

【中西医结合】

异甘草素通过抑制铁死亡治疗溃疡性结肠炎的机制研究

曹硕¹ 杨沫¹ 王欣凯¹ 张英伟² 张文娟^{3*}

1. 山东中医药大学中医学学院; 2. 山东中医药大学药学院; 3. 山东中医药大学中医药创新研究院

摘要: 溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 是一种病因尚未完全阐明的慢性非特异性肠道炎性疾病, 发病机制涉及遗传易感性、环境、肠道菌群失衡及免疫应答异常等多重因素。现代医学针对 UC 的治疗以药物、激素、生物制剂及手术为主, 但存在易耐药、高复发、副作用显著等临床困境。铁死亡作为一种铁依赖性的新型细胞死亡方式, 其异常调控在 UC 肠道黏膜损伤、炎症持续及病程进展中发挥关键作用。异甘草素作为甘草中提取的天然活性成分, 已被证实具有抗炎、抗氧化、调节免疫及调控细胞死亡通路等多重药理活性, 可通过干预铁死亡相关靶点与通路改善 UC 肠道病理损伤。本文系统阐述 UC 中铁死亡的发生机制、异甘草素调控铁死亡的药理基础, 结合分子生物学、药理学与临床实验证据, 剖析异甘草素通过铁死亡通路治疗 UC 的科学内涵, 为 UC 的靶向治疗提供新的研究思路与实践依据。

关键词: 异甘草素; 中医药; 铁死亡; 综述

DOI: 10.65976/3078-8137.2026.01.001

1 研究概述

1.1 溃疡性结肠炎的疾病负担与治疗瓶颈

溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 是一种反复发作的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 以持续黏膜损伤、溃疡形成、肠道屏障破坏及慢性低度炎症为主要病理特征, 具有病程长、易复发、致残率高的特点, 已成为全球重要的消化系公共卫生问题。目前研究证实, UC 的发生发展与免疫紊乱、肠道菌群失调、氧化应激过度激活及肠上皮细胞异常死亡密切相关。在细胞死亡方式中, 铁死亡作为一种铁离子依赖、脂质过氧化驱动的新型调节性细胞死亡, 在 UC 肠道黏膜损伤中发挥关键作用^[1]。

铁代谢紊乱可导致游离 Fe^{2+} 大量蓄积, 通过芬顿反应催化活性氧 (ROS) 爆发, 进而引发细胞膜脂质过氧化物大量堆积, 破坏线粒体结构与功能, 最终诱发肠上皮细胞铁死亡^[2]。同时铁死亡可进一步激活 NF- κ B 等炎症通路, 促进 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子释放, 加剧肠道黏膜炎症与组织损伤, 形成铁死亡-炎症放大循环, 推动 UC 病情持续进展与反复复发。

现代医学在 UC 治疗中已形成以氨基水杨酸类、

糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂为主的治疗体系, 但仍存在明显局限。长期用药易产生耐药性, 激素与免疫抑制剂伴随感染、肝肾功能损伤、骨髓抑制等严重不良反应, 生物制剂价格昂贵且部分患者应答不佳, 临床仍缺乏安全、高效、多靶点的干预策略。因此, 靶向铁死亡、阻断炎症-氧化损伤环路, 已成为 UC 防治领域的重要研究方向^[3-4]。

1.2 异甘草素靶向铁死亡的研究潜力

异甘草素 (Isoliquiritigenin, ISL) 是从甘草、黄芪等传统中草药中分离得到的黄酮类天然活性小分子, 具有来源广泛、安全性高、生物相容性好等优势, 现代药理研究证实其具备抗炎、抗氧化、免疫调节、肠道保护及抗肿瘤等多重活性。近年来, 异甘草素在炎症性肠病中的调控作用逐渐被揭示, 尤其在铁死亡通路调控方面展现出独特优势^[5]。

异甘草素可通过多靶点、多通路干预铁死亡核心环节: 一方面调节铁稳态相关蛋白表达, 减少 Fe^{2+} 超载; 另一方面, 通过提升谷胱甘肽 (GSH) 水平、激活 GPX4 通路, 抑制脂质过氧化, 阻断肠上皮细胞铁死亡进程, 保护肠道黏膜屏障完整性。异甘草素可同步抑制炎症信号过度激活, 改善肠道微生态失衡, 实

基金项目: 2025年山东中医药大学创新创业训练项目——(异甘草素通过抑制铁死亡缓解 LPS诱导慢性神经炎症的机制研究) 项目号 2025016; 山东省科学技术厅 (省部级项目), 项目编号: ZR2023QH487; 2025年度山东省中医药科技项目 (厅局级项目) 项目编号: M20251733。

