

• 专题研究: 铁死亡 •

编者的话: 根据当前学术研究热点,本刊近期拟围绕铁死亡、肠道微生态、细胞自噬、代谢组学等内容进行专题出版,多视角、立体化、全方位地报道相关研究成果。本期系“铁死亡”专题,望广大读者、作者予以关注。

## 基于气血津液理论探讨铁死亡与急性放射性食管炎的相关性\*

郇瑞华<sup>1</sup>, 汪欣文<sup>2</sup>, 李欣雨<sup>1</sup>

1. 山西中医药大学, 山西 太原 030024; 2. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

**摘要:** 急性放射性食管炎是放疗引起的一种无菌性炎症。铁死亡作为一种铁依赖的、脂质过氧化产物大量堆积的独特程序性细胞死亡方式,其抑制剂能够发挥抗炎作用,而放疗作为一种外源性诱导剂,能加快铁死亡的进程。适度的铁死亡维持着机体的平衡稳态,而铁死亡过度发生时则会造成机体一系列炎症等不良反应,这与中医的气血津液理论有很重要的联系。气血津液作为构成人体生命活动的基本要素,其运行失常与急性放射性食管炎的发生密切相关,因此,维持机体气血津液的正常运行是防治急性放射性食管炎的重要前提。

**关键词:** 急性放射性食管炎; 铁死亡; 气血津液

**DOI:** 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.03.076

中图分类号: R223.14 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2023)03-0453-07

### Correlation Between Ferroptosis and Acute Radiation-induced Esophagitis from TCM Theory of Qi, Blood and Body Fluid

HUAN Ruihua<sup>1</sup>, WANG Xinwen<sup>2</sup>, LI Xinyu<sup>1</sup>

1. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan Shanxi China 030024; 2. Research Institute of Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan Shanxi China 030012

**Abstract:** Acute radiation esophagitis is a kind of aseptic inflammation caused by radiotherapy. Ferroptosis, being an iron-dependent unique programmed cell death mode with a large accumulation of lipid peroxidation products, its inhibitor can play an anti-inflammatory role. While radiotherapy, as an exogenous inducer, can accelerate the process of iron death, moderate iron death maintains the balance and stability of the body, while excessive iron death will cause a series of adverse reactions such as inflammation, which is closely related to the theory of Qi, blood and body fluid in traditional Chinese medicine. As the basic element of human life activities, the abnormal operation of Qi, blood and body fluid is closely related to the occurrence of acute radiation esophagitis. Therefore, maintaining the normal operation of Qi, blood and body fluid is an important prerequisite for the prevention and treatment of acute radiation esophagitis.

**Key words:** acute radiation esophagitis; ferroptosis; Qi, blood and body fluid

\* 基金项目: 山西省医学科技创新团队建设项目(2020TD04); 山西省卫生计生委科研课题项目(2017095); 山西省中医药管理局科研课题项目(2022ZYYZ010)

急性放射性食管炎 (acute radiation induced esophagitis, ARIE) 是指在放疗或者同步放化疗颈胸部恶性肿瘤的第2~3周,一定剂量的放射线照射正常食管组织,导致食管不同程度损伤形成的无菌性炎症,主要表现为食管局部疼痛、吞咽困难、胸骨后烧灼感,甚至疼痛难忍。该病严重影响患者的生活质量,并且限制了放疗的强度及疗效,甚者可能被迫中止放疗,导致恶性疾病进展,因此,近些年 ARIE 受到众多研究者的关注。

另外,由铁依赖的脂质活性氧 (lipid reactive oxygen species, L-ROS) 介导的程序性细胞死亡方式铁死亡 (ferroptosis),其机制目前发现主要以脂质 ROS 蓄积、脂质过氧化氢和  $Fe^{2+}$  浓度增高、还原型辅酶 II (NADPH) 氧化水平提高、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和胱氨酸/谷氨酸反向转运体受到抑制等<sup>[1-2]</sup> 为主要表现。众多研究表明,铁死亡在各种放射性疾病中发挥着重要作用<sup>[3-5]</sup>,同时放疗也严重影响机体气血津液的正常运行<sup>[6-7]</sup>。因此,本文从气血津液理论的角度出发,探讨铁死亡与 ARIE 的相关性。

