DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.020

雷公藤多苷通过TFEB-溶酶体途径诱导骨肉瘤细胞铁死亡的调控机制

官博雅[1,2],葛振华[1,2],张金红[2],陈青[2],徐亮[1],冯鑫[2]
(1. 天津医科大学药学院,天津 300074;2. 天津市天津医院药学部,天津 300211)

摘要:目的 研究雷公藤多苷(TG)通过转录因子EB(TFEB)-溶酶体途径对骨肉瘤细胞铁死亡的调控作用。方法 培养骨肉瘤U2OS细胞,将其分为对照组、不同浓度TG组(10、20、40、80、160、320 μmol/L TG)、对照(NC)组(转染NC siRNA)、NC+TG组(转染NC siRNA联合160 μmol/L TG)、si-TFEB+TG组(转染TFEB siRNA联合160 μmol/L TG)。CCK-8法检测细胞增殖活力,荧光显微镜检测溶酶体探针LysoTracker的荧光强度,酶标仪检测Fe^{2+}及活性氧(ROS)水平,Western blot检测总蛋白及核蛋白中TFEB的表达水平以及溶酶体相关蛋白[溶酶体相关膜蛋白1(LAMP1)、溶酶体相关膜蛋白2(LAMP2)、组织蛋白酶B(CTSB)、组织蛋白酶D(CTSD)]、铁死亡相关蛋白[谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、溶质载体家族成员SLC7A11(SLC7A11)]的表达水平。结果 不同浓度TG组的存活率均低于对照组($P<0.05$)且雷公藤多苷浓度越高、存活率越低;低、中、高浓度TG(40、80、160 μmol/L)组的LysoTracker荧光强度及总蛋白中LAMP1、LAMP2、GPX4、SLC7A11的表达水平均低于对照组,Fe^{2+}、ROS水平及核蛋白中TFEB的表达水平、总蛋白中CTSB及CTSD的表达水平高于对照组($P<0.05$);si-TFEB质粒TG组的存活率、LysoTracker荧光强度及总蛋白中LAMP1、LAMP2、GPX4、SLC7A11的表达水平均高于NC+TG组,Fe^{2+}、ROS水平及核蛋白中TFEB的表达水平、总蛋白中CTSB及CTSD的表达水平低于NC+TG组($P<0.05$)。结论 雷公藤多苷通过促进TFEB入核的方式影响溶酶体功能,进而促进骨肉瘤细胞发生铁死亡。

关键词:骨肉瘤;雷公藤多苷;铁死亡;溶酶体;转录因子EB
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0090-06

Mechanism of Tripterygium Glycosides-Induced Ferroptosis in Osteosarcoma Cells via TFEB-Lysosome Pathway

GUAN Boya[1,2],GE Zhenhua[1,2],ZHANG Jinhong[2],CHEN Qing[2],XU Liang[1],FENG Xin[2]
(1. School of Pharmacy,Tianjin Medical University,Tianjin 300074,China;
2. Department of Pharmacy,Tianjin Hospital,Tianjin 300211,China)

Abstract:*Objective* To study the regulatory effect of tripterygium glycosides(TG) on ferroptosis of osteosarcoma cells via transcription factor EB(TFEB)-lysosome pathway. *Method* Osteosarcoma U2OS cells were cultured and divided into control group,TG groups with different concentrations(10,20,40,80,160,320 μmol/L),negative control(NC) group(transfected with NC siRNA),and NC+TG group(transfected with NC siRNA combined with 160 μmol/L TG),si-TFEB+TG(transfected with TFEB siRNA combined with 160 μmol/L TG). Cell proliferation activity was detected by CCK-8 assay,lysosome probe LysoTracker activity was detected by flow cytometry,Fe^{2+} and reactive oxygen species(ROS) levels were detected by enzymolysis assay. Western blot analysis was performed to detect the expression levels of TFEB in total protein and nuclear protein and the expression levels of lysosome related proteins(LAMP1,LAMP2,CTSB,CTSD) and ferroptosis related proteins(GPX4,SLC7A11) in total protein. *Results* The survival rate of TG groups with different concentrations was lower than that of the control group($P<0.05$),and the higher the concentration of TG,the lower the survival rate. The LysoTracker activity and the expression levels of LAMP1,LAMP2,GPX4 and SLC7A11 in total protein of low,medium and high concentration TG groups(40,80,160 μmol/L) were lower than those in the control group,the expression levels of Fe^{2+},ROS and TFEB in nuclear protein,the expressions of CTSB and CTSD in total protein were higher than those in the control group($P<0.05$). The survival rate,LysoTracker activity and the expression levels of LAMP1,LAMP2,GPX4 and SLC7A11 in total protein of si-TFEB+TG group were higher than those

基金项目:国家自然科学基金项目(81402889);天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研项目(2023176)
作者简介:官博雅(1988-),女,天津人,主管药师,硕士,研究方向:抗肿瘤药物的作用机制及疗效评价。
通讯作者:徐亮(1982-),男,内蒙古兴安盟乌兰浩特人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:药物分析。E-mail:xuliang@tmu.edu.cn。
冯鑫(1972-),女,天津人,主任药师,硕士,研究方向:临床药学,药物经济学,药事管理学。E-mail:fx_yutong@126.com。

in the NC + TG group, the expression levels of Fe^{2+}, ROS and TFEB in nuclear protein, the expression of CTSB and CTSD in total protein were lower than those in the NC + TG group ($P < 0.05$). *Conclusion* TG affects lysosomal function by promating TFEB nuclear translocation, and then promotes ferroptosis in osteosarcoma cells.

