综述

靶向 PRDX1 的抗肿瘤天然产物研究进展

庞艳婷[1]，孙青奘[1*]，张卫东[1,2]

（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203；
2. 海军军医大学药学院，上海 200433）

摘要：活性氧（ROS）是机体氧化还原的代谢产物。过量的 ROS 会导致 DNA、蛋白质和脂质等氧化损伤，进而加剧肿瘤细胞的遗传不稳定性，促进肿瘤的发生和发展。过氧化物还原酶 1（PRDX1）作为过氧化物酶家族的重要成员，在维持细胞内 ROS 平衡方面起着关键作用，可有效保护细胞免受 ROS 的损害。同时，PRDX1 在多种恶性肿瘤中扮演分子伴侣的角色，表现出促进或抑制肿瘤的双重作用。近年来，多种靶向 PRDX1 的药物在体内外表现出显著的抗肿瘤效果，显示 PRDX1 是治疗恶性肿瘤的潜在靶点。文章综述了近年来 PRDX1 作为肿瘤治疗靶点的机制研究，并总结了已报道的靶向 PRDX1 的抗肿瘤天然产物研究进展。

关键词：活性氧；过氧化物还原酶 1；抗肿瘤治疗；靶向治疗；天然产物；研究进展

中图分类号：R966；R979.1^{+}9；R931.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2025）09-1109-09

引用：庞艳婷，孙青奘，张卫东．靶向 PRDX1 的抗肿瘤天然产物研究进展［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(9)：1109-1117．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.001

Advances in Natural Products Targeting PRDX1 for Antitumor Therapy

PANG Yanting[1], SUN Qingyan[1*], ZHANG Weidong[1,2]

(*1. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. College of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433*)

ABSTRACT: Reactive oxygen species (ROS) are byproducts of cellular redox metabolism. Excessive ROS can lead to oxidative damage of DNA, proteins and lipids, thereby exacerbating the genetic instability of cancer cells and promoting tumor initiation and progression. Peroxiredoxin 1 (PRDX1), a key member of the peroxidase family, plays a pivotal role in maintaining intracellular ROS balance, effectively protecting cells from ROS-induced damage. Simultaneously, PRDX1 acts as a molecular chaperone in various malignancies, exhibiting dual roles in either promoting or inhibiting tumor growth. In recent years, numerous PRDX1-targeting candidate drugs have demonstrated significant antitumor effects both *in vitro* and *in vivo*, confirming PRDX1 as a potential target for cancer therapy. This review summarizes recent advances in understanding the mechanisms of PRDX1 as a tumor treatment target, as well as the development of antitumor natural products targeting PRDX1.

Key Words: reactive oxygen species; peroxiredoxin 1; antitumor therapy; targeting therapy; natural product; research progress

活性氧（reactive oxygen species，ROS）是细胞氧化还原代谢过程中产生的高活性化学物质，包括自由基（·O_2^-、·OH、ROO·）和非自由基（H_2O_2、O_2、O_3、HOCl）。细胞膜、线粒体、内质网和过氧化物

收稿日期：2025-05-09

作者简介：庞艳婷，硕士，专业方向：生药学相关研究。

通信作者：孙青奘，博士，研究员，从事基于活性天然产物的全合成、结构修饰、成药性优化及创新药物发现。

酶体是内源性ROS的主要来源。ROS化学性质活泼、半衰期短，适量的ROS在细胞信号转导、增殖和分化中发挥重要作用，但过量的ROS会导致DNA、蛋白质和脂质的氧化损伤，进而加剧肿瘤细胞的遗传不稳定性，促进肿瘤的发生和发展[1—2]。

为了应对过量ROS的破坏作用，细胞发展出复杂的抗氧化防御系统来维持氧化还原稳态。多种酶促和非酶促抗氧化剂分布在不同的细胞区室中，以维持氧化还原平衡。过氧化物还原酶（peroxiredoxins，PRDXs）属于过氧化物酶蛋白家族[1]，参与清除细胞内过量的ROS。作为细胞中丰富的抗氧化酶之一，PRDX1在多种肿瘤中过表达，且与肿瘤复发和预后不良密切相关。研究[3—5]显示，PRDX1的过表达使得肿瘤细胞免受ROS诱导的氧化应激损伤，促进恶性转化，并增强肿瘤对化疗和放疗的抵抗。因此，靶向抑制PRDX1是破坏肿瘤细胞氧化还原稳态进而杀伤肿瘤的有效策略之一。本文综述了近年来以PRDX1为肿瘤治疗靶点的机制研究，并总结了已报道的靶向PRDX1的抗肿瘤天然药物研究进展，以期为新颖天然产物来源PRDX1抑制剂的研究和开发提供参考。