## 1 气血津液理论概述

气血津液理论是中医经典理论,是突破局部脏腑辨证,以整体观统筹兼顾全身气血津液运行输布的理论,开创了全身辨证论治的先河。气血津液是构成和维持人体生命活动的物质基础,是维持全身脏腑生理功能的基本要素。在生理上,彼此之间相互依存、相互制约,动态平衡,保证机体五脏六腑正常运行。在病理上,气血津液亦相互牵涉,互相影响,一方失调,平衡即被打破而致病。气血津液致病,无非外邪或内伤引起,可将其分为以下三种情况:一则气血津液自身运化失常而致病,如气虚无力运行血液,血行凝滞,气病及血,血病及气,导致瘀血内生,阻于脉道,日久则可积为“毒”;二则自身疾病损其气血津液,产生异变<sup>[8]</sup>,若肝失疏泄,三焦气化不利,津液则不能上承下达;三则外邪侵袭致气血津液失衡致病。ARIE 就是由外邪放射线引起气血津液失衡所致的疾病。

## 2 铁死亡与 ARIE 的关系

铁死亡是近年来发现的一种不同于细胞凋亡、坏死、焦亡及自噬等死亡方式的新型程序性细胞死亡方式。ARIE 是由于受物理射线因素影响,无法避免的正常食管组织细胞增殖与程序性死亡的平衡机

制发生紊乱,出现细胞异常增殖减退而程序性死亡增加的现象。

**2.1 铁死亡与放疗** 放疗与铁死亡有密不可分的关系。依据文献资料可知,电离辐射可诱导羟自由基、游离铁和脂质代谢酶增加,并且激发组织高水平的脂质过氧化,故电离辐射可视为一种铁死亡的外源性诱导剂<sup>[9]</sup>。有研究发现,长期饮用含铁水在联合放射治疗时,诱导铁死亡协同凋亡最大程度抑制胶质瘤的生长,而添加铁螯合剂后,反而减弱了放疗的抑瘤效果<sup>[3]</sup>。另外,抑制胱氨酸谷氨酸转运体 (System Xc-) 的轻链亚基溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 蛋白靶向失活可有效增加放疗的敏感性。Cobler 等<sup>[4]</sup> 发现,Erastin 或靶向失活 SLC7A11 都可以在体内外增加 SLC7A11 的乳腺癌细胞对  $\gamma$  射线的敏感性,而对 SLC7A11 的癌细胞无影响,因抑制 System Xc- 系统的运行也阻碍了谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的吸收<sup>[10]</sup>。因此,可通过灭活 SLC7A11 蛋白抑制 GSH/GPX4 途径协同放疗诱导细胞抗氧化能力降低,脂质活性氧堆积,引起细胞的氧化性死亡。另外,尽管目前放疗调控脂质过氧化的具体表现形式不清楚,但是 Ye 等<sup>[5]</sup> 通过硫代巴比妥酸反应物质 (TBARS) 的测定法,量化丙二醛 (MDA, 脂质过氧化与铁死亡的生物标志物) 的水平发现,与未经处理的细胞相比,用  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  IKE、6Gy 辐射或两者的组合处理 24 小时细胞后,细胞中 MDA 水平显著升高,表明铁死亡敏感的细胞环境中辐射对细胞膜脂质过氧化的重要影响,该研究亦证实了铁死亡诱导剂通过增强辐射起到放射增敏剂的作用。因此,放疗诱导细胞死亡反应有重要一部分是发生于铁死亡中。与之相反,恶性肿瘤在某种条件下也可通过抑制铁死亡而参与其放疗的抵抗或损伤防护,进而加快肿瘤病情进展。常钰涵等<sup>[11]</sup> 通过建立结肠癌肿瘤再生细胞模型,以该模型研究肿瘤再生细胞的放疗抵抗机制,发现其可能通过高表达 GPX4、低表达 ACSL4 抵抗铁死亡,从而抵抗放疗的潜在机制。冯德超等<sup>[12]</sup> 通过构建一种新的铁死亡相关基因预后指数来预测接受根治性放疗的前列腺癌患者的生化复发和辐射抵抗,发现基因 ACSL3 和 EPAS1 的预后指数可用于预测 PCa 患者的生化复发和辐射抵抗。