Keywords: osteosarcoma; tripterygium glycosides; ferroptosis; lysosome; transcription factor EB

骨肉瘤是临床上常见的恶性骨肿瘤之一，具有恶性程度高、易复发及转移、预后差的特点。目前，骨肉瘤的治疗通常采用术前化疗－外科手术－术后化疗的综合治疗模式，但效果并不理想，患者的总生存率无明显提高[1]。因此，寻找新的骨肉瘤治疗药物和手段具有迫切临床需求。雷公藤为卫矛科雷公藤属木质藤本植物，其活性成分雷公藤甲素、雷公藤红素对骨肉瘤细胞增殖、迁移、侵袭具有抑制作用[2-4]，提示雷公藤中的活性成分可能具有潜在的骨肉瘤治疗价值。

铁死亡是新发现的一种以细胞内游离铁和脂质过氧化物积累为特征的细胞死亡方式，诱导铁死亡能够抑制骨肉瘤细胞生长、逆转骨肉瘤细胞耐药[5-6]。细胞内溶酶体的功能和质量影响铁的存储、输入、输出过程以及脂质的过氧化过程，进而对铁死亡进行调控。转录因子EB（TFEB）从细胞质向细胞核转运并调控与溶酶体结构和功能密切相关的靶基因转录是溶酶体质量和功能的重要调控形式之一，研究资料显示，促进TFEB转位进入细胞核能够激活肝癌细胞、胶质瘤细胞铁死亡并抑制细胞增殖，进而提示TFEB－溶酶体途径具有抗癌作用[7-8]。雷公藤多苷（TG）是从雷公藤植物根中提取的总苷，包括二萜内酯、生物碱、三萜等活性成分，具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤等作用。研究资料显示，TG抑制卵巢癌细胞增殖、逆转卵巢癌细胞化疗耐药的作用与激活铁死亡相关[9]，但TG在骨肉瘤中对铁死亡的影响及机制尚不清楚。因此，本研究将通过细胞实验观察TG通过TFEB－溶酶体途径对骨肉瘤细胞铁死亡的调控作用，以期认识TG以铁死亡为靶点在骨肉瘤中的治疗价值及分子机制。本研究已通过伦理委员会审查（伦理编号：2023医伦理195）。

1 材料与方法

1.1 材料

骨肉瘤U2OS细胞株购买于武汉普诺赛生命科技有限公司，阴性对照（NC）siRNA、TFEB siRNA购买于生工生物工程（上海）股份有限公司，LysoTracker Red（溶酶体红色荧光探针）、活性氧（ROS）检测试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司，细胞二价铁（Fe^{2+}）比色法测试盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，TFEB、溶酶体相关膜蛋白1（LAMP1）、溶酶体相关膜蛋白2（LAMP2）、组织蛋白酶B（CTSB）、组织蛋白酶D（CTSD）、谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）、溶质载体家族成员SLC7A11（SLC7A11）一抗购自美国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞分组培养及处理 U2OS细胞进行常规培养和传代。将U2OS细胞接种在培养板内进行分组，不加任何药物进行培养的细胞作为对照组，不同浓度TG组加入TG进行培养（浓度分别为10、20、40、80、160、320 μmol/L），NC组转染NC siRNA、NC＋TG组转染NC siRNA联合160 μmol/L TG处理、si－TFEB＋TG组转染TFEB siRNA联合160 μmol/L TG处理。每组均连续处理48 h。

1.2.2 CCK－8实验检测细胞增殖活力及计算TG半数抑制浓度（IC_{50}） 将分组处理的U2OS细胞密度调节至1.5×10^4个/mL，按照0.2 mL/孔接种在96孔培养板内，培养48 h后每孔加入10 μL CCK－8试剂，继续培养2 h并将培养板放入酶标仪，检测450 nm波长的吸光值（A），计算细胞存活率＝A实验组/A对照组×100%。根据对照组和不同浓度TG组的细胞存活率计算TG的IC_{50}。

1.2.3 荧光显微镜检测溶酶体探针LysoTracker的荧光强度 各分组处理的U2OS细胞弃去培养基，加入预先配置好的LysoTracker Red工作液，室温孵育30 min；去除Lyso－Tracker Red染色工作液，用DAPI溶液室温染色5 min。最后在荧光显微镜下观察，拍照记录并检测LysoTracker的荧光强度。

