中国比较医学杂志
*Chinese Journal of Comparative Medicine*
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

# 《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：　铁死亡在阿霉素诱导心脏毒性中的作用及中药干预研究进展

作者：　常艳宾，李雁，张丽丽，黄颖，张睿英

收稿日期：　2026-05-29
网络首发日期：　2026-09-22
引用格式：　常艳宾，李雁，张丽丽，黄颖，张睿英．铁死亡在阿霉素诱导心脏毒性中的作用及中药干预研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志.
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260921.1934.002

**网络首发**：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认**：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 铁死亡在阿霉素诱导心脏毒性中的作用及中药干预研究进展

常艳宾[1]，李 雁[1]，张丽丽[1]，黄 颖[2]，张睿英[3]✉

（1.黑龙江中医药科学院，哈尔滨 150036；2.黑龙江中医药大学，哈尔滨 150040；3.黑龙江省医院，哈尔滨 150001）
*通信作者 张睿英（1990—），女，硕士，主治医师，研究方向：心脑血管疾病发病机制及中医药防治。E-mail：ai.mao.ren@163.com

**摘要** 阿霉素（DOX）是临床常用的抗肿瘤药物，但其累积性心脏毒性（DIC）严重限制了临床应用。近年来研究表明，铁死亡在阿霉素诱导 DIC 的发生发展中发挥重要作用。DOX 可通过扰乱铁代谢稳态、削弱胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统 $Xc^-$/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4（System $Xc^-$/GSH/GPX4）抗氧化防御并促进脂质过氧化，诱导心肌细胞铁死亡。与此同时，铁死亡与线粒体损伤、凋亡、自噬及炎症反应等病理过程相互作用，进一步推动 DIC 进展。现有研究显示，中药复方及活性成分可通过调控核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4（Nrf2/GPX4）、p53 蛋白/溶质载体家族 7 成员 11（p53/SLC7A11）等信号通路，改善铁代谢与氧化还原稳态，减轻脂质过氧化，进而抑制铁死亡，缓解 DOX 所致心肌损伤。基于此，本文系统综述了铁死亡在 DIC 中的作用机制及中药靶向铁死亡干预 DIC 的研究进展，以期为 DIC 的防治提供理论依据与研究思路。

**关键词** 阿霉素诱导心脏毒性；阿霉素；铁死亡；中药
**中图分类号** R542.2；R285；R329.2 文献标志码 A

# Role of ferroptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity and advances in traditional Chinese medicine interventions

CHANG Yanbin[1], LI Yan[1], ZHANG Lili[1], HUANG Ying[2], ZHANG Ruiying[3] ✉

(1. Heilongjiang Academy of Chinese Medical Sciences, Harbin 150036, China. 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040. 3. Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150001)

**Abstract** Doxorubicin (DOX) is a widely used antineoplastic agent; however, its cumulative cardiotoxicity (DIC) severely limits its clinical use. Accumulating evidence indicates that ferroptosis plays an important role in the development and progression of doxorubicin-induced DIC. DOX can induce cardiomyocyte ferroptosis by disrupting iron homeostasis, impairing the system $Xc^-$/GSH/GPX4 antioxidant axis, and promoting lipid peroxidation. Moreover, ferroptosis is closely interconnected with mitochondrial injury, apoptosis, autophagy, and inflammatory responses, thereby further exacerbating myocardial injury and promoting DIC progression. Current evidence suggests that traditional Chinese medicine (TCM) formulas and bioactive constituents can suppress ferroptosis and alleviate DOX-induced myocardial injury by modulating signaling pathways, including Nrf2/GPX4 and p53/SLC7A11, restoring iron and redox homeostasis, and attenuating lipid peroxidation. Accordingly, this review systematically summarizes the mechanisms by which ferroptosis contributes to DIC and recent advances in TCM interventions targeting ferroptosis, with the aim of providing a theoretical basis and new perspectives for the prevention and treatment of DIC.

**Key words** doxorubicin-induced cardiotoxicity; doxorubicin; ferroptosis; traditional Chinese medicine

阿霉素（doxorubicin, DOX）是经典蒽环类化疗药物，具有广谱抗肿瘤活性，广泛应用于乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤的治疗[1]。然而，其剂量累积性心脏毒性（doxorubicin-induced cardiotoxicity, DIC）可导致进行性心肌损伤，严重时可进展为心力衰竭，显著影响患者的远期预后[1]。既往研究表

收稿日期：2026-05-29
基金项目：黑龙江省自然科学基金项目(LH2023H076)。
作者简介：常艳宾（1984—），男，硕士，主治医师，研究方向：心血管疾病发病机制及中医药防治。E-mail：changyanbin.1984@163.com
网络首发时间：2026-09-22 10:11:05 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260921.1934.002

明，氧化应激、线粒体功能障碍等多种病理过程参与 DOX 诱导 DIC 的发生发展，但其完整的分子调控机制尚未完全阐明[2]。目前，DIC 的临床干预仍以调整给药方案及抗氧化治疗为主，缺乏针对核心致病机制的特异性干预[3]。因此，深入阐明 DIC 的发病机制并探索新的干预靶点具有重要意义。

铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化异常积累驱动的调节性细胞死亡方式，在形态学、生物化学上区别于凋亡和坏死，其发生主要涉及铁代谢紊乱、胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统 $Xc^-$（cystine/glutamate antiporter system Xc, System $Xc^-$）/谷胱甘肽（glutathione, GSH）/谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）抗氧化防御受损以及脂质过氧化反应增强等过程[4]。近年来研究表明，DOX 可通过扰乱心肌细胞铁的摄取、储存与外排，促进细胞内及线粒体铁异常蓄积，同时削弱 GSH/GPX4 抗氧化防御，增加活性氧（reactive oxygen species, ROS）生成并促进脂质过氧化物积累，最终诱导心肌细胞铁死亡[5]。此外，铁死亡还与线粒体损伤、凋亡、自噬及炎症反应等病理过程相互作用，共同加重心肌损伤，提示靶向铁死亡可能成为 DIC 防治的重要研究方向。中药具有多成分、多靶点及多通路协同调节的特点，可通过改善铁代谢稳态、增强抗氧化防御及减轻脂质过氧化等途径干预铁死亡，在 DIC 防治中显示出一定潜力。因此，本文系统综述了铁死亡的分子机制及其在 DIC 中的作用，并重点总结了中药活性成分及中药复方靶向铁死亡干预 DIC 的研究进展，旨在为中药防治 DIC 的现代化研究与新药开发提供理论依据和科学参考。