**2.2 铁死亡与炎症** 铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡方式,在炎症中也发挥重要作用,其抑制剂已被证实某些炎症疾病的实验模型中发挥抗炎作

用。比如 缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)也是一种具有临床意义的无菌性炎症,IRI后铁死亡可导致与损伤相关分子的释放及炎症的形成,称为坏死性炎症<sup>[13-14]</sup>。Qi等<sup>[15]</sup>研究的非酒精性脂肪肝进展小鼠模型中,促炎细胞因子(包括TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6)的蛋白水平在使用铁死亡诱导剂RSL-3以及NASH相关生物标记物和组织病理学(如血清生化、肝脂肪变性、小叶炎症和凋亡)治疗后均显著升高。Li等<sup>[16]</sup>在探讨铁死亡抑制剂铁抑素-1对血管紧张素II诱导的铁死亡的保护作用及其潜在机制时发现,铁抑素-1能够显著降低血管紧张素II刺激星形胶质细胞后炎症因子AT1R、IL-6、IL-1 $\beta$ 、COX-2和GFAP的表达水平。余伟迪等<sup>[17]</sup>发现,骨髓间充质干细胞移植通过上调肺组织PI3K、p-AKT总蛋白和Nrf2核蛋白的表达能够抑制铁死亡的发生,从而有效减轻重症急性胰腺炎相关肺损伤的全身炎症反应和局部组织损伤。高铁饮食或胰腺中GPX4的条件性缺失能够激活DNA损伤,诱发全身炎症,从而加速了雨蛙肽诱导的小鼠胰腺炎的发生<sup>[18]</sup>。这些研究提示,铁死亡诱导剂能够促进炎症的产生,而铁死亡抑制剂或铁死亡的减少却可以降低炎症因子的表达。因此,铁死亡在炎症中的作用可能是一把双刃剑,对于炎症的产生或抑制是存在于某些条件之下的。

对于ARIE而言,不可避免的食管上皮组织经长期放射线照射,体内氧自由基增多,免疫细胞防御,炎症因子堆积,引起细胞膜通透性增高、线粒体肿胀、溶酶体破坏,形成了食管黏膜充血、水肿<sup>[19]</sup>的无菌性炎症。而铁死亡是铁依赖性活性氧(ROS)的异常堆积而导致氧化还原平衡失调,从而诱发线粒体变小,双层膜密度增加,线粒体嵴消失,外层线粒体膜破裂,细胞质以及脂质活性氧自由基增多为特征的细胞改变<sup>[20]</sup>,从病理上看,二者具有相关性。再者,在肿瘤微环境中,其炎症反应对癌细胞铁死亡也有双重作用。中性粒细胞对肿瘤细胞铁死亡有正向作用,其可以通过铁死亡途径促进胶质母细胞瘤进展中的肿瘤坏死<sup>[21]</sup>。而通过RAS-JNK/p38途径高迁移率族蛋白-1(high mobility group box 1, HMGB1),这种促炎细胞因子却发挥促进白血病细胞铁死亡作用<sup>[22]</sup>。ARIE中的炎症作为肿瘤微环境新入门的一份子,其对肿瘤细胞铁死亡的相关联系机制也值得进一步深入研究。

