基于“正邪理论”探讨铁死亡在胃癌进展中的作用*

管留丹[1,2]，韩捷[1]

1. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：胃癌是我国常见的消化道肿瘤之一，其发病过程较为隐匿。正邪理论是中医认识疾病病程、病势的宏观性思维模式，正邪对立及正邪转化决定胃癌进程及结果。铁死亡作为一种特殊的细胞程序化死亡方式，在胃癌的进展中起重要作用。通过靶向诱导胃癌细胞铁死亡，能有效延缓胃癌进展。在胃癌发生发展过程中，铁死亡对胃癌的双向调节作用与中医正邪理论异曲同工。在正邪理论的指导下，结合目前铁死亡的相关实验和理论研究，从正邪交争、相互对立和正邪一体、相互转化两个角度，以扶正固本法及祛邪抑毒、纠邪复正法治疗胃癌，目的在于使铁死亡过程精准靶向胃癌细胞。随着对铁死亡微观机制研究的不断深入，正邪理论有望成为剖析复杂铁死亡调控网络的理论基石。

关键词：胃癌；“正邪理论”；铁死亡
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.04.119
中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2025)04－0740－07

Role of Ferroptosis in Development of Gastric Cancer Based on "Zheng Xie Theory"

GUAN Liudan[1,2], HAN Jie[1]

1. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046

Abstract: Gastric cancer is one of the common digestive tract tumors in China, and its pathogenesis is relatively insidious. The Zheng Xie theory is the macroscopic thinking mode of Chinese medicine to recognize the disease process and situation, and the opposition between Zheng and Xie and the transformation of them determine the process and outcome of gastric cancer. Iron death, as a special way of programmed cell death, plays an important role in the progression of gastric cancer. By targeting and inducing iron death of gastric cancer cells, gastric cancer progression can be effectively delayed. In the process of gastric cancer development, the bi－directional regulation of iron death on gastric cancer is like the theory of Zheng Xie theory in Chinese medicine. Under the guidance of the Zheng Xie theory, combining with the experimental and theoretical research on ferroptosis, from the perspectives of Zheng－Xie competition and mutual antagonism as well as Zheng－Xie integration and mutual transformation, the treatment of gastric cancer with the method of strengthening Zheng to support the root and the method of eliminating evil factors and inhibiting Toxins as well as correcting Xie and restoring Zheng is carried out, aiming at targeting the process of ferroptosis to the gastric cancer cells accurately. With the deepening research on the microscopic mechanism of iron death, the Zheng Xie theory is expected to become the theoretical cornerstone for analyzing the complex iron death regulation network and give full play to the advantages of traditional Chinese medicine, to provide theoretical support for the construction of a new strategy of combining traditional Chinese medicine and western medicine in the prevention and treatment of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; "Zheng Xie theory"; ferroptosis

* **基金项目：**河南省中医药管理局国家中医临床研究基地课题项目(2019JDZX2114)

胃癌(gastric cancer,GC)发病率于全球恶性肿瘤中位列第五,从一项国际人口建模研究来看,预计2023 年全球约 11.4 万例胃癌新发病例,约 79.5 万例胃癌患者死亡病例,我国胃癌的新发病例和死亡病例约占全球的 50%,严重威胁我国人民的生命和健康[1]。目前,手术仍然是治疗非转移性胃癌的首选方法,在胃癌中晚期发生癌细胞转移时,会采用多学科综合治疗的方法如手术、放化疗、靶向和免疫治疗等,但由于该病术后易复发、放化疗不良反应明显,往往预后不良[2]。因此,亟待寻求更加安全有效的治疗方法,降低胃癌发病率,延缓胃癌进展,提高患者的生存率是当前面临的重大难题。

