suppression [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 222: 229-243. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.06.014.
- [62] WANG Y, ZHENG L X, SHANG W J, et al. Wnt/beta-catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in

- gastric cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(11): 2190–2202. DOI: 10.1038/s41418-022-01008-w.
- [63] CHEFF D M, HUANG C Y, SCHOLZEN K C, et al. The ferroptosis inducing compounds RSL3 and ML162 are not direct inhibitors of GPX4 but of TXNRD1 [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102703. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102703.
- [64] TAO H, DAR H Y, TIAN C, et al. Differences in hepatocellular iron metabolism underlie sexual dimorphism in hepatocyte ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102892. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102892.
- [65] NING Y M, FANG S L, ZHANG R N, et al. Simvastatin induces ferroptosis and activates anti-tumor immunity to sensitize anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite stable gastric cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113244. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113244.
- [66] CHEN G Q, BENTHANI F A, WU J, et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 242–254. DOI: 10.1038/s41418-019-0352-3.
- [67] 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. DOI: 10.1038/s41401-020-0478-3.
- [68] GASCHLER M M, ANDIA A A, LIU H R, et al. FINO(2) initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation [J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(5): 507–515. DOI: 10.1038/s41589-018-0031-6.
- [69] CHEN H X, XIAO N, ZHANG C X, et al. JMJD6 K375 acetylation restrains lung cancer progression by enhancing MET-TL14/m6A/SLC3A2 axis mediated cell ferroptosis [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 233. DOI: 10.1186/s12967-025-06241-8.
- [70] LIU X Z, CUI Y Z, GONG J, et al. SETD5 facilitates stemness and represses ferroptosis via m6A-mediating PKM2 stabilization in non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2025, 44(29): 2474–2489. DOI: 10.1038/s41388-025-03426-9.
- [71] WU B, LI D H, WANG Y, et al. The m6A methyltransferase METTL3 affects ferroptosis in non-small cell lung cancer by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 559. DOI: 10.1007/s12672-025-02330-8.
- [72] YUAN S, XI S, WENG H, et al. YTHDC1 as a tumor progression suppressor through modulating FSP1-dependent ferroptosis suppression in lung cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(12): 2477–2490. DOI: 10.1038/s41418-023-01234-w.
- [73] YU X C, GU Y H, WANG S, et al. CircZFR involves propofol-triggered ferroptosis in lung cancer cells through the IGF2BP2/GPX4 axis [J]. *J Investig Med*, 2025, 73(7): 541–556. DOI: 10.1177/10815589251346947.
- [74] WANG D G, WANG J, GAO J, et al. Circ_0002638 drives squamous cell lung cancer (LUSC) progression and chemotherapy resistance by inhibiting ferroptosis via SENP1-mediated deSUMOylation of ACSL4 [J]. *Life Sci*, 2025, 376: 123728. DOI: 10.1016/j.lfs.2025.123728.
- [75] JI W B, ZHANG Y B, JI W H, et al. Pomolic acid induces ferroptosis-mediated cell death in non-small cell lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1567942. DOI: 10.3389/fphar.2025.1567942.
- [76] JIN Y S, WEN J Y, GENG Z B, et al. Baicalin inhibits lung cancer cell proliferation and migration via ALOX12-mediated ferroptosis [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2025. DOI: 10.2174/0118715206342238250428115441.
- [77] WANG H J, DONG L F, DING L L, et al. TFEB promotes Ginkgetin-induced ferroptosis via TRIM25 mediated GPX4 lysosomal degradation in EGFR wide-type lung adenocarcinoma [J]. *Theranostics*, 2025, 15(7): 2991–3012. DOI: 10.7150/thno.106469.
- [78] 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. DOI: 10.1111/1759-7714.13904.
- [79] XIE P, YANG S T, HUANG Y F, et al. Carbon nanoparticles-Fe(II) complex for efficient tumor inhibition with low toxicity by amplifying oxidative stress [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(26): 29094–29102. DOI: 10.1021/acsami.0c07617.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 李静仪, 曾亮, 张永昌, 等. 铁死亡在肺癌治疗中相关机制的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2025, 15(5): 609–617. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.06.

Cite this article as: LI Jingyi, ZENG Liang, ZHANG Yongchang, et al. Research progress on the mechanisms of ferroptosis in lung cancer treatment [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 609–617. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.06.