1　PRDX1概述

PRDXs是维持机体ROS水平的关键过氧化物酶，重要性超过过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶[6—7]。哺乳动物中存在6种PRDXs，具有共同的硫氧还蛋白折叠结构骨架和高度保守的Cys残基，参与调控细胞的生长和分化、免疫反应、代谢和ROS平衡等生理过程[8—9]。根据参与氧化还原反应的Cys残基，PRDXs一般分为3种亚型：典型的2-Cys（PRDX1 ～ PRDX4）、非典型的2-Cys（PRDX5）和1- Cys（PRDX6）。其中，PRDX1在哺乳动物的细胞核、细胞质、线粒体和过氧化物酶体中广泛分布；其N末端的Cys52残基可提供巯基，通过结合和还原过氧化物形成Cys亚磺酸（Cys—SOH），再与另一PRDX1分子C端Cys173的巯基反应，形成分子间二硫化物（Cys—S—S—Cys），然后被硫氧还蛋白还原酶还原，维持ROS平衡[2]。PRDX1的酶活性受翻译后修饰调控，其中以磷酸化修饰最为重要。Src家族激酶对其Tyr194的磷酸化，或周期蛋白依赖性激酶对其Thr90的磷酸化，会导致PRDX1的酶解能力急剧下降[10—11]。PRDX1在还原或超氧化状态下会形成十聚体等形态，以增加过氧化物的结合位点[2,8]。在细胞核内，PRDX1低聚物可通过直接结合p53蛋白、c-Myc蛋白、核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）和雄激素受体（androgen receptor，AR）等转录因子来调控细胞死亡，从而改变其生物活性。在细胞质中，PRDX1以二聚体的形式调控依赖于ROS的信号通路，影响细胞的生长、分化、增殖和凋亡。此外，PRDX1可转移至细胞核，减少DNA损伤诱导的核ROS（主要是非自由基形式的H_2O_2），并通过调控天冬氨酸的可用性，保障从头合成核苷酸所需的天冬氨酸供应，修复DNA损伤[2,9]。

2　PRDX1作为肿瘤治疗靶点的相关机制

临床数据[10—11]显示，PRDX1在多种人实体瘤（如表1所示）中过表达，且表达水平与肿瘤细胞的增殖、分化、转移、复发，以及对放疗和化疗的敏感性密切相关。PRDX1的高表达增强了肿瘤细胞在氧化应激及细胞侵袭下的存活能力，促进了恶性转化。因此，PRDX1可作为肿瘤诊断和预后评估的分子生物标志物。同时，也有研究[2]表明，PRDX1在肿瘤中具有双重功能，可作为肿瘤的促进因子，也可能作为肿瘤抑制因子，具体作用主要取决于恶性肿瘤的类型和发展阶段。这种双重性使得PRDX1在肿瘤生物学中的作用较为复杂且研究价值较高。

作为分子伴侣，PRDX1在细胞周期和细胞凋亡调控中可通过与参与翻译后修饰（如泛素化）的酶产生相互作用，调控目标蛋白质的活性[12—14]。在H_2O_2的刺激下，PRDX1往往会形成寡聚体，并与神经前体细胞表达发育下调的蛋白8（neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 8，NEDD8）结合酶泛素缀合酶E2 F（ubiquitin conjugating enzyme E2 F，UBE2F）和分子支架蛋白CUL5结合，促进CUL5的去乙酰化和UBE2F-CUL5介导的肿瘤细胞凋亡因子佛波醇-12-十四酸酯-13-乙酸酯诱导蛋白1（phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1，

表 1 PRDX1 在肿瘤中的双重作用机制

Tab.1 Dual Mechanisms of PRDX1 in Cancers

肿瘤类型	PRDX1 表达	作用机制	对肿瘤细胞作用
非小细胞肺癌	升高	促进集落的形成	促进
肝细胞癌	升高	促进细胞增殖，激活线粒体分裂	促进
三阴性乳腺癌	升高	促进抗失巢凋亡	促进
前列腺癌	升高	增强 AR 的反式激活，促进细胞增殖和迁移	促进
头颈部鳞状细胞癌	升高	促进细胞的增殖、转移和上皮 - 间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）	促进
食道癌	升高	PRDX1 的敲低减少肿瘤形成，初级纤毛形成恢复	促进
胰腺癌	升高	—	促进
成胶质细胞瘤	升高	肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性降低	促进
口腔鳞状细胞癌	升高或降低	抑制 EMT、细胞侵袭和迁移	抑制
卵巢癌	升高	抑制细胞的增殖、侵袭和转移	抑制
甲状腺癌	降低	PRDX1 敲低可加速蛋白酶体抑制剂诱导的细胞死亡	促进
鼻咽癌	降低	PRDX1 敲低后促进细胞增殖、侵袭和 EMT	抑制