### 3 从气血津液理论辨析 ARIE

ARIE是现代放射治疗颈胸部恶性肿瘤的常见

并发症。ARIE这一病名并没有明确记载于历代古籍文献中,而其吞咽不畅、吞咽疼痛、胸骨后烧灼疼痛感等症状,与中医“噎膈”“反胃”等症类似。

**3.1 从气辨析** 宋代严用和《济生方·五噎五膈论治》曰“阳气先结,阴气后乱,阴阳不和,脏腑生病,结于胸膈,则成膈气,留于咽嗝,则成五噎”,认为气滞留于咽嗝,阻滞中焦,则胃气上逆也。《素问·平人气象论》曰“平人之常气稟于胃,胃者,平人之常气也。人无胃气曰逆,逆者死”。食管与胃同属中医脾胃,ARIE虽病位在食管,但亦属脾胃病。气机不畅,在脏腑上久则脾虚,水湿运化无力。“脾胃乃痰饮之本”,痰阻气道,形成痰气交阻之证。且放疗射线作用于食管靶区,火毒之邪燔灼机体,与癌肿之块形成的阳热、痰浊瘀毒等有形之产物相互胶结,阻滞气血经脉,导致气机壅滞,郁结于内而化热,发为ARIE。于此则因其势而理之、化之、升之、降之。另外,《金匱翼·卷三》云“噎膈之病,有虚有实。实者或痰或血……虚者津枯不泽,气少不充……不可不辨也”。一方面,随着放疗的持续,火热愈炽,消耗津液的同时,气随液耗,患者逐渐元气不足,气的推动、固摄、防御等功能失司,气虚之证显现;另一方面,水谷精微乃气血生化之源,噎膈患者久不入食,且呕吐耗损气阴,气虚之证更显。因而,对于放疗后期ARIE,则以益气养阴,健脾养胃而治之。

**3.2 从血辨析** 近代张锡纯《医学衷中参西录》谓噎膈“不论何因,其贲门积有瘀血者十之七八”。放射线属火毒之邪,中医“火”“热”等病邪与此相似。火毒之邪侵犯脏腑血脉,体内火热亢盛,一方面,热邪灼伤津液,使血液黏稠,运行不畅而成瘀血,正如《金匱要略》云“热之所过,血为之凝滞”;另一方面,津液大伤,火邪愈盛,灼伤脉络,血不归经,溢于脉外,热极生风,迫血妄行,引起各种出血症状,加之癌毒本身具备猛烈性、顽固性、流窜性、隐匿性、损正性,与放疗外邪相互胶结,阻碍脏腑经络循行<sup>[23]</sup>,终致血脉壅滞、瘀血内阻,可表现为放疗局部肌肤甲错,面色晦暗,唇甲青紫、舌色暗绛,治疗以活血化瘀,清热解毒为原则。另外,ARIE患者放疗日久或癌毒作祟,正气受损,进食不足,脾胃虚弱,以致血液化生不足,逐渐形成血虚之证,血虚则脉道不充,血行不畅,终致成瘀,正如王清任所云“元气既虚,必不能达于血管,血管无力,必停留而瘀”,此时益气养血则为重中之重也。

**3.3 从津液辨析** 《灵枢·百病始生》云“温气不

行……津液涩渗,著而不去,而积皆成矣。”津液代谢异常也可致痰毒瘀结。放疗初期,火邪亢盛,气机壅滞,引起机体津液脱失或运行输布异常,阴液或停聚或凝炼。停聚于食道则食管水肿狭窄,引起吞咽困难甚至疼痛;凝炼成痰,痰结凝瘀,痰瘀结毒则ARIE患者肌肤甲错。放疗后期,随着放疗的持续、剂量的增加,大剂量放射线的火热之毒直射于肿瘤。火为阳邪,其性炎上,热邪入里,机体津液亏耗严重,出现口干、咽干等症状;进一步则引起机体津液生成和输布的逆乱,加之饮食难下,涎液无源化生,津液不能上承,口干症状加剧。机体得不到气血津液的濡养,虚证渐现,病性由实转虚,病情由轻转重。因此可认为,在放疗过程中ARIE初期以实证为主,应以活血凉血、养阴生津为其主要治疗原则,后期以虚证为主,治疗上当以扶正益气、养阴生津为主。