1.2.4 酶标仪检测Fe^{2+}及ROS水平 各分组处理的U2OS细胞弃去培养基，分别采用Fe^{2+}比色法测试盒、ROS检测试剂盒进行实验，检测标准品与待测细胞的吸光值，绘制标准品浓度－吸光值的标准曲线，得到方程后计算待测细胞中测Fe^{2+}及ROS的水平。

1.2.5 Western blot检测蛋白表达水平 各分组处理的U2OS细胞弃去培养基，加入裂解液提取细胞蛋白并检测蛋白浓度，根据检测结果，将30 μg蛋白用于Western blot实验，按步骤完成电泳、电转膜、封闭、孵育一抗和二抗，一抗稀释比例如下：TFEB一抗（1∶500）、LAMP1一抗（1∶800）、LAMP2一抗（1∶600）、CTSB一抗（1∶1000）、CTSD一抗（1∶1000）、GPX4一抗（1∶800）、SLC7A11一抗（1∶800）、β－actin一抗（1∶5000）。最后，加入增强型化学发光试剂，在成像系统内进行蛋白发光、得到蛋白条带及灰度值，以β－actin为内参，计算TFEB、LAMP1、LAMP2、CTSB、CTSD、GPX4、SLC7A11的蛋白表达水平。

另取细胞中提取得到的蛋白样本，进行核质分离，用核蛋白进行Western blot实验，以Lamin B1为内参检测核蛋白中TFEB的蛋白表达水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据的统计学处理，多组件比较采用ANOVA单因素分析，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

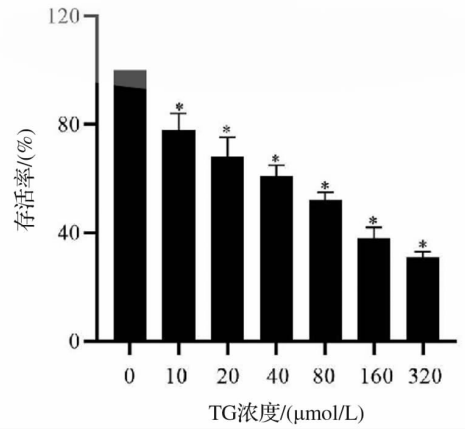
2 结果

2.1 不同浓度TG对骨肉瘤U2OS细胞存活率的影响及药物的IC_{50}

不同浓度TG组U2OS细胞的存活率均低于对照组。计算TG抑制U2OS细胞增殖的IC_{50}为80.62 μmol/L。根据IC_{50}设置低浓度TG组（40 μmol/L）、中浓度TG组（80 μmol/L）、高浓度TG组（160 μmol/L）作用U2OS细胞48 h进行后续实验。见图1。

2.2 不同浓度TG对骨肉瘤U2OS细胞溶酶体稳定性的影响

低、中、高浓度TG组U2OS细胞的LysoTracker水平均低于对照组（$P < 0.05$）；且随TG浓度升高，U2OS细胞的LysoTracker水平逐渐降低（$P < 0.05$）。见插页Ⅳ图2。



注：* 与对照组比较，$P<0.05$。

图1 不同浓度TG对骨肉瘤U2OS细胞存活率的影响

2.3 不同浓度TG对骨肉瘤U2OS细胞Fe^{2+}及ROS水平的影响

低、中、高浓度TG组U2OS细胞中Fe^{2+}及ROS水平均高于对照组（$P<0.05$）；TG浓度越高，U2OS细胞Fe^{2+}及ROS水平也越高（$P<0.05$）。见表1。

2.4 不同浓度TG对骨肉瘤U2OS细胞溶酶体相关蛋白及铁死亡相关蛋白表达的影响

低浓度、中浓度、高浓度TG组U2OS细胞中LAMP1、LAMP2、GPX4、SLC7A11的表达水平均低于对照组，CTSB、CTSD的表达水平高于对照组（$P<0.05$）；TG浓度越高，U2OS细胞中LAMP1、LAMP2、GPX4、SLC7A11的表达水平越低，CTSB、CTSD的表达水平越高（$P<0.05$）。见图3。

表1 不同浓度TG对骨肉瘤U2OS细胞Fe^{2+}及ROS水平的影响

组别	n	TG浓度/(μmol/L)	Fe^{2+}/(μmol/L)	ROS/(U/L)
对照组	5	0	1.86±0.22	1.14±0.12
低浓度TG组	5	40	2.56±0.29*	1.62±0.18*
中浓度TG组	5	80	3.32±0.35*#	2.25±0.24*#
高浓度TG组	5	160	3.97±0.41*#&	2.89±0.29*#&

注：* 与对照组比较，$P<0.05$；#与低浓度TG组（40 μmol/L TG）比较，$P<0.05$；& 与中浓度TG组（80 μmol/L TG）比较，$P<0.05$。