又称 NOXA 蛋白）的降解[15]。在胶质瘤细胞中，PRDX1 与白细胞介素 1 受体相关激酶 1（interleukin-1 receptor-associated kinase 1，IRAK1）结合，阻止其在 E3 泛素连接酶 HECTD3（homologous to the E6-associated protein carboxyl terminus domain containing 3）的介导下泛素化和降解，从而抑制自噬，促进肿瘤细胞的存活[16]。相反，PRDX1 的减少会导致胰腺导管腺肿瘤细胞中氧化 DNA 损伤的累积，并使细胞周期停滞在 G2/M 期[17]。

EMT 是肿瘤侵袭和转移过程中的关键环节，HA 等[18]研究表明，PRDX1 过表达可增强生长转化因子 -β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）诱导的肿瘤细胞 EMT 和细胞迁移。在头颈部鳞状细胞癌中，长链非编码 RNA LINC00460 与 PRDX1 相互作用，可促进 PRDX1 核转位。进入细胞核后，PRDX1 通过与特定基因启动子结合，直接促进 EMT 相关基因（包括 *Zeb1*、*Zeb2* 和 *Vim*）的转录，从而驱动 EMT 进程。此外，PRDX1 还可增强 LINC00460 的转录，形成正反馈回路[19]。

PRDX1 在多种恶性肿瘤中均可促进肿瘤血管生成。例如，在肝细胞癌中，PRDX1 的组织表达水平与血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）呈显著正相关，表明 PRDX1 参与了 VEGF 介导的肝细胞癌血管生成[20]。PRDX1 可通过增强 NF-κB 与缺氧诱导因子 -1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）启动子的相互作用来增强 HIF-1 的活性，上调前列腺癌中 VEGF 的表达和促进血管生成[21]。此外，PRDX1 还可调节肿瘤微环境中的免疫细胞功能，进而影响肿瘤进展。PRDX1 是溶酶体相关膜蛋白 2a（lysosomal associated membrane protein 2a，LAMP2a）调控的巨噬细胞促致瘤性激活的底物，而巨噬细胞促致瘤性的激活是促进肿瘤生长的一个积极因素[22]。

另外，PRDX1 在生物体内兼具肿瘤抑制功能。通常是通过消除过量 H_2O_2 和其他有害物质来抑制异常细胞，发挥肿瘤抑制功能。该作用具有细胞类型特异性，与多种信号通路相关。研究[23]表明，PRDX1 能降低原癌基因 *Myc* 的转录活性和磷酸酶及张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）/AKT 信号通路的活性。PRDX1 还能通过与泛素连接酶 TRAF6 的 RING 指结构域结合，抑制 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）诱导的 NF-κB 激活，从而抑制乳腺肿瘤细胞和肝肿瘤细胞的自噬活性[24]，显著削弱肿瘤细胞的迁移和侵袭。此外，PRDX1 可结合并抑制 c-Jun 氨基端蛋白激酶（c-Jun N-terminal protein kinase，JNK），阻止成纤维细胞向肿瘤成纤维细胞转化[25]。

3 靶向 PRDX1 的抗肿瘤天然药物

3.1 雷公藤红素（celastrol）

雷公藤红素是从传统中药材雷公藤中分离得到的具有广谱抗肿瘤活性的五环三萜类化合物，通过显著升高肿瘤细胞内的 ROS 水平，上调 *p53* 下游基

因表达，从而诱导细胞周期阻滞、细胞凋亡和细胞自噬[26]。XU 等[5]利用靶标富集排序工具 OTTER 进行结合试验，证实 PRDX1 是雷公藤红素在结直肠癌中调节 ROS 的关键靶点。晶体结构显示，每个 PRDX1 蛋白二聚体，能够结合两分子的雷公藤红素，每个雷公藤红素都与二聚体中一个单体的催化位点 Cys173 共价结合。并且，这两分子雷公藤红素能与邻近的 PRDX1 蛋白二聚体形成非共价的氢键，产生疏水相互作用，阻止 PRDX1 同源二聚体形成十聚体，从而有效抑制其抗氧化活性。同时，这种独特的结合方式使得雷公藤红素对 PRDX1 具有较高的选择性。

然而，雷公藤红素的低水溶性、低口服生物利用度和肾毒性限制了临床应用。有研究[5]通过在 C-20 位进行胍基取代获得了雷公藤红素脲类衍生物 19-048，在降低肾毒性的同时提高了对 PRDX1 的亲和力和选择性。LI 等[27]进一步优化其脲基侧链结构。构效关系研究表明，侧链环化（如雷公藤红素衍生物 15，结构如表 2 所示）可显著抑制 PRDX1 的活性，增强抗肿瘤效果，且对 PRDX1 选择性更高，体内安全性优于雷公藤红素；而增加侧链羟基数目，或者末端修饰为酰胺或羧酸时，会降低衍生物抑制 PRDX1 活性的能力。此外，在 C-29 位引入吡唑类似物可显示出良好的抗胃癌活性[28]。