正邪理论根植于中医学经典著作《黄帝内经》。作为中医学核心的病理参照体系,它深刻诠释了疾病的发生、演变及转归过程,为临床辨证施治提供了重要的哲学基石[3]。铁死亡是一种铁依赖性的以氧化损伤为特征的特殊细胞程序性死亡方式。铁死亡作为一种新型且备受关注的细胞死亡模式,与胃癌的关联日益凸显。铁死亡的触发涉及铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等多条通路的异常调控[4]。当前研究表明,联合应用铁死亡诱导剂、特定基因干预手段与传统抗癌药物,能有效触发胃癌细胞铁死亡进程,从而展现出治疗潜力[5-7]。此外,铁死亡生物标志物的应用亦有助于构建胃癌患者免疫风险预测模型,精准评估其预后。将宏观的正邪理论与微观的铁死亡现象相融合,不难发现两者在阐述 GC 进程中正邪力量相互作用的相似之处。铁死亡作为正邪动态转化的微观体现,对 GC 的双重影响恰好呼应了中医正邪交争的观念。本文旨在以正邪理论为宏观指引,微观聚焦铁死亡在 GC 进展中的功能角色,以期深化对 GC 发病机制的认知,为临床诊疗实践注入崭新理念。

1　中医正邪理论阐释

正邪理论作为中医独特的病因病机学说,其源头可追溯至《黄帝内经》,其中首次系统阐述了正邪对立统一的辩证关系[8]。《素问·上古天真论》载:“真气从之,精神内守,病安从来[9]。”书中阐述了正气与邪气的力量盛衰对疾病的发病过程和预后起着决定性作用。人体正气包括机体免疫力、抗邪能力、恢复力等正向作用力,以及人体气血津液等正常的生理功能状态。邪气则包括如外感六淫、内伤七情、湿毒痰瘀等一切破坏人体平衡的内外不利因素,以及机体气血津液等异常功能状态的体现。正气和邪气的关系是辩证统一的,二者势不两立,互相对立,又可以相互转化[10]。《医经秘旨》提到:“要知邪气即吾身中之正气,治则为正气,不治则为邪气[11]。”揭示了正邪之气本质上的一体两面性,强调在恰当治疗干预下,邪气可转化为正气,从而恢复机体健康。因此,扶正祛邪、纠邪复正、以平为期,是正邪理论治疗疾病的核心理念。

2　铁死亡的概念及机制

铁死亡是指铁代谢异常致使活性氧(reactive oxygen species,ROS)过度累积,从而引起脂质过氧化物大量堆积,触发细胞质膜破裂引起的一种新型细胞死亡方式,其在维护细胞内稳态中扮演着独特角色。这一概念自 2012 年起正式步入科研视野[12-13],自此成为全球研究焦点。大量研究已证实,铁死亡与包括肿瘤、帕金森病、神经退行性疾病在内的多种重大疾病的发生发展密切相关[14-15]。铁死亡进程主要与铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等细胞代谢方式的改变有关[16-18]。一般情况下,铁离子辅助参与机体各种生化过程,是细胞生长发育所必需的微量元素[19]。当铁代谢紊乱或铁超载时,过量的 Fe^{2+} 在体内累积,通过芬顿途径增加 ROS 生成,ROS 易与多不饱和脂肪酸中的氢离子发生过氧化反应,促进氧化脂质形成。脂质过氧化后会形成脂质过氧化物,当脂质过氧化物不能被及时清除而大量堆积时,就会损坏细胞结构和功能,破坏膜脂质双分子层通透性,从而诱发细胞铁死亡[20-25]。另外,谷胱甘肽过氧化酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)是参与铁死亡的重要因子。GPX4 可以通过清除脂质过氧化物的有害物质抑制铁死亡[26-27]。在癌前状态下,细胞铁死亡会造成细胞损伤,正常黏膜不断受到攻击,甚至出现异常增殖,患癌风险增加。而在肿瘤环境中,肿瘤细胞内脂质代谢异常、GPX4 抑制等都可以成为诱导肿瘤细胞发生铁死亡的重要一环,从而抑制肿瘤进程[28-29]。