2.5 不同浓度TG对骨肉瘤U2OS细胞TFEB表达的影响

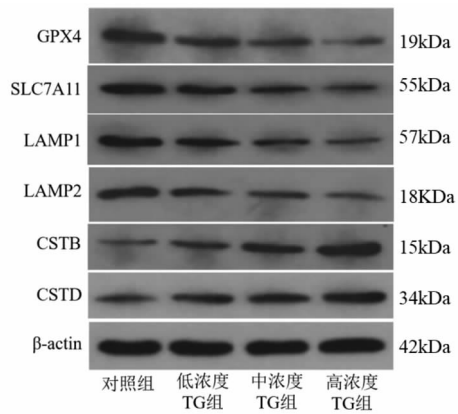
各组U2OS细胞总蛋白中TFEB的表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；低、中、高浓度TG组U2OS细胞核蛋白中TFEB的表达水平均高于对照组（$P<0.05$）；且随TG浓度升高，U2OS细胞核蛋白中TFEB的表达水平也逐渐升高（$P<0.05$）。见图4。

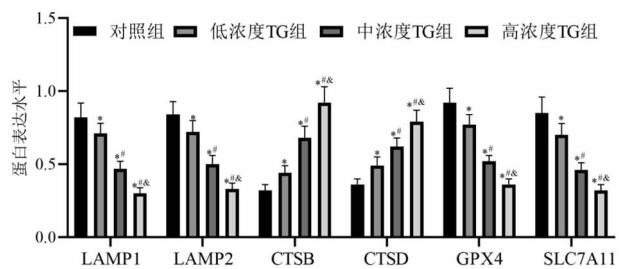
2.6 敲低TFEB对TG调控骨肉瘤U2OS细胞核蛋白中TFEB表达的影响

NC+TG组U2OS细胞总蛋白中TFEB的表达水平与NC组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），核蛋白中TFEB的表达水平高于NC组（$P<0.05$）；si-TFEB+TG组U2OS细胞总蛋白中TFEB的表达水平、核蛋白中TFEB的表达水平低于NC+TG组（$P<0.05$）。见图5。

2.7 敲低TFEB对TG调控骨肉瘤U2OS细胞增殖活力的影响

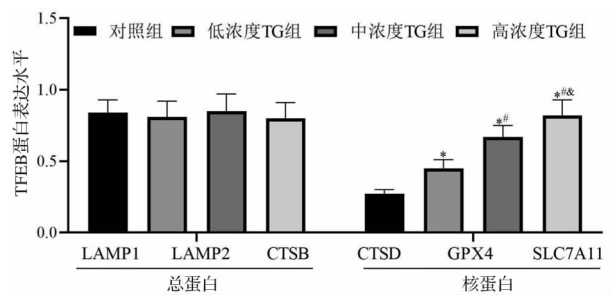
NC+TG组U2OS细胞的存活率低于NC组（$P<0.05$）；si-TFEB+TG组U2OS细胞的存活率高于NC+TG组（$P<0.05$）。见图6。





注：* 与对照组比较，$P<0.05$；#与低浓度TG组（40 μmol/L TG）比较，$P<0.05$；& 与中浓度TG组（80 μmol/L TG）比较，$P<0.05$。

图3 4组细胞中溶酶体相关蛋白及铁死亡相关蛋白表达的比较



注：* 与对照组比较，$P<0.05$；#与低浓度TG组（40 μmol/L TG）比较，$P<0.05$；& 与中浓度TG组（80 μmol/L TG）比较，$P<0.05$。

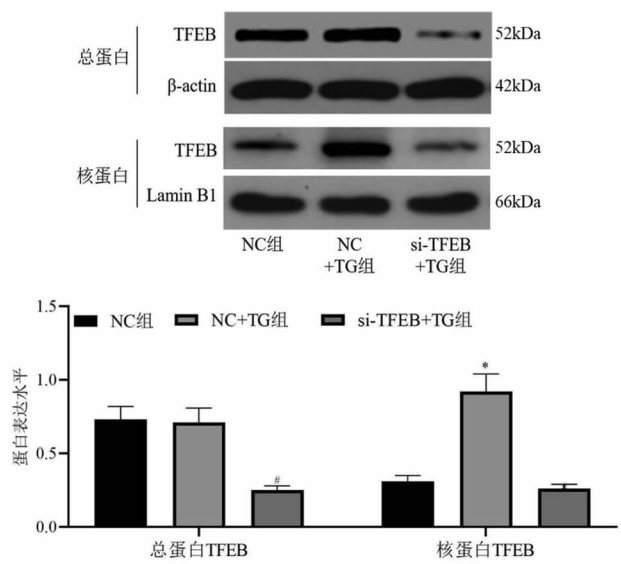
图4 4组细胞总蛋白和核蛋白中TFEB表达的比较

2.8 敲低TFEB对TG调控骨肉瘤U2OS细胞溶酶体稳定性的影响

NC+TG组U2OS细胞的LysoTracker水平低于NC组（$P<0.05$）；si-TFEB+TG组U2OS细胞的LysoTracker水平高于NC+TG组（$P<0.05$）。见插页Ⅳ图7。