现抗炎、抗氧化、抗铁死亡的协同作用，为 UC 治疗提供全新天然药物候选分子^[6]。

异甘草素干预 UC 铁死亡的机制研究已逐步从整体动物、细胞水平深入至分子靶点与信号通路层面，其可靶向调控铁转运、脂质代谢、氧化应激等关键通路，具备成为 UC 靶向治疗天然药物的巨大潜力^[7]。深入阐释异甘草素调控铁死亡治疗 UC 的科学内涵，可为开发安全、高效的中医药靶向干预方案提供理论依据与实验基础^[8]。

2 异甘草素调控溃疡性结肠炎铁死亡的分子机制

异甘草素对溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 的干预并非单一靶点作用，而是通过多通路、多环节协同发挥肠道保护效应，其核心机制围绕铁死亡抑制、氧化应激阻断、炎症通路调控、肠道屏障修复四大关键环节展开，最终实现肠上皮细胞稳态维持与肠道黏膜损伤修复^[9]。

2.1 靶向铁死亡核心通路，抑制肠上皮细胞异常死亡

铁死亡是 UC 肠道黏膜损伤的核心细胞死亡方式，以铁离子超载、脂质过氧化堆积、GPX4 失活、GSH 耗竭为典型特征。异甘草素可从铁稳态、抗氧化系统、脂质代谢三个层面直接阻断铁死亡进程^[10]。

2.1.1 调控铁稳态，减少 Fe²⁺ 蓄积与芬顿反应

铁代谢紊乱是铁死亡启动的始动因素，转铁蛋白受体 (TFR1) 上调、铁转运蛋白 (FPN1) 下调会直接导致细胞内 Fe²⁺ 过度蓄积，进而触发芬顿反应产生大量活性氧 (ROS)^[11]。研究证实，异甘草素可显著调节铁代谢相关蛋白表达，在脂多糖 (LPS) 诱导的 UC 细胞模型中，异甘草素 (10~50 μmol/L) 干预可使 TFR1 表达水平下降 40%~60%，同时上调 FPN1 表达，降低细胞内游离铁含量，从源头抑制铁依赖的氧化损伤^[12]。

在小鼠 UC 模型中，异甘草素可降低结肠组织中铁离子含量约 35%，显著抑制 ROS 生成与脂质过氧化产物 MDA 堆积，阻断铁死亡的起始环节^[13]。

2.1.2 激活 GPX4/GSH 通路，逆转抗氧化系统耗竭

GPX4 是铁死亡的核心负向调控蛋白，可通过还原脂质过氧化物维持细胞膜稳定性，其失活与 GSH 耗竭是铁死亡发生的标志通路。异甘草素可显著上调 GPX4 表达并恢复 GSH 含量，在体外肠上皮细胞损伤模型中，异甘草素处理可使 GPX4 蛋白水平提升 2~3 倍，GSH 含量回升 50% 以上，呈明显剂量依赖性^[14]。

异甘草素可抑制 System Xc⁻ 转运体功能异常，维持半胱氨酸摄取与 GSH 合成，进一步增强细胞抗氧化

能力，从而阻断肠上皮细胞铁死亡。

2.2 抑制脂质过氧化，阻断铁死亡—炎症放大环路

脂质过氧化是铁死亡的核心执行环节，过量脂质过氧化物不仅直接破坏细胞膜结构，还可激活 NF-κB、MAPK 等炎症通路，释放大量促炎因子，形成铁死亡—炎症恶性循环，加剧 UC 黏膜损伤^[15]。

异甘草素作为强效天然抗氧化剂，可直接清除氧自由基，并抑制脂氧合酶 (LOX) 家族蛋白活性，减少脂质过氧化物生成。在 UC 小鼠模型中，异甘草素可使结肠组织中 MDA、4-HNE 等脂质过氧化标志物水平降低 40%~50%，同时显著抑制 COX-2、iNOS 等炎症介质表达，阻断铁死亡向炎症反应的信号传导^[16]。

研究表明，异甘草素可下调铁死亡相关基因 ACSL4、LPCAT3 的表达，抑制多不饱和脂肪酸活化与膜脂质重构，从代谢层面阻断脂质过氧化链式反应。

2.3 调控炎症信号通路，改善肠道慢性炎症微环境

UC 的核心病理特征为肠道黏膜慢性非可控性炎症，而炎症微环境可进一步促进铁死亡发生。异甘草素可同步调控 NF-κB、Nrf2、PI3K/Akt 等关键通路，实现抗炎与抗铁死亡的协同效应^[17]。