## 1 铁死亡的分子机制

### 1.1 铁代谢紊乱

铁是人体必需的微量元素，参与氧运输、能量代谢及 DNA 合成等重要生理过程[6]。细胞内铁稳态依赖铁摄取、储存、利用及外排的精确调控。在正常生理状态下，细胞外 $Fe^{3+}$与转铁蛋白（transferrin, TF）结合后，通过转铁蛋白受体 1（transferrin receptor 1, TFR1）介导进入细胞，并在内体中被还原为 $Fe^{2+}$，随后经二价金属转运蛋白 1（divalent metal transporter 1, DMT1）转运至不稳定铁池（labile iron pool, LIP）[4]。多余铁以铁蛋白形式储存，铁蛋白由铁蛋白重链（ferritin heavy chain, FTH1）和轻链（ferritin light chain, FTL）组成；当细胞需要铁时，核受体共激活因子 4（nuclear receptor coactivator 4, NCOA4）可介导铁蛋白自噬，促进 $Fe^{2+}$释放。铁外排主要依赖铁转运蛋白（ferroportin, FPN）[7]。当铁摄取增加或外排受阻时，胞内游离 $Fe^{2+}$异常蓄积并导致 LIP 扩大。过量 $Fe^{2+}$不仅可通过芬顿（Fenton）反应促进 ROS 生成，还可增强脂氧合酶（lipoxygenase, LOX）介导的脂质过氧化反应，进而加剧氧化损伤和脂质过氧化物积累，最终诱导铁死亡[8]。

### 1.2 System $Xc^-$ 氧化还原失衡

System $Xc^-$是位于细胞膜上的氨基酸反向转运系统，在维持细胞氧化还原稳态和抑制铁死亡过程中发挥重要作用[9]。该系统由溶质载体家族 3 成员 2（solute carrier family 3 member 2, SLC3A2）和溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11）组成，以 1：1 比例将胞外胱氨酸转入细胞，同时将胞内谷氨酸转出[9]。进入细胞的胱氨酸被还原为半胱氨酸，并在谷氨酸-半胱氨酸连接酶（glutamate-cysteine ligase, GCL）和谷胱甘肽合成酶（glutathione synthetase, GSS）催化下合成 GSH[10]。GSH 是细胞内重要的抗氧化剂，也是 GPX4 发挥功能的必需辅因子[4]。GPX4 是目前已知唯一能够特异性还原膜结合型脂质氢过氧化物（lipid hydroperoxides, L-OOH）的酶，可将其还原为无毒脂质醇（lipid alcohols, L-OH），同时将 GSH 氧化为氧化型谷胱甘肽（glutathione disulfide, GSSG），从而有效阻断脂质过氧化链式反应[10]。当 System $Xc^-$功能受抑制时，胱氨酸摄取减少，导致 GSH 合成不足，进而削弱 GPX4 对脂质过氧化物的清除作用，促使脂质过氧化物持续积累，最终触发铁死亡[10]。

### 1.3 脂质过氧化物积累

脂质过氧化的生成与积累是铁死亡的核心标志，主要依赖细胞膜上多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids, PUFAs）的酶促氧化反应。PUFAs 主要为花生四烯酸（arachidonic acid, AA）和肾上腺素酸（adrenic acid, AdA），因含有两个及以上不饱和双键，易受到氧化攻击[11]。在铁

死亡过程中，PUFAs 的活化与代谢主要包括三个步骤：首先，游离态 AA 和 AdA 在长链脂酰辅酶 A 合成酶 4（Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4）的催化下与辅酶 A（coenzyme A, CoA）结合，生成活化形式 PUFAs-CoA（如 AA-CoA、AdA-CoA）；随后，在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3）的作用下，形成以磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine, PE）为主的 PUFAs-PE；最后，PUFAs-PE 在 LOX 催化下，生成脂质氢过氧化物（lipid hydroperoxides, L-OOH）[12]。当 L-OOH 持续积累并超过细胞抗氧化系统清除能力时，可破坏细胞膜完整性，导致膜通透性异常及细胞器功能障碍，最终诱导铁死亡[13]。

### 1.4　关键信号通路调控网络

除上述机制外，铁死亡还受到多条信号通路的精细调控。其中，肿瘤蛋白 p53（p53 tumor suppressor, p53）、核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）及 AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）可通过调控铁死亡相关关键分子及效应环节，共同参与铁死亡的发生与发展。

p53 作为经典肿瘤抑制因子，在铁死亡中具有双向调节作用。一方面，p53 可结合 *SLC7A11* 基因启动子区域，抑制其转录表达，减少胱氨酸摄取及 GSH 合成，降低细胞抗氧化能力，增强铁死亡敏感性；另一方面，p53 也可诱导细胞周期抑制因子 p21 表达，抑制细胞增殖并增强抗氧化防御，从而延缓铁死亡发生[14,15]。

Nrf2 是关键抗氧化转录因子，可负向调控铁死亡。生理状态下，Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1）结合处于抑制状态；氧化应激时，Nrf2 解离后转位入核，结合抗氧化反应元件（antioxidant response element, ARE），上调 *SLC7A11*、*GPX4* 等基因表达，促进 GSH 合成并增强抗氧化防御[16]。此外，Nrf2 还可通过上调铁蛋白表达以维持铁稳态，进一步抑制铁死亡[17]。

AMPK 作为细胞能量代谢的重要感受器，主要通过调控脂质代谢负向调控铁死亡。AMPK 激活后可通过磷酸化下游靶蛋白，抑制 ACSL4 的表达，减少 PUFAs 的合成与积累，从而降低脂质过氧化底物积累[18]。同时，AMPK 还可促进脂肪酸氧化分解，减少脂质堆积，减轻脂质过氧化损伤，进而抑制铁死亡发生[19]。上述铁死亡的分子机制见图 1。

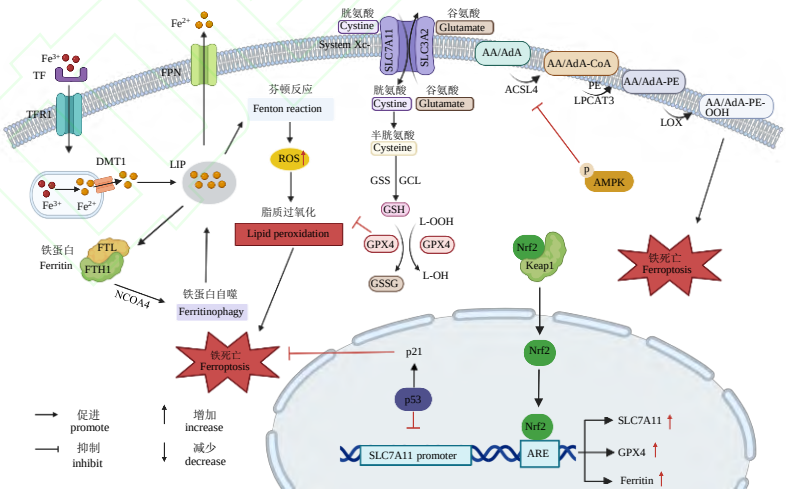


图 1　铁死亡的分子机制
Figure 1 Molecular mechanisms of ferroptosis

## 2　铁死亡在 DIC 中的作用机制

### 2.1　DOX 诱导心肌细胞铁代谢紊乱

铁代谢紊乱是 DOX 诱导心肌细胞铁死亡，促进 DIC 发生的重要机制之一。研究表明，DOX 可

从铁摄取、外排、储存等多个层面破坏铁稳态。在铁摄取方面，DOX 通过激活 c-Jun 上调甲基转移酶样蛋白 3（methyltransferase-like 3, METTL3），增强 N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine, m6A）修饰，提高转铁蛋白受体（transferrin receptor, TFRC）mRNA 稳定性，从而促进心肌细胞铁摄取并增加铁负荷[20]。在铁外排环节，DOX 处理心肌细胞 48 h 后可显著下调 FPN 表达，削弱铁外排能力[21]。此外，DOX 还可下调 H9c2 心肌细胞中 FTH1 和 FTL 表达，并上调 NCOA4，促进铁蛋白自噬和储存铁释放，进一步扩大 LIP；铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可逆转上述变化并减轻心肌损伤[22]。分子调控层面，对原代小鼠心肌细胞研究发现，DOX 可激活 p53，促进帕金森病相关去糖基化酶 7（Parkinsonism associated deglycase, Park7）泛素化降解，破坏 Fe–S/IRP-IRE 调控体系，导致铁摄取增强而外排与储存受抑制，从而引发细胞铁异常蓄积[23]。综上，DOX 可通过多重机制破坏心肌细胞铁稳态，促进铁异常蓄积及铁死亡发生，进而加重心肌损伤并推动 DIC 进展。