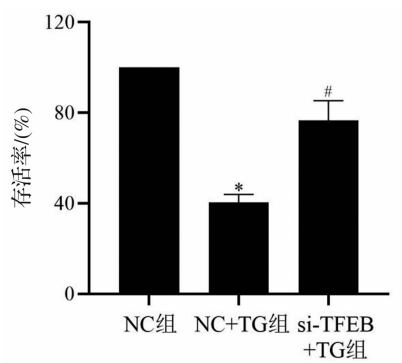
2.9 敲低TFEB对TG调控骨肉瘤U2OS细胞溶酶体相关蛋白及铁死亡相关蛋白表达的影响

NC+TG组U2OS细胞中LAMP1、LAMP2、GPX4、SLC7A11的表达水平低于NC组，CTSB、CTSD的表达水平高于NC组（$P<0.05$）；si-TFEB+TG组U2OS细胞中LAMP1、LAMP2、GPX4、SLC7A11的表达水平高于NC+TG组，CTSB、CTSD的表达水平低于NC+TG组（$P<0.05$）。见图8。



注：* 与 NC 组比较，$P<0.05$；# 与 NC + TG 组比较，$P<0.05$。

图 5 3 组细胞总蛋白和核蛋白中 TFEB 表达的比较



注：* 与 NC 组比较，$P<0.05$；# 与 NC + TG 组比较，$P<0.05$。

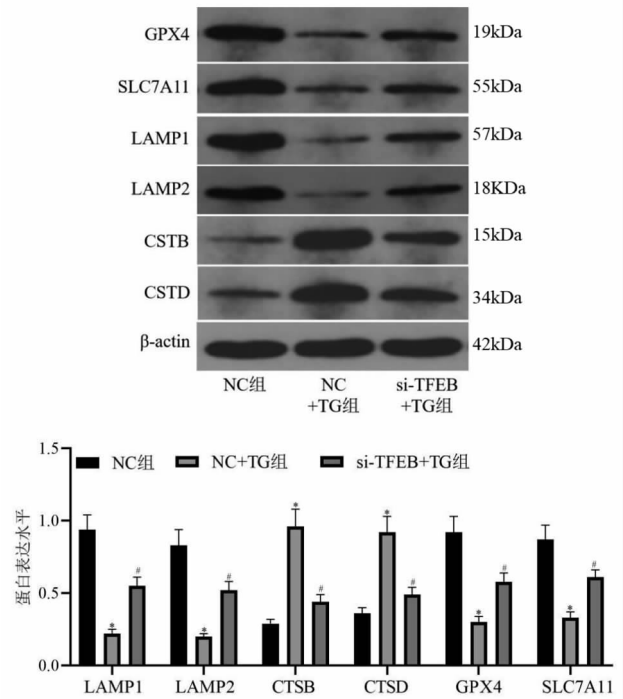
图 6 3 组细胞存活率的比较

3 讨论

雷公藤中的化学成分复杂，主要的活性成分包括生物碱类、二萜类、三萜类等。其中二萜类雷公藤甲素、三萜类雷公藤红素的相关生物学研究证实两种雷公藤活性成分具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等作用[10-13]。TG 是从雷公藤提取精制得到的总苷，内含多种雷公藤活性成分，TG 在临床上用于自身免疫疾病的治疗且具有积极疗效[14-15]，但 TG 抗肿瘤治疗的相关研究仍停留在基础研究阶段、尚未能在临床上用于抗肿瘤治疗。

雷公藤的活性成分雷公藤甲素、雷公藤红素均对骨肉瘤细胞的增殖及血管新生具有抑制作用、对铁死亡及凋亡具有促进作用[2-4]，提示雷公藤能够在骨肉瘤中发挥抗肿瘤作用。本研究将 TG 用于骨肉瘤细胞的干预，旨在初步认识 TG 在骨肉瘤治疗中的潜在价值。国内两项研究显示：20 ~ 160 μmol/L TG 对结直肠癌细胞、肺腺癌细胞的增殖、迁移、血管新生具有抑制作用[16-17]。本研究中，10、20、40、80、160、320 μmol/L 6 种浓度 TG 均使骨肉瘤细胞的存活率下降，进一步计算 TG 抑制骨肉瘤细胞生长的 IC_{50} 约 80 μmol/L。根据 IC_{50} 设置低、中、高浓度 TG 用于骨肉瘤细胞干预，进而观察 TG 在骨肉瘤中发挥抗肿瘤作用的分子机制。

铁死亡作为一种新型细胞死亡方式，其在恶性肿瘤治疗中



注：* 与 NC 组比较，$P<0.05$；# 与 NC + TG 组比较，$P<0.05$。

图 8 3 组细胞溶酶体相关蛋白及铁死亡相关蛋白表达的比较

的价值受到越来越多关注，多种中药活性成分通过激活铁死亡的方式抑制癌细胞增殖、迁移、侵袭[18-23]。铁死亡过程与细胞凋亡、焦亡及自噬等传统细胞死亡方式不同，其引起细胞死亡与细胞内异常聚积的 Fe^{2+} 通过芬顿反应产生 ROS、引起脂质过氧化有关。GPX4 是一种能够清除过氧化脂质的抗氧化酶，SLC7A11 是一种参与细胞内谷胱甘肽合成的载体蛋白；当 GPX4、SLC7A11 表达下降时，细胞内谷胱甘肽合成减少、过氧化脂质无法清除，进而促进铁死亡的发生。卵巢癌相关的研究显示：TG 在卵巢癌细胞中的抗癌作用与激活铁死亡相关[9]。本研究对 TG 调控骨肉瘤细胞铁死亡的作用进行分析，结果显示：不同浓度 TG 使骨肉瘤细胞中 ROS、Fe^{2+} 水平以及 GPX4、SLC7A11 表达下降，符合铁死亡激活的生物学特点，进而提示 TG 对骨肉瘤细胞的铁死亡具有激活作用。