#### 4 从气血津液理论探析铁死亡

在现代研究中,铁死亡也可能是一种癌病存在的方式。研究表明,氧化应激途径是发生铁死亡的重要因素,而癌细胞持续处于氧化应激状态下<sup>[24]</sup>。因此,在癌症发展过程中,铁死亡也可能在微妙动态平衡的发生。癌病多因正气亏虚,脏腑功能失调,过度死亡的细胞堵塞血管孔窍,导致气机郁滞,久之痰瘀酿毒而成有形肿块。而ARIE在物理射线的刺激下,细胞氧化应激发生过度的铁死亡,进一步促进食管局部炎症的发生。

**4.1 从气探析铁死亡** 《庄子·知北游》载“人之生,气之聚也。聚则为生,散则为死。”人的躯体形质,皆以气为基本物质,由气抟聚而成,正如《难经·八难》所说“气者,人之根本也”。人体之气是由先天之肾气、自然界之清气以及水谷精微之脾气三者相互结合而成,通过多种生理功能相互作用,共同维系人体的生命活动。比如气的推动作用、防御作用、气化作用等与人的生命活动息息相关,更与铁死亡的过程相似。

**4.1.1 推动作用** 气的推动作用能够激发促进人体脏腑经络组织器官功能活动以及生长发育,同时能够推动气血津液的生成、运行以及津液的输布、排泄。铁死亡对于细胞的生长与死亡同样存在推动作用。张赛等<sup>[25]</sup>研究发现,miR-324-3p通过靶向负调控GPX4的表达推动前列腺癌(PCa)细胞铁死亡的进程,进而表明此靶点在PCa发挥抗癌作用,推动了癌细胞的死亡进程。另外,杨引娣等<sup>[26]</sup>通过对脊髓损伤模型小鼠的研究发现,亚硫酸钠可以通

过抑制脊髓细胞铁死亡推进脊髓功能恢复,从而加快脊髓作用的发挥。气有阴阳之分,属阳的推动、兴奋、升发作用与属阴的宁静、抑制、肃降作用协调着生命活动的稳态。杨漾等<sup>[27]</sup>研究表明,铁死亡的作用也分阴阳。铁死亡被抑制属阴时,可逆转某种条件下对细胞铁死亡的促进作用,从而维持机体正常的生命活动。而当铁死亡被过度推动属阳时,则会导致一系列疾病(如冠心病、阿尔兹海默病、缺血再灌注损伤<sup>[28-30]</sup>等)的发生。

**4.1.2 防御作用** 《素问·刺法论》说“正气内存,邪不可干”。肺宣发卫气,护卫全身肌表皮毛,防御外邪入侵,当有邪气入侵人体时,卫气战胜邪气,祛邪外出,使疾病痊愈。而铁死亡也同样具有防御外邪,维持机体正常的功能。现阶段发现,铁死亡可以抑制肝癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌和其他癌症中肿瘤细胞的增殖<sup>[31]</sup>,抵制外邪侵犯正常组织。Erastin是一类经典的铁死亡诱导剂,通过抑制System Xc-活性,抵御细胞外的胱氨酸进入细胞内,阻断细胞内GSH的合成,削弱细胞的抗氧化能力,最终导致铁死亡的发生<sup>[32]</sup>,此过程中Erastin也可视为抑制GSH合成的防御盾牌。因此,铁死亡在治疗肿瘤前景中也是一个重要的靶点,在某种条件下抵御外邪侵袭,抑制癌细胞增殖。同样对于ARIE来说,铁死亡在某些条件下亦能抵御炎症的聚集,从而延缓甚至避免此类疾病的发生。