BAI 等[29]利用拼合原理将可促进 ROS 生成的天然产物川芎嗪与雷公藤红素 C-20 位的羧基相连，同时对 C-3 位的羟基进行酯化修饰得到了衍生物 7e。该衍生物能显著提高细胞内的 ROS 水平，抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移，并诱导其凋亡。体外研究结果显示，衍生物 7e 对 PRDX1 活性的抑制作用（IC_{50}=0.164 μmol/L）显著优于雷公藤红素（IC_{50}=1.622 μmol/L），对多种肿瘤细胞株［如人非小细胞肺癌细胞（A549 细胞）、人肺腺癌细胞（LTEP-a-2 细胞）、人肺癌细胞（H1975 细胞）、人乳腺癌细胞（MDA-MB-231 细胞）和人肝癌细胞（SK-Hep-1 细胞）等］表现出强效抑制作用。小鼠体内试验结果显示，衍生物 7e 不仅表现出显著的抗肿瘤作用，且毒性低于雷公藤红素。上述结果均表明，衍生物 7e 是新型的 PRDX1 抑制剂和强效的 ROS 生成促进剂，具有开发为抗肿瘤药的潜力。

3.2 腺花素（adenanthin）

腺花素是从腺花香茶菜中分离得到的二萜类化合物。LIU 等[30]研究表明，腺花素结构中的活性官能团 α,β- 不饱和酮作为迈克尔受体，可与 PRDX1 和 PRDX2 共价结合，形成复合物，抑制 PRDX 二硫化物的循环，导致 PRDX1 和 PRDX2 以无活性的氧化二聚体形式累积，引起细胞内 H_2O_2 升高，激活胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2，ERK1/2），增加 CCAAT/ 增强子结合蛋白 β（CCAAT/enhancer binding protein β，C/EBPβ）的转录，从而促进腺花素诱导的分化作用。因此，腺花素能诱导急性早幼粒白血病（acute promyelocytic leukemia，APL）样细胞的分化，抑制对全反式维 A 酸敏感或抵抗的 APL 小鼠体内肿瘤的生长，并延长荷瘤小鼠的生存期。相较于 PRDX2，腺花素与 PRDX1 的亲和力更强。尽管腺花素对 PRDX 蛋白具有选择性，但提取和合成难度限制了其在恶性肿瘤治疗中的应用，后续需开发高效的合成方法，同时探索在其他高表达 PRDX1 肿瘤中的应用。

3.3 Ainsliadimer A

Ainsliadimer A 是从菊科植物大头兔儿风（*Ainsliaea macrocephala*）中分离得到的一种愈创木内酯倍半萜二聚体，具有抗肿瘤和抗炎活性。文献[7]通过多组学策略揭示，ainsliadimer A 可与 PRDX1 的 Cys173 和 PRDX2 的 Cys172 结合，抑制酶活性，造成结直肠肿瘤细胞中 ROS 的累积，进而引起线粒体氧化应激损伤，并抑制线粒体呼吸和 ATP 的生成，最终抑制结直肠肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡。此外，ainsliadimer A 在小鼠皮下肿瘤和肿瘤类器官模型中均表现出显著的抑制肿瘤生长的作用，且无明显不良反应和毒性，具有较宽的治疗窗。上述研究说明，ainsliadimer A 具有双重靶向和多效性抗肿瘤的优势，且毒性较低，适合进一步开发用于结直肠癌的治疗。未来需在更多动物模型中验证其抗肿瘤效果，评估药代动力学性质和安全性，推动其向临床转化。

3.4 Parvifoline AA

自然杀伤细胞（natural killer cell，NK 细胞）通过表面的 NK 细胞组 2 成员 D（natural-killer group 2 member D，NKG2D）配体与肿瘤细胞表面的配体产生相互作用，发挥抑制恶性肿瘤细胞的作用。ZHU 等[31]研究结果显示，贝壳杉烷型二萜类天然产物 parvifoline AA 可通过共价结合 PRDX1/2 的保守半胱氨酸位点而抑制其活性，继而激活 ROS/ERK 信号通路，显著上调肝肿瘤细胞表面 NKG2D 配体的表达，从而增强 NK 细胞对肝肿瘤细胞［人肝癌细胞（SMMC-7721、Huh7 和 HepG2 等细胞株）］的识别和清除能力。由于正常肝细胞中的 ROS 水平相对较低且 PRDX1/2 的表达量较低，parvifoline AA 的影响有限，因而用于肿瘤治疗时安全性较好。上述研究表明，PRDX1/2 是一种应用潜力巨大的肿瘤免疫治疗靶点，而 parvifoline AA 作为 NK 细胞肿瘤免疫的增敏剂，具有开发价值。