溶酶体是细胞内参与铁死亡调控的重要细胞器。成熟溶酶体是由从高尔基体上凹陷分离的囊泡相互融合，之后不断接受新合成的水解酶形成初级溶酶体，再通过自噬和内吞作用获得细胞内和细胞外的待降解产物而形成。在此过程中，大量 Fe^{2+} 聚集于溶酶体腔内，当氧化应激刺激、化疗药物刺激等使溶酶体膜稳定性下降时，Fe^{2+} 大量进入细胞质并促进 ROS 生成、激活细胞铁死亡[24-25]。LAMP1、LAMP2 是定位于溶酶体膜的标志蛋白，两者表达下降会影响溶酶体功能及膜稳定性，进而使 CTSB、CTSD 释放进入细胞质。本研究对 TG 调控骨肉瘤细胞溶酶体的作用进行分析，结果显示：不同浓度 TG 使骨肉瘤细胞的 LysoTracker 水平降低、即溶酶体膜稳定性下降，同时使 LAMP1、LAMP2 表达降低以及 CTSB、CTSD 表达增加。以上结果符合溶酶体功能障碍、膜稳定性下降的生物学特点，进而提示 TG 影响骨肉瘤细胞的溶酶体功能及膜稳定性。

TFEB 是调控溶酶体稳态以及铁死亡的重要转录因子。当细胞遭受饥饿、氧化应激、线粒体损伤、化疗药物等刺激时，

TFEB会移位进入细胞核并与介导溶酶体新生的基因结合,进而一方面促进溶酶体新生、维持细胞稳态,另一方面也使溶酶体内Fe^{2+}释放增多并促进细胞发生铁死亡。研究资料显示,铁死亡诱导剂FIN56通过促进TFEB入核的方式抑制胶质瘤细胞生长[8],槲皮素通过促进TFEB入核的方式抑制肝癌细胞生长[7,26]。本研究中,不同浓度TG使骨肉瘤细胞核蛋白中TFEB的表达增加,提示TG对骨肉瘤细胞铁死亡及溶酶体的调控作用可能与促进TFEB入核有关。进一步设计敲低TFEB表达的siRNA,在TG处理骨肉瘤细胞的同时转染TFEB siRNA以敲低核蛋白中TFEB的表达,而后对细胞增殖、铁死亡及溶酶体进行检测,结果显示:敲低核蛋白中TFEB表达使TG抑制细胞增殖、促进铁死亡、影响溶酶体功能及膜稳定性的作用减弱。以上结果提示TG对骨肉瘤细胞增殖的抑制作用与调控TFEB-溶酶体途径介导的铁死亡相关。

综上所述,TG对骨肉瘤细胞增殖具有抑制作用,这一抑制作用与其促进TFEB入核、影响溶酶体功能进而促进铁死亡有关。

参考文献

[1] LIAO Y, YI Q, HE J L, et al. Extracellular vesicles in tumorigenesis, metastasis, chemotherapy resistance and intercellular communication in osteosarcoma[J]. Bioengineered, 2023, 14(1): 113-128.

[2] 姜福贵,伍俊峰,杨标,等. 雷公藤甲素通过miR-34b-5p/Notch1轴抑制骨肉瘤U2OS细胞增殖并诱导其铁死亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(6):579-585.

[3] LI X G, LU Q L, XIE W, et al. Anti-tumor effects of triptolide on angiogenesis and cell apoptosis in osteosarcoma cells by inducing autophagy via repressing Wnt/β-Catenin signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(2): 443-449.

[4] ZHENG L Y, FANG S J, HUI J G, et al. Triptonide modulates MAPK signaling pathways and exerts anticancer effects via ER stress-mediated apoptosis induction in human osteosarcoma cells[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 5919-5929.

[5] ZHANG Y, CHEN Y X, MOU H, et al. Synergistic induction of ferroptosis by targeting HERC1-NCOA4 axis to enhance the photodynamic sensitivity of osteosarcoma[J]. Redox Biol, 2024, 76: 103328.

[6] MA Y L, CONG L M, SHEN W X, et al. Ferroptosis defense mechanisms: The future and hope for treating osteosarcoma[J]. Cell Biochem Funct, 2024, 42(4): e4080.

[7] WANG Z X, MA J, LI X Y, et al. Quercetin induces p53-independent cancer cell death through lysosome activation by the transcription factor EB and Reactive Oxygen Species-dependent ferroptosis[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(5): 1133-1148.