3　铁死亡在胃癌发生发展中的作用

铁死亡对 GC 具有双向调控作用。一方面,当铁代谢紊乱时,过量铁在体内堆积,产生细胞毒性甚至诱导正常细胞发生恶变[30-31]。另一方面,通过调

控铁代谢、脂质代谢，抑制 GPX4，诱导胃癌细胞铁死亡，又可以抑制胃癌细胞生长迁移，起到抗肿瘤作用。铁死亡通过复杂的机制调控 GC 的生长、转移、浸润等进程，其代谢过程包含多种基因靶点，为防治胃癌提供新思路。

3.1　铁代谢与胃癌　在常态下，适量的铁离子能够支持机体细胞进行正常的氧化还原，是促进细胞生长发育的必要元素，且能够防止细胞受到氧化反应损坏[32]。胃癌细胞中的铁代谢异常经过芬顿途径促进脂质过氧化，从而诱发胃癌细胞铁死亡；另一方面，癌细胞中过量的铁通过激活 Wnt 经典通路诱导胃癌细胞转移，促进肿瘤发展[33]。有研究表明，溶质载体家族 7 成员 11（SLC7A11）、GPX4 能够通过和信号传导及转录激活蛋白 3（STAT3）结合而阻碍铁死亡进展，因此，下调 STAT3 表达能够诱导胃癌细胞内 Fe^{2+} 累积，使胃癌细胞内铁代谢异常，促进脂质过氧化进程，导致胃癌细胞氧化损伤[34]。

3.2　脂质代谢与胃癌　脂质代谢在胃癌增殖、转移、浸润等过程中具有重要作用。胃癌细胞为满足无限增殖需求，诱导 PHTF2 通路上调，促使肿瘤微环境中为肿瘤细胞提供能量的脂肪酸增加，使肿瘤细胞生存于低氧环境下，同时缺氧环境又会抑制胃癌细胞铁死亡，共同促进肿瘤细胞生长[35-36]。研究表明，脂肪酸代谢异常参与胃癌细胞铁死亡途径[32]，脂肪酸的异常摄取为肿瘤细胞生长提供能量和营养，这一过程与脂质过氧化关系甚密；另一方面，脂质过氧化会造成细胞内环境失衡而诱发铁死亡。另有研究发现，作为促进芬顿反应底物形成的花生四烯酸脂氧合酶 15（ALOX15）是驱动铁死亡发生的重要物质，而胃癌相关成纤维细胞通过靶向抑制 ALOX15，阻止芬顿通路激活而抑制铁死亡的发生，减少对胃癌细胞的损伤[37]。因此，可以推测胃癌的发生发展与脂代谢异常诱发的铁死亡相关[38-39]。

3.3　GPX4、p53 与胃癌　GPX4 作为目前唯一能够有效清除过氧化脂质毒物的酶，当 GPX4 受到抑制时，过氧化脂质的毒物就不能被其还原反应所代谢，铁死亡被激活[40]。研究显示，当胃癌细胞中 GPX4 的表达水平降低时，可以加快胃癌细胞脂质过氧化进而导致铁死亡；而 Wnt/β－catenin/TCF4 复合通路可以增强 GPX4 的表达，从而抑制铁死亡[41-42]。因此，下调 GPX4 能够促进胃癌细胞铁死亡，降低其增殖、侵袭、转移能力。p53 是一种重要的肿瘤抑制因子，超过半数的肿瘤患者携带了 p53 突变基因（mutp53）[43]。有研究发现，mutp53 能够降低细胞内 ROS 含量而抑制胃癌细胞铁死亡[44]。