3.5 粉蝶菌素 A

ZHOU 等[32]从链霉菌中分离出的粉蝶菌素 A（piericidin A）及其糖苷（glucopiericidin A），对人肾细胞腺癌细胞（ACHN 细胞）显示出显著的抑制活性（IC_{50} 值分别为 0.40 和 0.21 μmol/L）。此外，它们可上调 ACHN 细胞内的 PRDX1 mRNA 和蛋白水平，降低细胞内 ROS 水平，从而诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖；同时，可在肾细胞癌异种移植裸鼠模型中增加 PRDX1 的表达，发挥抗肿瘤作用。它们还能直接与 PRDX1 蛋白相互作用，增加其核转位，抑制肾细胞癌通路中关键基因的激活。相对于粉蝶菌素 A 糖苷，粉蝶菌素 A 在细胞核中上调 PRDX1 蛋白表达的作用更强，与蛋白的亲和力也更高，但二者在体内的抗肿瘤作用相当，提示二者在体内代谢后可能产生相同的活性物质[32]。粉蝶菌素 A 靶向 PRDX1 的新作用机制可能会改善现有靶向药物治疗恶性肿瘤的局限性，为开发有效的抗肾细胞癌药物提供新的思路和先导化合物。

3.6 薯蓣皂素（diosgenin）

薯蓣皂素是广泛存在于薯蓣科、石竹科、百合科等药用植物中的甾体皂苷，具有抗炎、抗肿瘤、降血糖、降血脂、降尿酸等多种功效。赵潇等[33]研究显示，薯蓣皂素可降低胰腺肿瘤细胞（MiaPaCa-2 细胞）中 PRDX1 的表达，诱导细胞内 ROS 水平显著升高，继而剂量依赖性地抑制 MiaPaCa-2 细胞的增殖，并促进其凋亡。加入 *N*- 乙酰半胱氨酸或过表达 PRDX1，均能显著抑制薯蓣皂素引起的 MiaPaCa-2 细胞内 ROS 水平升高和细胞凋亡。然而，未来仍需研究薯蓣皂素下调细胞内 PRDX1 表达的具体机制，并在动物模型上验证其抗肿瘤疗效。此外，薯蓣皂素的结构较复杂，可通过化学修饰简化其结构，并提高选择性和生物利用度。

3.7 富伦菌素 B（frenolicin B）

富伦菌素 B 是一种吡喃并萘醌类天然产物，具有显著的抗肿瘤、抗菌和抗虫活性。YE 等[34]研究显示富伦菌素 B 是 PRDX1 和谷氧还蛋白 3（glutaredoxin 3，GRX3）的共价抑制剂，并通过基于质谱的蛋白质组分析证明其可选择性地与 PRDX1 的 Cys83/Cys173 位点和 GRX3 的 Cys159/Cys261 位点共价结合。富伦菌素 B 可靶向抑制 PRDX1 和 GRX3，提高细胞内 H_2O_2 水平，在体内外均可抑制肿瘤细胞生长，而这些作用是通过激活过氧化物酶体结合的结节性硬化症复合物来抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）C1/ 真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1（eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein，4E-BP1）信号轴而实现的。过表达 PRDX1、GRX3 和 4E-BP1 均可显著或完全消除富伦菌素 B 诱导的细胞凋亡和增殖抑制。

3.8 Pochonin D

FENG 等[35]从植物内生真菌 *Ilyonectria* sp. 中分离出 24 个间环酸内酯类天然产物，并通过基于活性的蛋白质谱（activity-based protein profiling，ABPP）靶点鉴定技术揭示其中的 pochonin D 可靶向 PRDX1 的 Cys173 位点，结合后抑制酶活性，干预铜死亡，从而发挥抑制三阴性乳腺癌细胞活性的作用。该研究表明，PRDX1 不仅是有开发前景的、与铜死亡相关的生物标志物，也是三阴性乳腺癌的治疗靶点；而 pochonin D 作为新型铜离子载体，能