[8] ZHANG X, GUO Y L, LI H, et al. FIN56, a novel ferroptosis inducer, triggers lysosomal membrane permeabilization in a TFEB-dependent manner in glioblastoma[J]. J Cancer, 2021, 12(22): 6610-6619.

[9] MA B, ZHONG Y Y, CHEN R Q, et al. Tripterygium glycosides reverse chemotherapy resistance in ovarian cancer by targeting the NRF2/GPX4 signal axis to induce ferroptosis of drug-resistant human epithelial ovarian cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 665: 178-186.

[10] LEE B, PARK Y, LEE Y, et al. Triptolide, a cancer cell proliferation inhibitor, causes zebrafish muscle defects by regulating Notch and STAT3 signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9): 4675.

[11] BAO S W, YI M, XIANG B, et al. Antitumor mechanisms and future clinical applications of the natural product triptolide[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 150.

[12] LONG L, YU J F, JIN J S, et al. Metabolomics based exploration of the mechanism of action of tripterygium glycosides in diabetic kidney disease[J]. Biomed Chromatogr, 2025, 39(5): e70071.

[13] LUO J, QIN Y T, ZHU Y Y, et al. Electroacupuncture improves ovarian function in rats with tripterygium glycoside-induced diminished ovarian reserve by promoting the polarization of M2 macrophages and inhibiting inflammatory responses[J]. Mediators Inflamm, 2025, 2025: 1694470.

[14] YAN X L, SHI J, ZHANG Y Y, et al. Effectiveness and safety of tripterygium wilfordii poly-glycosides on glomerulonephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1339153.

[15] CHEN Y F, WANG L D, LI N N, et al. Tripterygium glycosides for safely controlling disease activity in systemic lupus erythematosus: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1207385.

[16] 牟映运,舒涛. 雷公藤多苷通过调控lncRNA PRR34-AS1对结直肠癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中药材,2023,46(4):994-998.

[17] 马春兰,张宝亮,刘晓明. 雷公藤多苷抑制PI3K/AKT信号通路对肺腺癌细胞迁移和血管形成的影响[J]. 安徽医药,2022,26(2):235-238.

[18] WANG L Y, HUANG H M, LI X X, et al. A review on the research progress of traditional Chinese medicine with anti-cancer effect targeting ferroptosis[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 132.

[19] WEN R J, DONG X, ZHUANG H W, et al. Baicalin induces ferroptosis in osteosarcomas through a novel Nrf2/xCT/GPX4 regulatory axis[J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154881.

[20] GAO Q, YIN X D, ZHANG F, et al. The regulatory effects of traditional Chinese medicine on ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4578381.

[21] LAN D L, HUANG S P, LI J, et al. Ferroptosis in endometriosis: traditional Chinese medicine interventions and mechanistic insights[J]. Am J Chin Med, 2025, 53(2): 385-408.

[22] XU M J, ZHANG D, YAN J. Targeting ferroptosis using Chinese herbal compounds to treat respiratory diseases[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155738.

[23] CAO S Y, WEI Y H, YUE Y H, et al. Targeting ferroptosis unveils a new era for traditional Chinese medicine: a scientific metrology study[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1366852.

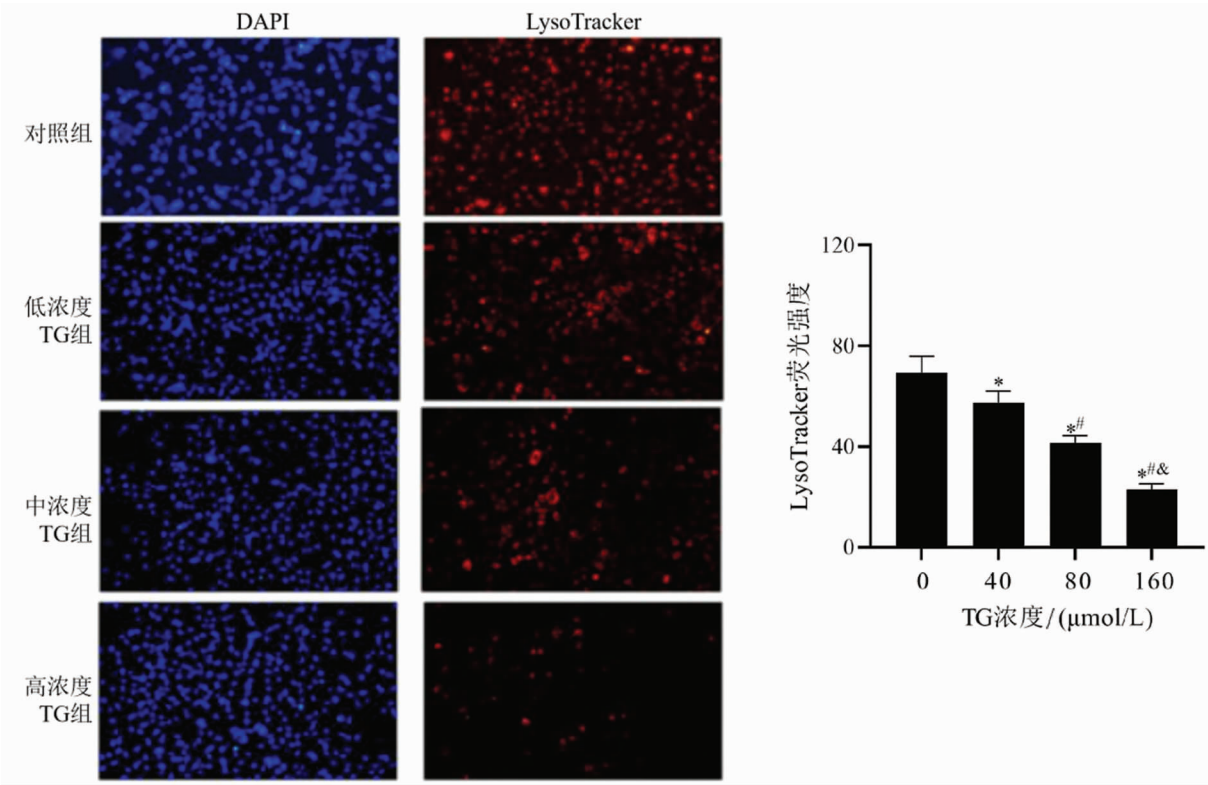
[24] SWANDA R V, JI Q Q, WU X C, et al. Lysosomal cystine governs ferroptosis sensitivity in cancer *via* cysteine stress response[J]. Mol Cell, 2023, 83(18): 3347-3359.