4　中医正邪理论与胃癌的关系

中医学根据 GC 具体临床表现，将其归为“胃反”“积聚”“胃脘痛”等范畴。GC 的发病为多种因素相互交错所致，其病机各家见解亦不相同，但均可归责于“正虚”和“邪实”两方面[45]。明末医家李中梓在《医宗必读》中写道：“积之所成，正气不足，而后邪气踞之。”揭示了正邪交争在积聚类疾病发病过程中起决定性作用。《医碥》则记载：“瘕疝积聚之类，（脉）沉实有力可治，虚弱者死。”此处以脉象之变化探查机体正气盈亏，明确指出正气充沛与否对癥瘕积聚类疾病的转归至关重要。清代名医王清任于《医林改错》中指出：“元气既虚，必不能达于血管……血管无气，必停留而瘀。”这一论述阐明了正气亏虚乃积聚发病之内在基础，而气滞血瘀等邪实状态则是积聚形成与发展的关键驱动因素。笔者认为，素体正气虚弱，气血精微失于运化所形成的痰瘀气滞等邪实壅滞体内，故而 GC 产生，其迁延难愈，久来正气愈虚，正不胜邪，气血阴阳失衡而进展恶化。在正邪理论视角下，GC 本质上以正气亏虚为根本，同时伴有气滞、痰浊、血瘀等病理表征。正邪理论与 GC 发生发展密切相关，对指导 GC 的临床治疗具有重要意义。

5　“正邪理论”下铁死亡对胃癌的影响

疾病全程中，正邪双方的较量构成疾病发生发展及转归的核心病机，并决定了疾病最终的预后走向。当正气充沛、邪气衰微时，病情相对较轻，病程短暂，预后往往良好；反之，若正气衰弱、邪气炽盛，则病情严重，病程持久，预后通常较差。遵循正邪理论的疾病观可知，正气亏虚是诱发疾病的内部深层原因，而外邪凶猛是外部诱因，疾病实质上是内外因素交互作用、相互依存的产物，彼此紧密相连，无法孤立看待。在常态下，正气在人体内发挥温和的调养作用，保持生命活动的恒常秩序；面对外界刺激或体内病变时，正气则迅速动员，积极抵抗邪气侵袭。而铁死亡作为机体固有的生理防御机制，本质上归属正气范畴，其具体作用体现在：日常状态下，细胞

通过正常的铁死亡途径进行有序的自我更新，以实现细胞内环境稳定与物质再利用，犹如正气在体内所发挥的温和调养作用；在应激状态下，铁死亡过程增强，加速细胞氧化损伤，长期损伤状态导致胃黏膜变薄，腺体萎缩，形成胃癌前状态。在胃癌环境下，铁死亡既诱导正常细胞死亡，又诱导胃癌细胞死亡，现将其中复杂的正邪关系作如下论述。

5.1　正邪交争，相互对立　正邪交争，相互对立是指正邪双方在机体中始终处于相互斗争的状态。在胃癌发病进程中，当机体正气充盛，邪气尚弱时，正气战胜邪气，胃癌细胞无法生成或者肿瘤侵袭转移能力被抑制，疾病趋愈；若正气羸弱，邪气迅猛，肆虐机体，发为胃癌，甚则肿瘤细胞扩散转移，变为坏病。此处所指正气，借鉴《黄帝内经》中“正气存内，邪不可干”的生理学理念[46]，涵盖了机体免疫力、抗病能力、自我修复力等积极生理效应；而邪气则泛指外来风寒暑湿燥火六淫、内生喜怒忧思悲恐惊七情、湿毒痰瘀等致病因素[47]。郁仁存等[48]认为，肿瘤发生的根本在于正邪交锋时力量对比失衡。《杂病源流犀烛》[49]载：“邪积胸中……皆得与正相搏，邪既胜，正不得而制之，遂结成形而有块。”进一步强调了邪气旺盛、正气衰退乃积聚类疾病发病的根本所在。因此，胃癌的发生也是由于正邪力量对比失衡，邪气占据上风。

在细胞水平上，胃癌细胞的异常增殖和程序性死亡是胃癌发展过程中的主要矛盾。程序性死亡与异常增殖的变化过程即正邪双方力量的消长变化过程。铁死亡是一种特殊的细胞程序性死亡方式，因此贼邪相当于癌细胞无限增殖，正气相当于癌细胞铁死亡。笔者认为，正邪之间的对立互动，恰是宏观正邪理论在细胞层面的具体映射，而正邪理论则是对包括铁死亡等微观对抗现象在内的诸多生物机制的高度概括与理论升华。此时，中医辨证治疗原则应该以祛除邪气为主，针对无限增殖的胃癌细胞法当祛除，通过诱导胃癌细胞铁死亡来抑制其无限扩张。