### 2.2 DOX 破坏心肌细胞抗氧化系统

DOX 可破坏心肌细胞抗氧化防御，导致脂质过氧化物积累并诱导铁死亡，其机制主要涉及 System $Xc^-$/GSH/GPX4 轴及相关调控通路。研究表明，DOX 处理后 SLC7A11 mRNA 稳定性下降，导致 GSH 合成不足，降低 GPX4 介导的脂质过氧化清除能力；冷诱导 RNA 结合蛋白（cold-inducible RNA-binding protein, CIRBP）过表达可稳定 SLC7A11 mRNA，维持 SLC7A11/GPX4 轴功能，从而减轻 DOX 诱导的心肌细胞铁死亡[24]。在 DIC 动物模型中，DOX 可显著下调心肌组织 GPX4 表达，并升高脂质 ROS 及丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平；药理激活 GPX4 可抑制脂质过氧化，改善心功能及心肌重构，提示 GPX4 失活是 DOX 破坏抗氧化系统的重要环节[25]。在转录调控层面，DOX 可上调蛋白精氨酸甲基转移酶 4（protein arginine methyltransferase 4, PRMT4），促进 Nrf2 甲基化修饰，抑制其核转位及下游 GPX4 表达，从而加重心肌细胞铁死亡[26]。同时，p53 信号通路也参与 DOX 相关铁死亡调控。DOX 可下调 E3 泛素连接酶 MG53 表达，削弱 MG53 介导的 p53 泛素化降解，增强 p53 对 SLC7A11 转录的抑制，导致 SLC7A11/GPX4 抗氧化轴功能受损，促进铁死亡并加重 DOX 相关心功能损伤[27]。因此，DOX 可通过抑制 System $Xc^-$/GSH/GPX4 抗氧化体系、影响 Nrf2、p53 等信号通路，促进脂质过氧化积累和铁死亡发生，最终加重心肌损伤。

### 2.3 DOX 促进心肌细胞脂质过氧化

脂质过氧化是 DOX 诱导心肌细胞铁死亡并介导 DIC 发生发展的关键执行环节。DOX 通过扰乱脂质代谢和氧化还原稳态，促进脂质过氧化物积累，最终加重心肌损伤。AMPKα2 信号通路异常是 DOX 促进脂质过氧化的重要机制之一。研究表明[28]，DOX 可抑制心肌细胞 AMPKα2 活性，削弱其对脂质过氧化的负向调控，导致脂质 ROS 及 MDA 水平升高；激活 AMPKα2 则可减少 PUFAs 积累及脂质合成相关酶表达，从而减轻脂质过氧化及心肌损伤。Yang 等[29]在 H9C2 心肌细胞及 DOX 诱导心肌病小鼠模型中证实，DOX 可显著升高心肌组织中 ROS、MDA 及 4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal, 4-HNE）水平，诱发氧化应激与脂质过氧化损伤。此外，花生四烯酸 15-脂氧合酶（arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15）介导的 ROS-MAPK 信号通路同样参与其中。DOX 可上调心肌组织及心肌细胞中 ALOX15 表达与活性，促进 PUFAs 氧化生成脂质过氧化物，并进一步激活 ERK、JNK 及 p38 MAPK 等信号通路，放大氧化应激，加剧脂质过氧化及铁死亡[30]。由此可见，DOX 可通过抑制 AMPKα2、激活 ACSL4 及 ALOX15-ROS-MAPK 等信号通路，促进脂质过氧化物持续积累，进而诱发心肌细胞铁死亡并加重 DIC 病理进程。

### 2.4 铁死亡与其他病理机制的协同作用

在 DIC 中，铁死亡并非孤立发生，而是与线粒体损伤、凋亡、自噬及炎症反应相互交织，共同加重心肌损伤。线粒体是心肌细胞能量代谢的核心场所，也是 DIC 的重要作用靶点。Tadokoro 等[31]发现，DOX 可下调心肌细胞 GPX4 表达，促进线粒体内 $Fe^{2+}$及脂质过氧化物积累，诱导线粒体氧化损伤；提高线粒体 GPX4 表达或降低线粒体铁负荷，均可减轻铁死亡及心肌损伤，提示线粒体铁过载及脂质过氧化是 DIC 铁死亡的重要环节。同时，单独应用铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 或凋亡抑制剂 zVAD-FMK 均难以完全阻断 DOX 诱导的心肌细胞死亡，而二者联合干预可显著增强保护作用，说明

铁死亡与凋亡在 DIC 中存在协同致损效应[31]。铁死亡与自噬之间亦存在密切联系。在 DIC 体内外模型中，DOX 可升高 ROS 和铁含量，上调 TFRC、FTH1、FTL 表达，下调 SLC7A11 和 GPX4 表达，同时降低自噬接头蛋白 p62 水平并升高自噬相关蛋白 Beclin1 和微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3）水平，提示铁死亡和自噬共同参与 DIC 进展[32]。此外，花生四烯酸 5-脂氧合酶（arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5）是一种参与 AA 氧化代谢的关键 LOX，也是连接铁死亡与炎症损伤的重要分子。研究发现，DOX 可上调心肌组织及心肌细胞中 ALOX5 表达，并伴随 ROS、MDA、4-HNE 及肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白细胞介素（interleukin, IL）-1β、IL-6 水平升高，提示铁死亡和炎症反应同步加重。抑制 ALOX5 可通过调控 p53/SLC7A11 通路，上调 SLC7A11 和 GPX4 表达，减轻铁死亡和炎症损伤，从而改善 DOX 诱导的心肌损伤[33]。综上，线粒体损伤、凋亡、自噬异常及炎症反应可与铁死亡相互交叉，共同促进 DIC 进展，多通路联合干预可能成为 DIC 防治的重要方向。上述铁死亡在 DIC 中的作用机制见图 2。