[25] ARMENTA D A, LAQTOM N N, ALCHEMY G, et al. Ferroptosis inhibition by lysosome-dependent catabolism of extracellular protein[J]. Cell Chem Biol, 2022, 29(11): 1588-1600.

[26] AN S B, HU M Y. Quercetin promotes TFEB nuclear translocation and activates lysosomal degradation of ferritin to induce ferroptosis in breast cancer cells[J]. Comput Intell Neurosci, 2022, 2022: 5299218.

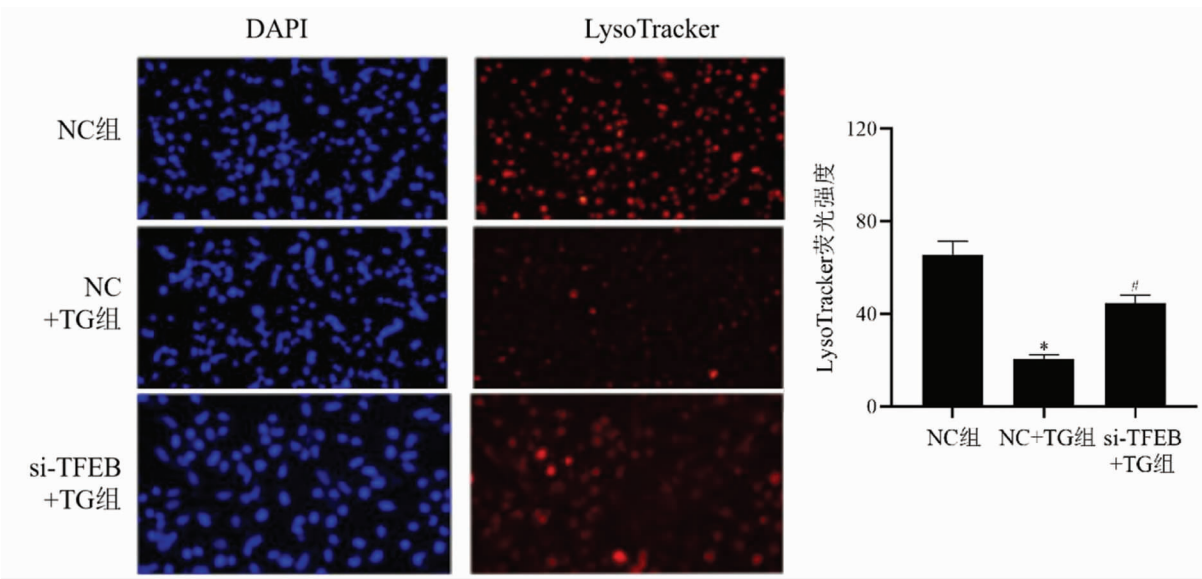
雷公藤多苷通过 TFEB – 溶酶体途径诱导骨肉瘤细胞铁死亡的调控机制

(正文见 90 – 94 页)



注:* 与对照组比较,$P<0.05$;#与低浓度 TG 组(40 μmol/L TG)比较,$P<0.05$;& 与中浓度 TG 组(80 μmol/L TG)比较,$P<0.05$。

图 2 不同浓度 TG 对 U2OS 细胞 LysoTracker 荧光强度的影响



注:* 与 NC 组比较,$P<0.05$;#与 NC + TG 组比较,$P<0.05$。

图 7 3 组细胞 LysoTracker 荧光强度的比较