通过靶向 PRDX1 诱导三阴性乳腺肿瘤细胞发生铜中毒。

3.9 小结

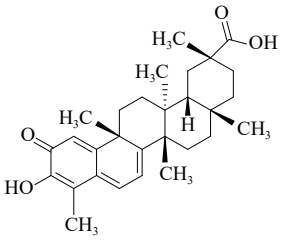
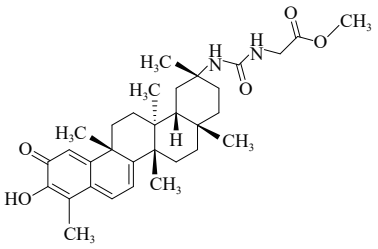
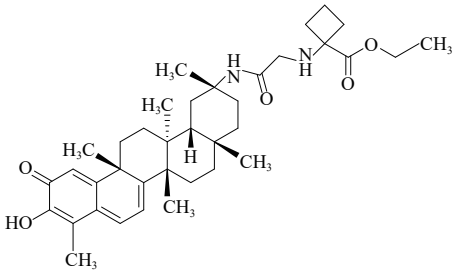
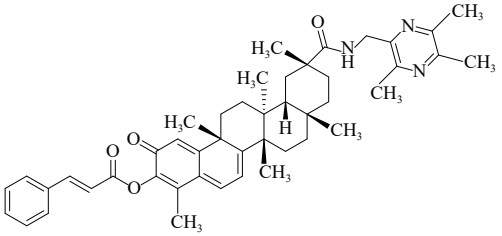
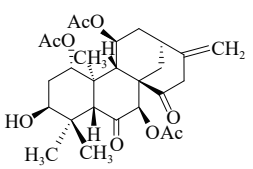
表 2 汇总了作用于 PRDX1 的抗肿瘤天然产物的相关研究实例。雷公藤红素等天然小分子抑制剂的发现及其作用机制的阐明，不仅为基于 PRDX1 的靶向药物研发提供了结构新颖的先导化合物，也为多种实体瘤的治疗提供了新策略，有望进一步丰富并完善现有靶向治疗药物的选择队列。然而，这些天然产物来源的抑制剂普遍存在 PRDX1 选择性低、酶解效力有限、分子结构复杂等问题，且从植物中提取或化学合成的难度较大，严重制约了药物开发和临床应用。

4 总结与展望

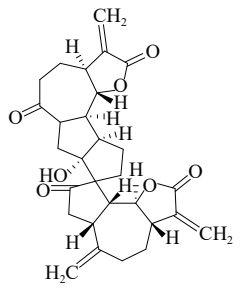
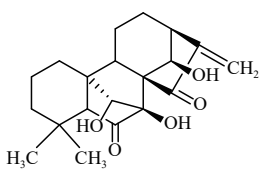
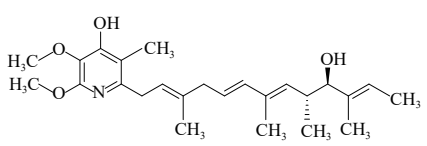
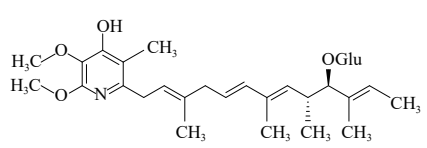
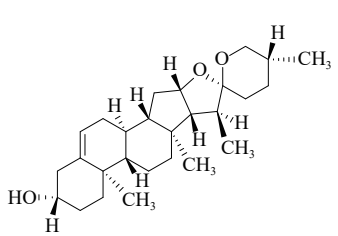
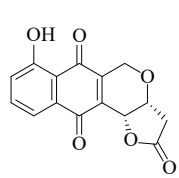
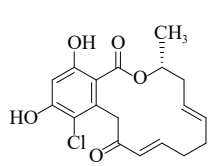
靶向抑制 PRDX1 是破坏肿瘤细胞氧化还原稳态进而杀伤肿瘤的有效策略之一。目前已报道的

表 2 靶向 PRDX1 的抗肿瘤天然化合物

Tab.2 PRDX1-targeting Antitumor Natural Compounds

天然产物	结构式	对 PRDX1 的影响	参考文献
雷公藤红素		抑制 PRDX1，升高 ROS 水平，上调 *p53* 下游基因表达	［5］
雷公藤红素衍生物 19-048		抑制 PRDX1，升高 ROS 水平	［5］
雷公藤红素衍生物 15		抑制 PRDX1，升高 ROS 水平	［27］
雷公藤红素衍生物 7e		抑制 PRDX1，升高 ROS 水平	［29］
腺花素		与 PRDX1 形成共价复合物，抑制 PRDX 二硫化物的循环，升高 ROS 水平	［30］

（续表 2）

天然产物	结构式	对 PRDX1 的影响	参考文献
ainsliadimer A		直接靶向 PRDX1 的 Cys173 位点，并抑制其酶活性	［7］
parvifoline AA		通过共价结合 PRDX1 的保守半胱氨酸位点并抑制其活性，激活 ROS/ERK 信号通路	［31］
粉蝶菌素 A		上调 PRDX1 蛋白表达，降低细胞内的 ROS 水平	［32］
glucopiericidin A		上调 PRDX1 蛋白的表达，降低细胞内的 ROS 水平	［32］
薯蓣皂素		抑制 PRDX1 表达，升高 ROS 水平	［33］
富伦菌素 B		同时抑制 PRDX1 和 GRX3 的活性	［34］
pochonin D		与 PRDX1 的 Cys173 位点结合，抑制其酶活性，干预铜死亡	［35］