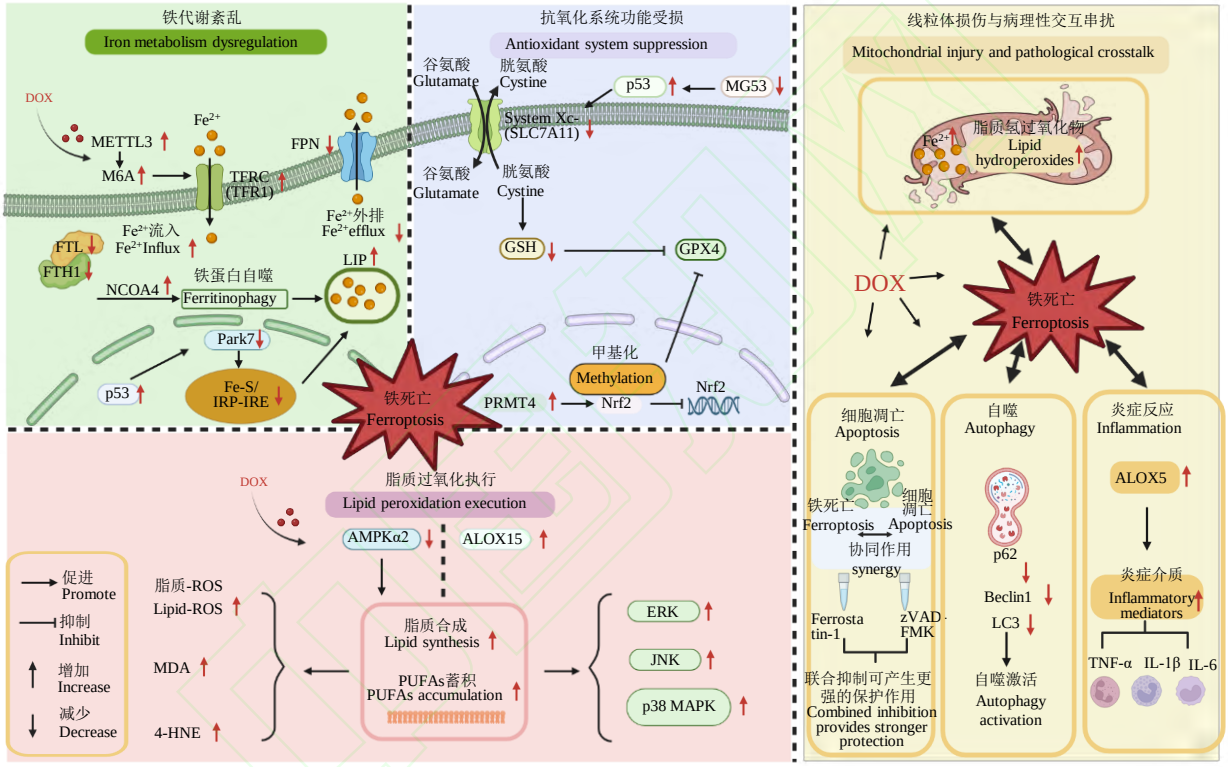


图 2 铁死亡在 DIC 中的作用机制
Figure 2 Mechanisms of ferroptosis in DIC

## 3　中药靶向铁死亡干预 DIC 的研究进展

### 3.1　中药活性成分

#### 3.1.1　皂苷类

长梗冬青苷是来源于中药救必应的三萜皂苷类化合物。谢晓芸等[34]研究发现，长梗冬青苷可下调 ACSL4 及前列腺素内过氧化物合酶 2（prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2）表达，上调 FPN、FTH1 及 FTL 水平，减少 $Fe^{2+}$蓄积、ROS 生成及脂质过氧化，从而抑制铁死亡；同时下调 IL-1β 及脑利钠肽前体（natriuretic peptide B, *Nppb*）基因表达，减轻炎症反应并改善 DOX 诱导的心功能损伤。黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分，在 DOX 处理的 H9c2 心肌细胞中，黄芪甲苷可调控 p53/SLC7A11/GPX4 通路，下调 p53 及 ACSL4 表达，上调 FTH1、SLC7A11 及 GPX4 水平，减少铁蓄积、抑制脂质过氧化并减轻线粒体损伤，从而抑制铁死亡并发挥心肌保护作用[35]。薯蓣皂苷是从薯

蒺藜科植物中提取的天然甾体皂苷类成分，Liu 等[36]研究表明，薯蓣皂苷在 DOX 诱导的大鼠慢性心肌损伤模型及 H9c2 细胞中，可激活 Nrf2/GPX4 通路，上调 Nrf2、血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）及 GPX4 表达，下调 ACSL4 水平，减少铁蓄积、ROS 生成及脂质过氧化，从而改善线粒体功能并抑制铁死亡。人参皂苷 Rb1 是人参的主要活性成分，可抑制 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）通路过度激活，减轻异常自噬；同时激活 Nrf2 信号，上调 GPX4 及 FTH1 表达，降低氧化应激及脂质过氧化水平，从而缓解 DOX 诱导的心肌损伤[37]。

#### 3.1.2 黄酮类

金丝桃苷是贯叶金丝桃中常见的天然黄酮类化合物。研究表明，金丝桃苷可激活 Nrf2/GPX4 信号通路，促进 Nrf2 核转位并上调 GPX4 表达，提高心肌组织中超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）和 GSH 水平，降低 $Fe^{2+}$、MDA 及 4-HNE 水平，从而抑制氧化应激、铁死亡及凋亡，减轻 DOX 诱导的心肌损伤[38]。山奈酚是广泛分布于银杏叶、淫羊藿、野菊花等传统中药中的黄酮类活性成分，可通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路，提高 GSH、SOD 及 GPX4 水平，减少线粒体 ROS、脂质过氧化物及 $Fe^{2+}$蓄积，进而抑制线粒体依赖性铁死亡并改善 DIC[39]。小豆蔻明是从姜科山姜属植物中提取的黄酮类化合物。Wang 等[40]研究表明，小豆蔻明可通过抑制 Keap1、促进 Nrf2 核转位并激活下游抗氧化基因，上调 SOD 及 GSH 水平并降低 ROS 和 MDA 含量；同时抑制核因子-κB（nuclear factor-κB, NF-κB）信号通路及凋亡相关蛋白表达，从而减轻 DOX 诱导的氧化应激、炎症和凋亡损伤，改善心功能障碍。

#### 3.1.3 苯丙素类

红景天苷是红景天中的苯丙素类活性成分。研究表明，红景天苷可抑制 Keap1 并激活 Nrf2/HO-1 信号通路，上调 GPX4 及 SLC7A11 表达，降低细胞内铁离子、MDA 及 ROS 水平，从而减轻氧化应激与脂质过氧化，抑制铁死亡并改善 DOX 诱导的心肌损伤[41]。三白草酮是三白草的主要活性成分，孙星等[42]研究发现，三白草可激活 SIRT1/Nrf2/GPX4 通路，减少铁超载及脂质过氧化，恢复线粒体膜电位，从而抑制铁死亡并减轻心肌损伤。肉桂酸作为肉桂、桂枝中的重要活性成分，在 DOX 诱导的小鼠心肌损伤和 HL-1 心肌细胞模型中，可通过抑制 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）信号通路，调控 PTGS2、SLC7A11 及 GPX4 表达，减轻氧化应激、炎症反应及铁蓄积，从而发挥抗铁死亡及心肌保护作用[43]。

#### 3.1.4 生物碱类

去甲乌药碱是从附子中提取的苄基异喹啉类生物碱，Wen 等[44]研究显示，去甲乌药碱可通过激活 Nrf2/GPX4 信号通路，上调 HO-1 及 SLC7A11 表达，减轻铁蓄积、脂质过氧化及线粒体损伤，并改善肠道菌群失衡，从而抑制铁死亡并缓解 DOX 相关心功能障碍。