根据胃癌细胞铁死亡在机体细胞中发生的机制，当细胞内铁代谢出现异常，在机体内累积时，ROS（正气）被激活奋起抗邪，通过攻击细胞膜上的 PUFA 抢夺氢离子，从而与氢离子发生过氧化反应，进入氧化状态（正盛），而 GPX4（邪气）则通过清除脂质氢过氧化物来抑制氧化反应，正邪双方在铁死亡过程中相互交争，对立拮抗。从双方的功能来看，这一过程与正邪双方力量的消长变化有异曲同工之妙。有研究发现，当胃癌细胞中 GPX4 活性降低，ROS 与氢离子的氧化反应则会增强，而在与胃癌相关联的铁死亡研究中，发现胃癌细胞中 GPX4 的表达相较于正常细胞更低，即 GPX4 对 ROS 是邪不胜正，更容易诱发肿瘤细胞铁死亡的发生[37]。因此，基于正邪理论从铁死亡论治胃癌有望成为今后治疗的新方向。

5.2　正邪一体，相互转化　一般而言，正邪交争的对立属性被古往今来各医家广为谈论，然而其辩证统一，可以相互转化的关系也应该被重视，并在临床中加以应用[43]。《黄帝内经》中首次提出正气概念，具体体现在机体的精气神[41]。此时正气是指正常生理状态下精气血津液等在机体的功能表现，邪气指其异常功能状态。在《类经·情志九气》中，张景岳提出：“气之在人，和则为正气，不和则为邪气。”由此可以看出，正气和邪气在不和的状态下可以相互转化[50]。胃癌前炎症状态产生机制为机体正气亏虚，精气血津液等精微物质无以运化，疏于散布，转化为气滞、痰浊、瘀血等邪气蓄积体内，机体的代谢水平减慢，故细胞内半胱氨酸缺乏，谷胱酰胺合成减少，ROS 累积，导致胃正常细胞铁死亡的发生，正常细胞长期氧化损伤造成胃黏膜变薄、腺体萎缩，最终形成 GC[51]。因此，在 GC 发生前及发展早期应以扶正固本为主，维持机体精气血津液等正气的输布条达，防止正气向邪气转化。此外，p53 是典型的机体肿瘤抑制基因，可以帮助细胞基因修复缺陷，减少细胞癌变可能，p53 蛋白的正常生理功能被视为正气的组成部分，但在肿瘤环境中，突变型 p53 被肿瘤细胞所利用，通过降低细胞内的活性氧水平，从而抑制了肿瘤细胞内铁死亡的发生，促进胃癌进展，使得原本维持人体平衡的正气转变为邪气[40]。基于此，胃癌发展的另一原因即正气转化为邪气，邪气久伏，顽固恶化，因此通过纠偏复正，引导邪气向正气转化也是治疗肿瘤的另一种重要方式[43]。

6　中医药调控铁死亡干预胃癌

6.1　扶正固本法抑制胃癌早期形成及进展　扶正固本是指通过培补机体正气，提高对抗肿瘤细胞的免疫能力进而抑制癌毒进展。GC 以正气虚损为基础，正常黏膜细胞发生氧化应激，致使黏膜长期受损

而发病，故在 GC 形成前黏膜损伤阶段及时运用温补类中药，可以有效阻止 GC 发病[52]。研究发现，益气扶正类中药黄芪中的黄芪多糖可以加速人体新陈代谢，降低细胞内有毒铁离子累积对机体产生的伤害[53]。另有研究发现，以扶正为主、祛邪为辅的健脾养正消癥方可以上调 GC 小鼠体内花生四烯酸含量，促使 GC 细胞铁死亡，抑制 GC 进展[54]。因此，捍卫机体正气是预防 GC 产生和进展的重要防线，恪守正虚病机，从培补正气入手，提高机体免疫能力，阻断邪气蓄积的可能性。