2.3.1 抑制 NF-κB 通路，降低促炎因子释放

NF-κB 过度激活是 UC 肠道炎症的核心通路，可促进 TNF-α、IL-6、IL-1β 等促炎因子大量释放，进一步破坏肠屏障并诱导铁死亡。异甘草素可显著抑制 IκBα 磷酸化与降解，阻断 NF-κB p65 核转位，在细胞与动物模型中均可使 TNF-α、IL-6 水平下降 50% 以上，减轻肠道局部炎症损伤，间接抑制铁死亡激活^[18]。

2.3.2 激活 Nrf2 通路，增强机体抗氧化能力

Nrf2 是细胞抗氧化应激的核心转录因子，可调控 HO-1、NQO1 等下游抗氧化蛋白表达，与铁死亡通路高度交叉。异甘草素可促进 Nrf2 解离并入核，显著上调 HO-1、GCLC、GCLM 等靶基因，增强细胞清除 ROS 能力，与 GPX4/GSH 通路形成协同，全面抑制氧化应激与铁死亡。

2.4 修复肠道黏膜屏障，维持肠上皮稳态

肠屏障损伤是 UC 进展与复发的重要基础，而铁死亡可直接导致肠上皮细胞大量丢失、紧密连接破坏。异甘草素可通过抑制铁死亡保护肠上皮结构，上调 Occludin、Claudin-1、ZO-1 等紧密连接蛋白表达，恢复肠道屏障完整性^[19]。

在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中，异甘草素干预可

显著改善结肠黏膜缺损、溃疡与隐窝破坏,降低肠道通透性,减少内毒素入血,进一步抑制全身炎症反应与铁死亡激活,形成黏膜保护的正向循环。

3 总结与展望

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis,UC)作为一种慢性复发性肠道炎症性疾病,现代医学虽在氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂及生物制剂等治疗方面取得一定进展,但长期应用伴随的耐药性、高复发率、不良反应显著等临床难题仍未得到根本性解决。铁死亡作为铁离子依赖、脂质过氧化驱动的新型细胞死亡方式,已被证实参与UC肠黏膜损伤、炎症放大及疾病进展的核心病理过程,靶向抑制铁死亡成为UC防治的重要新策略。异甘草素作为来源广泛、安全性高的天然黄酮类活性成分,可通过多靶点、多通路协同调控铁死亡核心环节,在改善肠道炎症、修复黏膜屏障、抑制肠上皮细胞异常死亡等方面展现出独特优势^[20]。

现代药理与分子生物学研究已证实,异甘草素可通过调节铁稳态、恢复GPX4/GSH抗氧化系统、抑制脂质过氧化、激活Nrf2通路、阻断NF- κ B炎症信号等机制,实现抗铁死亡与抗炎的协同作用,为UC的天然药物靶向治疗提供了坚实的实验基础。中医药联合异甘草素等活性单体的干预模式,兼具整体调节与靶向精准的双重特点,与现代医学联用可进一步实现增效减毒、降低复发、改善预后的目标,为UC的中西医结合诊疗提供新思路与新方向^[21]。

然而当前相关研究仍存在诸多不足,例如异甘草素调控铁死亡的具体分子靶点及上下游信号交叉调控机制尚未完全阐明,且体内药代动力学、给药剂量与疗效的量效关系仍需深入探索,临床转化研究相对缺乏,大样本、多中心、高质量的随机对照试验较为有限^[22]。铁死亡相关标志物在UC中的诊断价值与疗效评价体系尚未建立。在精准医学与分子靶向技术快速发展的背景下,如何将天然药物活性成分与铁死亡靶向策略深度结合,推动UC的个体化、精准化治疗,仍亟待进一步探索与完善。

未来研究应聚焦深入解析异甘草素调控UC铁死亡的关键靶点与信号网络,明确其核心作用机制。加强药物剂型优化与靶向递送系统研究,提高肠道局部浓度与生物利用度;开展多中心、大样本、长期随访的临床研究,建立基于铁死亡靶点的中西医结合诊疗方案与评价标准;结合组学技术、人工智能等前沿手段,构建铁死亡风险预测、疗效评估及个体化用药模型,推动基础研究向临床应用快速转化^[21-22]。

随着传统中医药理论与现代分子生物学、药理学、

精准医学技术的深度融合,以异甘草素为代表的天然药物靶向铁死亡策略,必将为溃疡性结肠炎的防治提供更加安全、高效、精准的新方案,为全球炎症性肠病患者带来新的治疗选择与希望。

参考文献:

- [1] 柴金源,张瑜,张婵,等.黄连及其相关经典方剂和配伍治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报,1-10[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/21.1543.r.20260319.0850.002>.
- [2] 黄河,王磊,文西年.腺苷促进溃疡性结肠炎肠黏膜修复的实验研究[J]. 局解手术学杂志,2026,35(03):199-204.
- [3] 江一民.异甘草素通过抑制铁死亡减弱二氧化硅诱导的肺纤维化机制研究[D]. 十堰:湖北医药学院,2025.
- [4] 高顺.异甘草素联合顺铂促进非小细胞肺癌凋亡和铁死亡的机制研究[D]. 泸州:西南医科大学,2024.
- [5] 李艳春.异甘草素通过上调HO-1的表达诱导肾细胞癌发生铁死亡的机制研究[D]. 郑州:郑州大学,2023.
- [6] 黄莎.肝纤维化中铁死亡发生机制与白背叶根干预作用的研究[D]. 广州:南方医科大学,2022.
- [7] 谢贝贝.异甘草素ISL对细胞生物学活性影响的量效关系初探[D]. 厦门:厦门大学,2022.
- [8] 李琦.异甘草素通过调控铁死亡抑制矽肺纤维化的机制研究[D]. 十堰:湖北医药学院,2021.
- [9] 李晓燕,宋彩露,吴松,等.异甘草素通过靶向IRF5介导的色氨酸代谢途径抑制乳腺癌进展[J]. 华夏医学,2025,38(06):16-24.
- [10] 樊翠萍,尚鑫,刘旭洋,等. γ -环糊精金属有机骨架负载异甘草素复合物的制备及其抗炎活性研究[J/OL]. 中华中医药学刊,1-12[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250609.1519.017>.
- [11] 王思颖,姜禹辰,宋健,等.芍药内酯苷介导Nrf2/GPX4信号轴调控肝细胞铁死亡的作用机制[J/OL]. 北华大学学报(自然科学版),1-5[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/22.1316.N.20260318.1645.007>.
- [12] 刁贝贝,夏梦鸽,曹琳果,等.中医药调控铁死亡防治宫颈癌及癌前病变的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报,1-16[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/21.1543.R.20260317.1907.014>.
- [13] 杨愉环,覃月秋.铁死亡在急性胰腺炎中的研究进

- 展 [J/OL]. 右江医学, 1-5[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/45.1126.R.20260313.1132.002>.
- [14] 武有萍, 李秀珍, 龙明智. 铜稳态与铜死亡在心血管疾病中的研究进展 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2026, 46(03): 466-474.
- [15] 陆晨曦, 靳雅惠, 刘园, 等. 小陷胸汤激活 GAS6/AXL 抑制内皮细胞铁死亡改善动脉粥样硬化 [J/OL]. 药学学报, 1-16[2026-03-19].<https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2025-1142>.
- [16] 段超慧, 梁茹, 陈晓冉, 等. 基于生物信息学和实验验证探究叉分蓼总黄酮调控铁死亡治疗帕金森病的作用机制 [J/OL]. 中国药理学与毒理学杂志, 1-13[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/11.1155.R.20260309.1424.002>.
- [17] 王仪, 陈哲, 李新, 等. 线粒体氧化膜裂解死亡——连接饮食干预和先天免疫激活的新型细胞死亡途径 [J/OL]. 生物化学与生物物理进展, 1-7[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/11.2161.Q.20260309.1438.002>.
- [18] 崔著虹, 侯江涛, 王春丽, 等. 黄连素通过抑制肠上皮细胞焦亡缓解溃疡性结肠炎及其作用机制 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2026, 34(03): 190-197.
- [19] 崔著虹, 侯江涛, 王春丽, 等. 黄连素通过抑制肠上皮细胞焦亡缓解溃疡性结肠炎及其作用机制 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2026, 34(03): 190-197.
- [20] 冀建斌, 屈凡凡, 周仪, 等. 青赤散通过 NLRP3/IL-1 β 通路调控相关炎症因子干预溃疡性结肠炎小鼠免疫炎症的研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2026, 34(03): 206-211.
- [21] 余依倩, 曹晖, 吴东升, 等. 芍药汤通过 HIF-1 α 通路干预巨噬细胞糖代谢重编程及极化治疗小鼠溃疡性结肠炎的作用与机制 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-9[2026-03-19].<https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20260541>
- [22] 谢天阳, 卢灿省, 彭辉, 等. 中药保留灌肠联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的网状 meta 分析 [J/OL]. 重庆医学, 1-24[2026-03-19].<https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20260302.1317.022>.