#### 3.1.5 多糖类

麦冬多糖是麦冬中的重要多糖成分。在 DOX 处理的 AC16 人心肌细胞模型中，该成分可激活 Nrf2/GPX4 信号通路并促进 Nrf2 核转位，同时抑制 TFR1 表达，减少细胞内铁负荷、氧化应激和脂质过氧化，进而改善线粒体功能，抑制铁死亡过程，发挥抗 DIC 作用[45]。上述中药活性成分调控铁死亡干预 DIC 的作用靶点与机制见表 1。

表1中药活性成分调控铁死亡干预DIC的作用靶点与机制

Table 1 Targets and mechanisms of traditional Chinese medicine active compounds regulating ferroptosis in DIC

| 中药活性成分<br>Active compound | 来源<br>Source | 模型<br>Model | 靶点<br>Targets | 作用机制<br>Mechanism |
|---|---|---|---|---|
| 长梗冬青苷[34]<br>Pedunculoside | 救必应<br>*Ilex rotunda* | DOX 处理 AC16 细胞；DOX 诱导 C57BL/6 小鼠<br>DOX-treated AC16 cells; DOX-induced C57BL/6 mice | ACSL4、PTGS2、FPN1、FTH1、 | 调控铁代谢及脂质代谢，减轻铁蓄积、脂质过氧化及炎症反应<br>Regulates iron and lipid metabolism, reducing iron accumulation, lipid peroxidation and inflammation |
| 黄芪甲苷[35]<br>Astragaloside IV | 黄芪<br>*Astragalus membranaceus* | DOX 处理 H9c2 细胞<br>DOX-treated H9c2 cells | p53、SLC7A11、GPX4、 | 调控 p53/SLC7A11/GPX4 通路，减轻铁超载、脂质过氧化及线粒体损伤<br>Regulates the p53/SLC7A11/GPX4 pathway and alleviates iron overload, lipid peroxidation and mitochondrial injury |
| 薯蓣皂苷[36]<br>Dioscin | 薯蓣科植物<br>Dioscoreaceae plants | DOX 处理 H9c2 细胞；DOX 诱导 SD 大鼠<br>DOX-treated H9c2 cells; DOX-induced SD rats | Nrf2、GPX4、ACSL4 | 激活 Nrf2/GPX4 通路并下调 ACSL4，改善线粒体功能，抑制铁死亡<br>Activates the Nrf2/GPX4 pathway and downregulates ACSL4, improving mitochondrial function and inhibiting ferroptosis |
| 人参皂苷 Rb1[37]<br>Ginsenoside Rb1 | 人参<br>*Panax ginseng* | DOX 诱导 C57BL/6 小鼠<br>DOX-induced C57BL/6 mice | AMPK、mTOR、Nrf2、GPX4 | 调控 AMPK/mTOR 及 Nrf2/GPX4 通路，减轻异常自噬及氧化损伤<br>Regulates AMPK/mTOR and Nrf2/GPX4 pathways, reducing abnormal autophagy and oxidative injury |
| 金丝桃苷[38]<br>Hyperoside | 贯叶金丝桃<br>*Hypericum perforatum* | DOX 处理 H9c2 细胞；DOX 诱导 C57BL/6 小鼠<br>DOX-treated H9c2 cells; DOX-induced C57BL/6 mice | Nrf2、GPX4 | 激活 Nrf2/GPX4 通路，减轻氧化应激、脂质过氧化及凋亡，抑制铁死亡<br>Activates the Nrf2/GPX4 pathway, alleviates oxidative stress, lipid peroxidation and apoptosis, and inhibits ferroptosis |
| 山奈酚[39]<br>Kaempferol | 银杏叶、淫羊藿、野菊花等<br>Ginkgo leaves, epimedium and wild chrysanthemum, etc. | DOX 处理 H9c2、AC16 细胞<br>DOX-treated H9c2 and AC16 cells | Nrf2、SLC7A11、GPX4 | 激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路，减少 ROS 及 $Fe^{2+}$蓄积，抑制线粒体铁死亡<br>Activates the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway, reduces ROS and $Fe^{2+}$ accumulation, and inhibits mitochondrial ferroptosis |
| 小豆蔻明[40]<br>Cardamonin | 姜科山姜属植物<br>*Alpinia* species, Zingiberaceae | DOX 处理 H9c2、HL-1 细胞；DOX 诱导 C57BL/6 小鼠<br>DOX-treated H9c2 and HL-1 cells; DOX-induced C57BL/6 mice | Nrf2、HO-1、NF-κB、 | 激活 Nrf2/HO-1 并抑制 NF-κB 信号，发挥抗氧化、抗炎及抗凋亡作用<br>Activates Nrf2/HO-1 and inhibits NF-κB signaling, exerting antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects |
| 红景天苷[41]<br>Salidroside | 红景天<br>*Rhodiola* | DOX 处理 AC16 细胞<br>DOX-treated AC16 cells | Keap1、Nrf2、HO-1 | 抑制 Keap1 并激活 Nrf2/HO-1 通路，减轻氧化应激及脂质过氧化<br>Inhibits Keap1 and activates the Nrf2/HO-1 pathway, alleviating oxidative stress and lipid peroxidation |
| 三白草酮[42]<br>Sauchinone | 三白草<br>*Saururus chinensis* | DOX 处理 H9c2 细胞<br>DOX-treated H9c2 cells | SIRT1、Nrf2、GPX4 | 激活 SIRT1/Nrf2/GPX4 通路，减轻铁超载及脂质过氧化<br>Activates the SIRT1/Nrf2/GPX4 pathway and reduces iron overload and lipid peroxidation |
| 肉桂酸[43]<br>Cinnamic acid | 肉桂、桂枝<br>Cinnamon and cassia twig | DOX 处理 HL-1 细胞；DOX 诱导 C57BL/6 小鼠<br>DOX-treated HL-1 cells; DOX-induced C57BL/6 mice | TLR4、SLC7A11、GPX4 | 抑制 TLR4 并调控 SLC7A11/GPX4 通路，减轻炎症反应及铁蓄积<br>Inhibits TLR4 and regulates the SLC7A11/GPX4 pathway, reducing inflammation and iron accumulation |
| 去甲乌药碱[44]<br>Higenamine | 附子<br>*Aconitum carmichaelii* | DOX 处理 H9c2 细胞；DOX 诱导 SD 大鼠<br>DOX-treated H9c2 cells; DOX-induced SD rats | Nrf2、GPX4、HO-1、SLC7A11 | 激活 Nrf2/GPX4 及 HO-1/SLC7A11 通路，改善线粒体功能及肠道菌群失衡<br>Activates Nrf2/GPX4 and HO-1/SLC7A11 pathways, improving mitochondrial function and gut microbiota imbalance |
| 麦冬多糖[45]<br>Ophiopogon japonicus polysaccharide | 麦冬<br>*Ophiopogon japonicus* | DOX 处理 AC16 细胞；DOX 诱导 C57BL/6 小鼠<br>DOX-treated AC16 cells; DOX-induced C57BL/6 mice | Nrf2、GPX4、TFR1 | 激活 Nrf2/GPX4 通路并下调 TFR1，减轻铁蓄积及脂质过氧化<br>Activates the Nrf2/GPX4 pathway and downregulates TFR1, reducing iron accumulation and lipid peroxidation |