PRDXs 抑制剂大多缺乏亚型选择性。由于 PRDX2～PRDX6 具有较高的同源性且参与多种正常生理过程，因此开发高选择性的 PRDX1 抑制剂非常有必要且具有挑战性。天然产物是创新药物研发中先导化合物的重要来源，已报道的结构独特的天然产物为未来高选择性 PRDX1 抑制剂的开发提供了值得深入探讨的线索。现有抑制剂主要通过对 PRDXs 及其他分子共有的 Cys 残基进行共价修饰发挥作用，这不利于特异性抑制 PRDX1 实现抗肿瘤治疗的目的。在后续分子设计中，可考虑避开 Cys 残基的作用位点，转而利用不同别构位点的结构差异来实现选择性抑制。

此外，PRDX1 的双重作用要求研究者评估不同肿瘤治疗中抗 PRDX1 疗法的有效性。因此，未来的研究需明确 PRDX1 与不同肿瘤的确切联系，并探索 PRDX1 抑制剂与 ROS 诱导剂联合应用的效果，以提高临床治疗效果。

参考文献：

[1] QIU T, AZIZI S A, PANI S, *et al*. Dynamic PRDX S-acylation modulates ROS stress and signaling [J]. *Cell Chem Biol*, 2025, **32**(3): 511-519.e5.

[2] GUAN X, RUAN Y Y, CHE X X, *et al*. Dual role of PRDX1 in redox-regulation and tumorigenesis: past and future [J]. *Free Radical Bio Med*, 2024, **210**: 120-129.

[3] ZHOU H, LI L F, CHEN J, *et al*. Expression and prognostic value of PRDX family in colon adenocarcinoma by integrating comprehensive analysis and *in vitro* and *in vivo* validation [J]. *Front Oncol*, 2023, **13**: 1136738.

[4] SPÍNOLA-LASSO E, MONTERO J C, JIMÉNEZ-MONZÓN R, *et al*. Chemical- proteomics identify peroxiredoxin-1 as an actionable target in triple-negative breast cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, **19**(6): 1731-1747.

[5] XU H, ZHAO H F, DING C Y, *et al*. Celastrol suppresses colorectal cancer via covalent targeting peroxiredoxin 1 [J]. *Signal Transduct Targeted Ther*, 2023, **8**(1): 51.

[6] BOLDUC J, KORUZA K, LUO T, *et al*. Peroxiredoxins wear many hats: factors that fashion their peroxide sensing personalities [J]. *Redox Biol*, 2021, **42**: 101959.

[7] LV C, HUANG Y, WANG Q, *et al*. Ainsliadimer A induces ROS-mediated apoptosis in colorectal cancer cells via directly targeting peroxiredoxin 1 and 2 [J]. *Cell Chem Biol*, 2023, **30**(3): 295-307.

[8] ATTARAN S, SKOKO J J, HOPKINS B L, *et al*. Peroxiredoxin-1 Tyr194 phosphorylation regulates LOX-dependent extracellular matrix remodelling in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, **125**(8): 1146-1157.

[9] MORETTON A, KOURTIS S, ZAPATER A G, *et al*. A metabolic map of the DNA damage response identifies PRDX1 in the control of nuclear ROS scavenging and aspartate availability [J]. *Mol Syst Biol*, 2023, **19**(7): e11267.

[10] LIAO W W, DU J P, LI L, *et al*. CircZNF215 promotes tumor growth and metastasis through inactivation of the PTEN/AKT pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, **42**(1): 125.

[11] SONG C S, XIONG G, YANG S L, *et al*. PRDX1 stimulates non-small-cell lung carcinoma to proliferate via the Wnt/β-catenin signaling [J]. *Panminerva Med*, 2023, **65**(1): 37-42.

[12] SKOKO J J, CAO J X, GABORIAU D, *et al*. Redox regulation of RAD51 Cys319 and homologous recombination by peroxiredoxin 1 [J]. *Redox Biol*, 2022, **56**: 102443.

[13] ZHOU J, LI X Y, LIU Y J, *et al*. Full-coverage regulations of autophagy by ROS: from induction to maturation [J]. *Autophagy*, 2022, **18**(6): 1240-1255.

[14] ZHANG T, LI L L, MO X T, *et al*. Matairesinol blunts adverse cardiac remodeling and heart failure induced by pressure overload by regulating Prdx1 and PI3K/AKT/FOXO1 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2024, **135**: 156054.