6.2　祛邪抑毒、纠邪复正法减缓胃癌中晚期发展

在 GC 中晚期进展过程中，以痰瘀邪毒等致病因素的迅速累积为特征，因此应以祛邪抑毒，纠邪复正，清除肿瘤细胞，遏制瘤块发展为主要目标。麦冬皂苷作用于 *GPX4*、*xCT* 等铁死亡相关基因，通过阻断 GPX4、xCT 途径，增加 ROS 活性，促进氧化反应，此时正邪双方相互拮抗，ROS 对 GPX4 是正气压制邪气，诱导肿瘤细胞铁死亡，胃癌进展被抑制[55]。还有研究表明，荜茇酰胺干预胃癌后，明显降低了铁死亡关键因子 GPX4 在胃癌细胞中的表达水平，ROS 的表达升高，从而抑制了胃癌细胞无限增殖，促进其铁死亡，达到抗肿瘤作用[56]。另外，纠邪复正，将邪气转化为正气也是治疗肿瘤的一种重要指导思想，在胃癌治疗中占据重要地位。丹参酮ⅡA 通过诱导胃癌细胞铁死亡而抑制肿瘤细胞活性，达到抗胃癌作用，其作用机制为丹参酮ⅡA 可以干预胃癌细胞 BGC－823 和 NCI－H87，防止 p53 转变成邪气，通过正向上调 *p53* 基因，促进细胞脂质过氧化，降低胃癌细胞内谷胱甘肽和半胱氨酸含量，促进细胞内 ROS 累积，激活胃癌细胞铁死亡[57]。通过中医药阻止 p53 转化为抑制胃癌细胞铁死亡蛋白的方式，类似于中医治疗中改善肿瘤微环境，促使恶性病气向正气方向转变的理念，这一现象在细胞层面上可视作邪气向正气转化的微观体现。GC 的发病以正虚为本，标实为要，扶正祛邪是正邪理论下胃癌治疗的总纲，正确把握正邪之间的辩证关系，促进机体恢复平衡是胃癌治疗的目的，也是精华所在。

中医诊疗过程中，应始终秉持着固护正气、祛除邪气的原则，旨在恢复机体的阴阳平衡，这也是疾病向愈的内在要求。临床实践中，应当充分考虑患者个体体质差异与疾病特性，灵活运用扶正与祛邪之法，因人、因病施治，做到对症下药。在辨证论治的基础上，结合现代医学的辨病思路，制定针对性的治疗方案，有效消除病因，缓解临床症状，促进机体康复。铁死亡作为一种细胞内程序性调控机制，在 GC 的发展过程中扮演着复杂且至关重要的角色。

7　结语

正邪理论作为中医学洞察疾病演变规律的宏观框架，贯穿于疾病的发生、进展乃至预后的全过程。铁死亡是现代医学从分子层面解析生命现象的关键环节，在调控胃癌进程上具有举足轻重的地位。在正邪理论的指导下，结合目前铁死亡的相关实验和理论研究，从正邪交争、相互对立和正邪一体、相互转化两个角度，提出扶正固本法及祛邪抑毒、纠邪复正法治疗胃癌，目的在于使铁死亡过程精准靶向胃癌细胞。但是，当前对于铁死亡在胃癌演化过程中的整体作用机制尚不清晰，中药对铁死亡的双重调节效应也有待深入探索。鉴于铁死亡在不同胃癌分期可能存在的差异性响应，通过中药干预铁死亡通路以治疗胃癌的具体策略仍显得较为模糊。随着对铁死亡微观机制研究的不断深入，正邪理论有望成为剖析复杂铁死亡调控网络的理论基石，并充分发挥中医药的优势，为构建中西医结合防治胃癌的新策略提供理论支撑，同时为胃癌的现代科学研究注入中医学的独特见解。

参考文献：

[1]曲龙嘉，郑亚迪，罗姿麟，等. 2000—2019 年中国早发型癌症疾病负担及危险因素变化趋势[J]. 实用肿瘤杂志，2024，39(2)：97－103.

[2]宋和平，王婷，李玘蔚，等. 中医药对胃癌患者生活质量的影响研究进展[J]. 中华中医药杂志，2021，36(1)：316－318.