### 3.2 中药复方

当归补血汤源自《内外伤辨惑论》，由黄芪、当归组成，具有补气生血的功效。研究表明，当归补血汤可抑制 NCOA4-线粒体铁蛋白（ferritin mitochondrial, FTMT）介导的线粒体铁蛋白自噬，下调 NCOA4 表达，上调 FTMT、FTH1 及 GPX4 水平，减少 $Fe^{2+}$蓄积与 ROS 生成、提高 GSH 水平，从而抑制铁死亡并改善 DOX 诱导的小鼠心功能损伤[46]。

参附汤由人参、附子组成，具有回阳救逆、益气固脱的功效，临床常用于心力衰竭及化疗相关心

脏损伤的防治。黄海燕等[47]研究发现，参附汤可能通过抑制 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2-信号转导及转录激活因子 3（Janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 3, JAK2-STAT3）信号通路，下调 PTGS2 表达，减轻铁死亡相关氧化损伤，从而缓解 DIC。

八宝丹为经典清利湿热、活血解毒复方，由牛黄、麝香、蛇胆、羚羊角、珍珠及三七等中药组成。研究表明，该方可上调 GPX4 表达、下调 PTGS2、ALOX5 及 ACSL4 水平，抑制铁蓄积与脂质过氧化，并增强 SOD 和过氧化氢酶（catalase, CAT）活性，减轻心脏炎症浸润，从而改善 DOX 诱导的斑马鱼心包水肿及心率减慢，发挥抗心肌损伤作用[48]。

芪参颗粒由黄芪、丹参、金银花、附子、玄参及甘草等组成，具有益气活血、温阳通脉的功效。研究显示，在 DOX 诱导的小鼠及 H9c2 细胞损伤模型中，芪参颗粒可激活 Nrf2 信号通路并促进 Nrf2 核转位，上调 GPX4、FTH1、FPN 及 FTMT 表达，维持铁代谢和抗氧化系统平衡，保护线粒体功能，进而抑制铁死亡并改善 DOX 所致心肌损伤和心功能下降[49]。

心肌尔康具有益气养阴、温通血脉的功效，由人参、黄芪、玉竹、三七、当归、麦冬等 14 味中药组成。Yang 等[50]研究发现，其可通过激活 Nrf2 信号通路，上调 SLC7A11、GPX4 及 FTH1 表达，减少铁蓄积、ROS 生成及脂质过氧化，从而改善线粒体功能并减轻 DOX 诱导的心肌损伤。

生脉饮源自《千金要方》，是经典益气养阴方，具有益气养阴、生津复脉的功效。研究发现，其可通过下调血红素加氧酶 1（heme oxygenase 1, Hmox1）表达，减少铁超载及脂质过氧化，同时上调 GPX4、FTH1 并下调 TFR1、PTGS2 表达，从而改善线粒体功能，抑制铁死亡并缓解 DIC[51]。

复心汤是临床治疗心力衰竭的经典复方，由附子、黄芪、葶苈子组成。Han 等[52]研究发现，复心汤可激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路，促进 GSH 合成，减少 $Fe^{2+}$、MDA 及 ROS 蓄积，改善线粒体功能，从而抑制铁死亡并改善 DOX 诱导的心力衰竭。上述中药复方调控铁死亡干预 DIC 的作用机制见表 2。

表2 中药复方调控铁死亡干预DIC的作用机制

Table 2 Targets and mechanisms of traditional Chinese medicine formulas regulating ferroptosis in DIC

| 中药复方 TCM formula | 组成 Composition | 模型 Model | 靶点 Targets | 机制 Mechanism |
|---|---|---|---|---|
| 当归补血汤[46] Danggui Buxue Tang | 黄芪、当归 *Astragalus membranaceus*, *Angelica sinensis* | DOX 诱导 C57BL/6 小鼠 DOX-induced C57BL/6 mice | NCOA4、FTMT | 抑制 NCOA4-FTMT 介导的铁蛋白自噬，上调 GPX4，减轻铁蓄积及氧化应激 Inhibits NCOA4-FTMT-mediated ferritinophagy, upregulates GPX4, and reduces iron accumulation and oxidative stress |
| 参附汤[47] Shenfu Decoction | 人参、附子 *Panax ginseng*, *Aconitum carmichaelii* | DOX 处理 H9C2 细胞；DOX 诱导 C57BL/6 小鼠 DOX-treated H9C2 cells; DOX-induced C57BL/6 mice | JAK2、STAT3、PTGS2 | 抑制 JAK2-STAT3 通路，下调 PTGS2，减轻脂质过氧化及铁死亡 |
| 八宝丹[48] Babao Dan | 牛黄、麝香、蛇胆、羚羊角、珍珠、三七等 Bovis calculus, Moschus, snake gallbladder, antelope horn, pearl, *Panax notoginseng*, etc. | DOX 诱导斑马鱼 DOX-induced zebrafish | GPX4、PTGS2、ALOX5、ACSL4 | 上调 GPX4 并下调 PTGS2、ALOX5 及 ACSL4，抑制脂质过氧化及炎症反应 Upregulates GPX4 and downregulates PTGS2, ALOX5 and ACSL4, thereby inhibiting lipid peroxidation and inflammation |
| 芪参颗粒[49] Qishen Granule | 黄芪、丹参、金银花、附子、玄参、甘草 *Astragalus membranaceus*, *Salvia miltiorrhiza*, *Lonicera japonica*, *Aconitum carmichaelii*, *Scrophularia ningpoensis*, *Glycyrrhiza uralensis* | DOX 处理 H9C2 细胞；DOX 诱导 C57BL/6 小鼠 DOX-treated H9C2 cells; DOX-induced C57BL/6 mice | Nrf2、GPX4 | 激活 Nrf2/GPX4 通路，减轻铁蓄积及线粒体损伤 Activates the Nrf2/GPX4 pathway and alleviates iron accumulation and mitochondrial injury |
| 心肌尔康[50] Xin-Ji-Er-Kang | 人参、黄芪、玉竹、三七、薤白、当归、麦冬、五味子、丹参、苦参、甘草、淫羊藿、瓜蒌、冰片 *Panax ginseng*, *Astragalus membranaceus*, *Polygonatum odoratum*, *Panax notoginseng*, *Allium macrostemon*, *Angelica sinensis*, *Ophiopogon japonicus*, *Schisandra chinensis*, *Salvia miltiorrhiza*, *Sophora flavescens*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Epimedium brevicornu*, *Trichosanthes kirilowii*, borneol | DOX 处理 H9C2/AC16/HL-1 细胞；DOX 诱导 C57BL/6J 小鼠 DOX-treated H9C2, AC16 and HL-1 cells; DOX-induced C57BL/6J mice | Nrf2、SLC7A11、GPX4 | 激活 Nrf2 通路，减轻 ROS 及脂质过氧化，抑制铁死亡 Activates the Nrf2 pathway, reduces ROS and lipid peroxidation, and inhibits ferroptosis |
| 生脉饮[51] Shengmai Yin | 党参、麦冬、五味子 *Codonopsis pilosula*, *Ophiopogon japonicus*, *Schisandra chinensis* | DOX 诱导 C57BL/6 小鼠 DOX-induced C57BL/6 mice | Hmox1、GPX4、TFR1 | 下调 Hmox1 及 TFR1，上调 GPX4，减轻铁超载及脂质过氧化 Downregulates Hmox1 and TFR1, upregulates GPX4, and alleviates iron overload and lipid peroxidation |
| 复心汤[52] Fuxin Decoction | 附子、黄芪、葶苈子 *Aconitum carmichaelii*, *Astragalus membranaceus*, *Descurainia sophia* / *Lepidium apetalum* | DOX 处理 H9C2 细胞；DOX 诱导 Wistar 大鼠 DOX-treated H9C2 cells; DOX-induced Wistar rats | Nrf2、SLC7A11、GPX4 | 激激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路，减少 ROS 及铁蓄积，改善心功能 Activates the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway, reduces ROS and iron accumulation, and improves cardiac function |