[15] XU S F, MA Y L, TONG Q C, *et al*. Cullin-5 neddylation-mediated NOXA degradation is enhanced by PRDX1 oligomers in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(3): 265.

[16] LI J, SUN Y C, ZHAO X, *et al*. Radiation induces IRAK1 expression to promote radioresistance by suppressing autophagic cell death via decreasing the ubiquitination of PRDX1 in glioma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(4): 259.

[17] DAHOU H, MINATI M-A, JACQUEMIN P, *et al*. Genetic inactivation of peroxiredoxin-Ⅰ impairs the growth of human pancreatic cancer cells [J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, **10**(4): 570.

[18] HA B, KIM E K, KIM J H, *et al*. Human peroxiredoxin 1 modulates TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition through its peroxidase activity [J]. *Biochem Bioph Res*

Commun, 2012, **421**(1): 33-37.

[19] JIANG Y Y, CAO W, WU K, *et al*. LncRNA LINC00460 promotes EMT in head and neck squamous cell carcinoma by facilitating peroxiredoxin-1 into the nucleus [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, **38**(1): 365.

[20] SUN Q K, ZHU J Y, WANG W, *et al*. Diagnostic and prognostic significance of peroxiredoxin 1 expression in human hepatocellular carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2014, **31**(1): 786.

[21] RIDDELL J R, MAIER P, SASS S N, *et al*. Peroxiredoxin 1 stimulates endothelial cell expression of VEGF via TLR4 dependent activation of HIF-1α [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(11): e50394.

[22] WANG R B, LIU Y T, LIU L, *et al*. Tumor cells induce LAMP2a expression in tumor-associated macrophage for cancer progression [J]. *EBioMedicine*, 2019, **40**: 118-134.

[23] CAO J X, SCHULTE J, KNIGHT A, *et al*. PRDX1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity [J]. *EMBO J*, 2009, **28**(10): 1505-1517.

[24] MIN Y, KIM M J, LEE S, *et al*. Inhibition of TRAF6 ubiquitin-ligase activity by PRDX1 leads to inhibition of NFKB activation and autophagy activation [J]. *Autophagy*, 2018, **14**(8): 1347-1358.

[25] JEZIERSKA-DRUTEL A, ATTARAN S, HOPKINS B L, *et al*. The peroxidase PRDX1 inhibits the activated phenotype in mammary fibroblasts through regulating c-Jun N-terminal kinases [J]. *Bmc Cancer*, 2019, **19**(1): 812.

[26] SHI J F, LI J X, XU Z Y, *et al*. Celastrol: a review of useful strategies overcoming its limitation in anticancer application [J]. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 558741.

[27] LI Y, ZHU Y Y, SHANG F F, *et al*. Discovery of urea derivatives of celastrol as selective peroxiredoxin 1 inhibitors against colorectal cancer cells [J]. *J Med Chem*, 2024, **67**(9): 7176-7196.

[28] LEI Z C, LI N, YU N R, *et al*. Design and synthesis of novel celastrol derivatives as potential anticancer agents against gastric cancer cells [J]. *J Nat Prod*, 2022, **85**(5): 1282-1293.

[29] BAI Y, LIANG C, ZHOU J W, *et al*. Development of novel celastrol-ligustrazine hybrids as potent peroxiredoxin 1 inhibitors against lung cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, **259**: 115656.

[30] LIU C X, YIN Q Q, ZHOU H C, *et al*. Adenanthin targets peroxiredoxin Ⅰ and Ⅱ to induce differentiation of leukemic cells [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, **8**(5): 486-493.

[31] ZHU H, WANG B, KONG L, *et al*. Parvifoline AA promotes susceptibility of hepatocarcinoma to natural killer cell-mediated cytolysis by targeting peroxiredoxin [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, **26**(8): 1122-1132.e6.

[32] ZHOU X F, LIANG Z, LI K L, *et al*. Exploring the natural piericidins as anti-renal cell carcinoma agents targeting peroxiredoxin 1 [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(15): 7058-7069.

[33] 赵 潇, 任 贺, 高 松, 等. 薯蓣皂苷对胰腺癌MiaPaCa-2细胞凋亡的影响及机制 [J]. 中华肿瘤杂志, 2014, **36**(1): 5-10.

[34] YE Q, ZHANG Y N, CAO Y N, *et al*. Frenolicin B targets peroxiredoxin 1 and glutaredoxin 3 to trigger ROS/4E-BP1-mediated antitumor effects [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, **26**(3): 366-377.e12.

[35] FENG L, WU T Z, GUO X R, *et al*. Discovery of natural resorcylic acid lactones as novel potent copper ionophores covalently targeting PRDX1 to induce cuproptosis for triple-negative breast cancer therapy [J]. *ACS Central Science*, 2025, **11**(2): 357-370.