[3]刘又嘉，龙承星，贺璐，等. 中医正邪理论的微生态学思考[J]. 中国微生态学杂志，2017，29(3)：367－369，373.

[4]LI D S，LI Y S. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer[J]. Signal Transduct Target Ther，2020，5：108.

[5]NI H，RUAN G，SUN C，et al. Tanshinone ⅡA inhibits gastric cancer cell stemness through inducing ferroptosis[J]. Environ Toxicol，2022，37(2)：192－200.

[6]ZHANG J，GAO M，NIU Y，et al. Identification of a novel ferroptosis inducer for gastric cancer treatment using drug repurposing strategy[J]. Front Mol Biosci，2022，9：860525.

[7]WANG J，WANG T，ZHANG Y，et al. CPEB1 enhances eras-

tin – induced ferroptosis in gastric cancer cells by suppressing twist1 expression[J]. IUBMB Life, 2021, 73(9): 1180 – 1190.

[8]梁艳,陈子杰,王慧如,等. 论《黄帝内经》治疗和养生中的正邪观[J]. 吉林中医药,2017,37(11):1089 – 1091.

[9]宫锡杭,陈受强.《内经》正邪离合论与中医病邪理论的气化观[J]. 甘肃中医学院学报,1996,13(1):3 – 5.

[10]刘燕,吴耀松,刘俊,等. 从正邪转化探讨肿瘤病机与治疗[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(2):183 – 187.

[11]盛寅. 医经秘旨[M]. 南京:江苏科学技术出版社,1984:44.

[12]CHEN Y, FAN Z, HU S, et al. Ferroptosis: a new strategy for cancer therapy[J]. Front Oncol, 2022, 12: 830561.

[13]CEPELAK I, DODIG S, DODIG D C. Ferroptosis: regulated cell death[J]. Arh Hig Rada Toksikol, 2020, 71(2): 99 – 109.

[14]WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. $CD8^+$ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. Nature, 2019, 569(7755): 270 – 274.

[15]DUAN L, ZHANG Y, YANG Y, et al. Baicalin inhibits ferroptosis in intracerebral hemorrhage[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 629379.

[16]SUN Y T, CHEN P, ZHAI B T, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110108.

[17]TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31: 107 – 125.

[18]LI D S, LI Y S. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5: 108.

[19]LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 88.

[20]VENKATARAMANI V. Iron homeostasis and metabolism: two sides of a coin[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1301: 25 – 40.

[21]GASCHLER M M, STOCKWELL B R. Lipid peroxidation in cell death[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(3): 419 – 425.

[22]PARK E, CHUNG S W. ROS – mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. Cell Death Dis, 2019, 10: 822.

[23]VALKO M, JOMOVA K, RHODES C J, et al. Redox – and non – redox – metal – induced formation of free radicals and their role in human disease[J]. Arch Toxicol, 2016, 90(1): 1 – 37.

[24]YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(34): E4966 – E4975.

[25]LUO L, WANG H, TIAN W, et al. Targeting ferroptosis for cancer therapy: iron metabolism and anticancer immunity[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(11): 5508 – 5525.

[26]BRIDGES RJ, NATALE NR, PATEL SA. System Xc – cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(1): 20 – 34.

[27]FRIEDMANN ANGELI J P, CONRAD M. Selenium and GPX4, a vital symbiosis[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 127: 153 – 159.

[28]XU T, DING W, JI X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 4900 – 4912.

[29]ZHOU B R, LIU J, KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy – dependent cell death[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 66: 89 – 100.

[30]THANAN R, OIKAWA S, YONGVANIT P, et al. Inflammation – induced protein carbonylation contributes to poor prognosis for cholangiocarcinoma[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(8): 1465 – 1472.

[31]YANG Y, WANG Y, GUO L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 55.

[32]乔云凤,解广东,陈希琦,等. 铁死亡的发生机制及其与胃癌关系的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(2):281 – 285.

[33]PHIPPS O, BROOKES M J, AL – HASSI H O. Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer[J]. Nutr Rev, 2021, 79(1): 88 – 97.