TCM formula

## 4　结论与展望

铁死亡是 DIC 发生发展的重要机制之一。DOX 可通过扰乱铁代谢、削弱抗氧化防御及促进脂质过氧化物积累，加重氧化应激损伤，最终诱导心肌细胞铁死亡。同时，铁死亡还与线粒体功能障碍、凋亡、自噬及炎症反应相互作用，共同参与 DOX 相关心肌损伤的调控网络。因此，靶向铁死亡及相关信号通路已成为 DIC 防治的重要研究方向。

近年来，中药在干预相关铁死亡方面展现出一定优势。多种中药活性成分及复方可通过调节 Nrf2/GPX4、p53/SLC7A11、AMPK/mTOR 等信号通路，改善铁稳态失衡，减轻脂质过氧化和线粒体损伤，从而发挥抗氧化、抗炎及抗铁死亡作用。中药“多成分-多靶点-多通路”的调节特点，与 DIC 多机制协同致病的病理特征相契合，为 DOX 相关心肌损伤干预提供了新的思路。

然而，现有研究仍存在一定局限。首先，DIC 中铁死亡的核心调控网络尚未完全明确，其与凋亡、自噬、焦亡等细胞死亡方式之间的动态关系仍需深入阐释。其次，现有研究多聚焦于单一信号通路或单一活性成分，对于中药复方的物质基础、协同作用及整体调控机制认识不足。此外，当前证据仍以细胞及动物实验为主，缺乏高质量临床研究支持，中药干预铁死亡的有效性与安全性尚需进一步验证。

未来研究应结合转录组学、代谢组学、蛋白组学及网络药理学等技术，系统解析 DIC 中铁死亡的关键调控网络及中药多靶点干预机制。同时，应加强铁死亡相关生物标志物筛选与临床转化研究，为 DIC 精准诊疗提供依据。此外，结合纳米递送、靶向给药等新型制剂技术，有助于提高中药活性成分的生物利用度与心肌靶向性，为 DIC 防治提供更有效的干预策略。

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

## 参考文献

[1] Ito-Hagiwara K, Hagiwara J, Endo Y, et al. Cardioprotective strategies against doxorubicin-induced cardiotoxicity: a review from standard therapies to emerging mitochondrial transplantation [J]. Biomed Pharmacother, 2025, 189: 118315.
[2] Zhou J, Liu H, Jiang F, et al. Traditional Chinese medicine protects against doxorubicin cardiotoxicity *via* epigenetic modification and beyond [J]. Phytomedicine, 2025, 145: 157020.
[3] Wu L, Zhang Y, Wang G, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targeting of ferroptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. JACC Basic Transl Sci, 2024, 9(6): 811-826.
[4] 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.
[5] Zhu X, Wang X, Zhu B, et al. Disruption of histamine/H1R-STAT3-SLC7A11 axis exacerbates doxorubicin-induced cardiac ferroptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 192: 98-114.
[6] Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(2): 133-155.
[7] Mancias J D, Wang X, Gygi S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. Nature, 2014, 509(7498): 105-109.
[8] Ru Q, Li Y, Chen L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects [J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 271.
[9] Bai Y, Luo Y, Yuan Y, et al. Ferroptosis: a novel therapeutic warrior in the battle against leukemia [J]. Apoptosis, 2025, 30(7): 1776-1795.
[10] Costa I, Barbosa D J, Benfeito S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases [J]. Pharmacol Ther, 2023, 244: 108373.
[11] Lin Z, Long F, Kang R, et al. The lipid basis of cell death and autophagy [J]. Autophagy, 2024, 20(3): 469-488.
[12] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(7): 381-396.
[13] Xu Y, Xu X, Chai R, et al. Targeting ferroptosis to enhance the efficacy of mesenchymal stem cell-based treatments for intervertebral disc degeneration [J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(3): 1222-1241.
[14] Xu R, Wang W, Zhang W. Ferroptosis and the bidirectional regulatory factor p53 [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 197.
[15] Zhang L, Hou N, Chen B, et al. Post-translational modifications of p53 in ferroptosis: novel pharmacological targets for cancer therapy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 908772.
[16] Gao Q, Mao Y, Xie S, et al. Nrf2 signaling in chronic obstructive pulmonary disease: regulation of ferroptosis and therapeutic implications [J]. Redox Biol, 2025, 88: 103931.
[17] Dar M J, Huston R H, Purayil N, et al. Ferroptosis and Nrf-2 signaling: a redox tug of war in leishmaniasis pathogenesis and host directed therapy [J]. Redox Biol, 2026, 91: 104071.
[18] Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(2): 225-234.
[19] Currais A, Kepchia D, Liang Z, et al. The role of AMP-activated protein kinase in oxytosis/ferroptosis: protector or potentiator [J]. Antioxid Redox Signal, 2024, 41(16/17/18): e1173-e1186.
[20] Wu L, Du Y, Wang L, et al. Inhibition of METTL3 ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through suppression of TFRC-mediated ferroptosis [J]. Redox Biol, 2024, 72: 103157.
[21] Wu L, Wang L T, Du Y X, et al. Asiatic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting FPN-mediated iron export and inhibiting ferroptosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(1): 81-95.
[22] Zhou Y J, Duan D Q, Lu L Q, et al. The SPATA2/CYLD pathway contributes to doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis *via* enhancing ferritinophagy [J]. Chem Biol Interact, 2022, 368: 110205.
[23] Pan J, Xiong W, Zhang A, et al. The imbalance of p53-Park7 signaling axis induces iron homeostasis dysfunction in doxorubicin-challenged cardiomyocytes [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(15): e2206007.
[24] Xie Y, Li Y, Xie Y, et al. CIRBP stabilizes *Slc7a11* mRNA to sustain the SLC7A11/GPX4 antioxidant axis and limit ferroptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Antioxidants (Basel), 2025, 14(8): 930.
[25] Huang C, Guo Y, Li T, et al. Pharmacological activation of GPX4 ameliorates doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. Redox Biol, 2024, 70: 103024.

[26] Wang Y, Yan S, Liu X, et al. PRMT4 promotes ferroptosis to aggravate doxorubicin-induced cardiomyopathy *via* inhibition of the Nrf2/GPX4 pathway [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(10): 1982-1995.
[27] Jiang W, Yu L, Mu N, et al. MG53 inhibits ferroptosis by targeting the p53/SLC7A11/GPX4 pathway to alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 223: 224-236.
[28] Liao H H, Ding W, Zhang N, et al. Activation of AMPKα2 attenuated doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* inhibiting lipid peroxidation associated ferroptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 205: 275-290.
[29] Yang H, Huang S, Heng X, et al. Herbacetin mitigates oxidative stress and ferroptosis to protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Biochem Pharmacol, 2025, 240: 117117.
[30] Sun X, Chen L, Han J, et al. ALOX15 modulates ferroptosis *via* the reactive oxygen species-mediated MAPK pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Antioxid Redox Signal, 2025, 43(7/8/9): 363-380.
[31] Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity [J]. JCI Insight, 2020, 5(9): e132747.
[32] Yin B, Ren J, Liu X, et al. Astaxanthin mitigates doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* inhibiting ferroptosis and autophagy: a study based on bioinformatic analysis and in vivo/vitro experiments [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1524448.
[33] Fang W, Hu Z, Shen B, et al. Downregulation of Alox5 inhibits ferroptosis to improve doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* the P53/SLC7A11 pathway [J]. J Cell Mol Med, 2025, 29(11): e70641.
[34] 谢晓芸， 苏倩， 宁玉洁， 等． 长梗冬青苷抑制铁死亡缓解阿霉素诱导小鼠心肌损伤的作用机制 [J]． 中草药， 2025， 56（17）： 6220-6230．
Xie X Y, Su Q, Ning Y J, et al. Mechanism of pedunculoside in ameliorating doxorubicin-induced myocardial injury in mice *via* inhibition of ferroptosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(17): 6220-6230.
[35] 袁惠， 施敏， 黄爱思， 等． 基于生物信息学和铁死亡研究黄芪甲苷抗阿霉素心肌损伤的作用机制及实验验证 [J]． 中华中医药杂志， 2025， 40（5）： 2499-2507．
Yuan H, Shi M, Huang A S, et al. Mechanism and experimental verification of astragaloside IV against doxorubicininduced myocardial injury based on bioinformatics and ferroptosis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(5): 2499-2507.
[36] Liu J, Liu H, Deng L, et al. Protective role of dioscin against doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity: insights from Nrf2-GPX4 axis-mediated cardiac ferroptosis [J]. Biomolecules, 2024, 14(4): 422.
[37] Zhai Y, Bai J, Peng Y, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity by suppressing autophagy and ferroptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 710: 149910.
[38] Huang M, Li Y, Li Y, et al. Hyperoside inhibits doxorubicin-induced ferroptosis in cardiomyocytes *via* the Nrf2/GPX4 pathway [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2026, 19(1): 2.
[39] Zhang L, Liu X, Wang J, et al. Kaempferol protects against doxorubicin-induced myocardial damage by inhibiting mitochondrial ROS-dependent ferroptosis [J]. Redox Rep, 2025, 30(1): 2503130.
[40] Wang Q, Wang B, Tian X, et al. Cardamonin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by restraining oxidative stress and inflammation associated with Nrf2 signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109547.
[41] 张永杰， 王星， 张明磊， 等． 红景天苷对阿霉素所致心肌细胞损伤的铁死亡及 Nrf2/HO-1 信号通路机制 [J]． 中国药物应用与监测， 2025， 22（9）： 1599-1603．
Zhang Y J, Wang X, Zhang M L, et al. Effect of salidroside on ferroptosis in myocardial cell injury induced by doxorubicin and the mechanism of Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2025, 22(9): 1599-1603.
[42] 孙星， 屈中玉， 万里新， 等． 三白草酮通过铁死亡相关通路改善化疗药物阿霉素诱导的心肌细胞损伤 [J]． 中国组织化学与细胞化学杂志， 2024， 33（2）： 118-125．
Sun X, Qu Z Y, Wan L X, et al. Sauchinone improves myocardial cell injury induced by chemotherapy drug doxorubicin through ferroptosis related pathway [J]. Chin J Histochem Cytochem, 2024, 33(2): 118-125.
[43] 云琦， 杜若丽， 贺玉莹， 等． 肉桂酸通过抑制 TLR4 减轻阿霉素诱导的小鼠心肌损伤铁死亡的发生 [J]． 南方医科大学学报， 2025， 45（9）： 1946-1958．
Yun Q, Du R L, He Y Y, et al. Cinnamic acid ameliorates doxorubicin-induced myocardial injury in mice by attenuating cardiomyocyte ferroptosis *via* inhibiting TLR4 [J]. J South Med Univ, 2025, 45(9): 1946-1958.
[44] Wen J, Li L, Ou D, et al. Higenamine protects against doxorubicin-induced heart failure by attenuating ferroptosis *via* modulating the Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2025, 141: 156670.
[45] Chen Y, Ma L, Yan Y, et al. *Ophiopogon japonicus* polysaccharide reduces doxorubicin-induced myocardial ferroptosis injury by activating Nrf2/GPX4 signaling and alleviating iron accumulation [J]. Mol Med Rep, 2025, 31(2): 36.
[46] 谢昌旭， 田冉， 陈欢， 等． 当归补血汤通过调节线粒体铁蛋白自噬水平减轻阿霉素诱导心肌损伤的药效机制研究 [J]． 生命的化学， 2025， 45（8）： 1531-1540．
Xie C X, Tian R, Chen H, et al. The pharmacological mechanism of Danggui Buxue Tang in mitigating doxorubicin-induced myocardial injury through regulation of mitochondrial ferritinophagy [J]. Chem Life, 2025, 45(8): 1531-1540.
[47] 黄海燕， 翁嘉灏， 陆萍， 等． 参附汤抑制铁死亡缓解化疗药物心脏毒性研究 [J]． 世界中医药， 2024， 19（10）： 1369-1378， 1385．
Huang H Y, Weng J H, Lu P, et al. Shenfu decoction alleviates cardiotoxicity of chemotherapy drugs by inhibiting ferroptosis [J]. World Chin Med, 2024, 19(10): 1369-1378, 1385.
[48] 李宪美， 曾来凤， 黄彬， 等． 基于斑马鱼模型探讨八宝丹对阿霉素所致心肌损伤的保护作用及机制 [J]． 中国实验动物学报， 2024， 32（5）： 557-565．
Li X M, Zeng L F, Huang B, et al. Protective effect and mechanism of Ba Bao Dan on doxorubicin-induced myocardial injury in a zebrafish model [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2024, 32(5): 557-565.
[49] Xue S, Chen H, Zhang J, et al. Qishen granule alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing ferroptosis *via* nuclear erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2) pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335: 118604.
[50] Yang S M, Hu Z L, Jia H Y, et al. Xin-Ji-Er-Kang modulates NRF2 to inhibit ferroptosis and attenuate doxorubicin-induced myocardial injury [J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157302.
[51] Meng P, Chen Z, Sun T, et al. Sheng-Mai-Yin inhibits doxorubicin-induced ferroptosis and cardiotoxicity through regulation of Hmox1 [J]. Aging, 2023, 15(19): 10133-10145.

[52] Han Q, Guo Y, Yu Y, et al. Fuxin decoction regulates the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway to ameliorate doxorubicin-induced ferroptosis in cardiomyocytes [J]. J Ethnopharmacol, 2026, 355: 120037.