[34]HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. Cancer Cell, 2019, 35(6): 830 – 849.

[35]CHI Y, WANG H, WANG F, et al. PHTF2 regulates lipids metabolism in gastric cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(8): 6600 – 6610.

[36]YU W N, LEI Q Y, YANG L, et al. Contradictory roles of lipid metabolism in immune response within the tumor microenvironment[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 187.

[37]ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR – 522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo – resistance in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):

43.
[38]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.
[39]刘畅,柳逸楠,翟二涛. 脂肪酸代谢与胃癌淋巴结转移[J]. 消化肿瘤杂志,2023,15(1):62 – 66.
[40]FORCINA G C,DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. Proteomics,2019,19(18):e1800311.
[41]SUGEZAWA K,MORIMOTO M,YAMAMOTO M,et al. GPX4 regulates tumor cell proliferation via suppressing ferroptosis and exhibits prognostic significance in gastric cancer[J]. Anticancer Res,2022,42(12):5719 – 5729.
[42]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,2022,29:2190 – 2202.
[43]RODENCAL J,KIM N,HE A,et al. Sensitization of cancer cells to ferroptosis coincident with cell cycle arrest[J]. Cell Chemical Biology,2023,29(5):89 – 97.
[44]LIU J,ZHANG C,WANG J,et al. The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway[J]. Int J Mol Sci,2020,21(21):E8387.
[45]吴时礼,徐振晔. 近十年恶性肿瘤中医病因病机进展[J]. 吉林中医药,2020,40(7):976 – 980.
[46]石翎笙,贺娟.《黄帝内经》“正气”概念内涵辨析[J]. 北京中医药大学学报,2020,43(6):469 – 474.
[47]陈腾飞,刘清泉. 浅述中医“正气”理论[J]. 环球中医药,2016,9(11):1332 – 1335.
[48]郁仁存,唐武军. 平衡学说在肿瘤综合治疗中的应用[J]. 癌症进展,2004,2(6):438 – 440.
[49]沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 北京:中国中医药出版社,1994:215.
[50]李黎,周雍明. 朴炳奎治疗恶性肿瘤“和其不和”学术思想探究[J]. 中国中医药图书情报杂志,2018,42(3):67 – 68.
[51]FENG Y,XU J,SHI M,et al. COX7A1 enhances the sensitivity of human NSCLC cells to cystine deprivation – induced ferroptosis via regulating mitochondrial metabolism[J]. Cell Death Dis,2022,13(11):988.
[52]梁欣奕,马佳乐,李慧臻,等. 基于“脾 – 线粒体相关”理论探讨铁死亡与胃癌相关性[J]. 时珍国医国药,2023,26(10):1 – 4.
[53]彭剑岚,朱永苹,林寿宁,等. 黄芪及其活性成分治疗胃癌的作用机制研究进展[J]. 中华中医药刊,2023,41(4):196.
[54]徐婷婷,熊玥,张婷,等. 基于液质联用技术的健脾养正消癥方治疗胃癌小鼠血清代谢组学分析[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(2):237 – 243.
[55]ZHANG L,LI C,ZHANG Y,et al. Ophiopogonin B induces gastric cancer cell death by blocking the GPX4/xCT – dependent ferroptosis pathway[J]. Oncol Lett,2022,23(3):104.
[56]张学松,宋毓飞,康锦钰,等. 荜茇酰胺导致胃癌细胞铁死亡的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1280 – 1283.
[57]GUAN Z H,CHEN J,LI X L,et al. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53 – mediated SLC7A11 down – regulation[J]. Biosci Rep,2020,40(8):BSR20201807.

收稿日期:2024 – 10 – 12
作者简介:管留丹(1998 –),女,河南南阳人,医学硕士,研究方向:中医药防治消化系统疾病研究。
通信作者:韩捷(1974 –),男,河南郑州人,医学博士,主任医师,教授,研究方向:中医药防治消化系统疾病研究。E – mail:han_jie1974@16.com

编辑:孙铮