**4.1.3 气化作用** 《素问·气交变大论》曰“岁候,其不及太过,而上应五星……卒然而动者,气之交变也,其不应焉。故曰:应常不应卒。此之谓也。帝曰:其应奈何?岐伯曰:各从其气化也。”阐述了自然界六气的变化。在人体中气化则表现为精、气、血、津液等物质各自的新陈代谢及相互之间的转化,从而使机体达到协调平衡的健康状态。对于疾病而言,肿瘤细胞有无限增殖、可转化和易转移等特点,常易侵袭身体正常组织;冠心病、脑缺血、动脉粥样硬化等疾病中多有细胞生理活动抑制、机体功能损伤的特点<sup>[27]</sup>。这些疾病可认为是因机体气化失常,精、气、血、津液等不能相互转化,新陈代谢异常,机体失调失衡所致。在现阶段研究中,这些疾病(冠心病、脑缺血、动脉粥样硬化<sup>[28,33-34]</sup>等)也均表现出与铁死亡的相关性。

ARIE是由于食管正常组织随着放疗射线剂量的积累,食管黏膜发生放射性损伤产生的无菌性炎症。在放疗过程中,气的升降出入失常,滞于食道,脾胃升降失和,气机进而阻滞中焦,脾失运化,日久

则致脾虚 脾虚易生痰湿 痰浊循经上犯于食道 进一步阻碍脾胃气机升降 恶性循环 长久形成气虚血虚之象。现代研究中 Lei 等<sup>[35]</sup>发现 放射线可使肿瘤细胞产生大量脂质活性氧(ROS) 导致脂质过氧化物累积诱导细胞铁死亡 从中医角度则可认为是气机阻滞的表现。Guo 等<sup>[36]</sup>研究发现 红花黄色素能够抑制  $Fe^{2+}$  和 ROS 的积累 逆转血清中 GSH、SOD 和 MDA 水平 从而抑制铁死亡的发生。通过这些研究则可推断气与铁死亡具有相关性。

**4.2 从血探析铁死亡** 放射线照射人体肿瘤组织 火毒之邪侵犯脏腑血脉 由外入里 血热久羁 正不胜邪而使血行壅滞 甚则煎熬血液 以致瘀血内阻。放疗时产生过度的铁死亡 细胞线粒体结构发生改变 具有抗氧化性的谷胱甘肽(GSH)合成减少或耗竭过多 正如《血证论·阴阳水火气血论》曰“运血者 即是气”<sup>[37]</sup>。气推动血液的运行 当铁死亡过度发生时 正气亏虚 气虚推动血行无力 以致血行迟缓甚至瘀阻。丹参、红花均具有活血通经 祛瘀止痛之功效。Zhang 等<sup>[38]</sup>研究表明 丹参提取物中的丹参素能够通过加强谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和 SOD 活性 减轻氧化应激损伤 从而抑制铁的吸收 减少铁死亡的发生。最新研究<sup>[36]</sup>也显示 红花黄色素与减轻炎症和铁死亡有关 血清中的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 浓度能够被红花黄色素有效地降低 并且抑制  $Fe^{2+}$  和 ROS 的积累 逆转血清中 GSH、SOD 和 MDA 水平。黄国威等<sup>[39]</sup>通过应用具有活血化瘀、通络定痛的瘀血痹胶囊实验发现 该胶囊能减少心肌细胞损伤 对铁死亡诱导剂 FIN56 处理的心肌细胞有保护作用 并且升高 DJ-1、GPX4、FTH1 蛋白表达 抑制心肌细胞铁死亡的发生。由此可知 活血祛瘀止痛法可减轻瘀血程度 改善受损组织 减轻炎症 抑制铁死亡的发生。

**4.3 从津液探析铁死亡** 《素问·经脉别论》曰：“饮入于胃 游溢精气 上输于脾 脾气散精 上归于肺 通调水道 下输膀胱 水精四布 五经并行。”在 ARIE 患者中 放射线照射肿瘤日久 火热之毒侵袭机体过度 耗损津液过多 以致津液上不至脾肺 下不输膀胱 影响水液代谢 水液发生潴留 从而导致细胞水肿 影响患者进食 出现吞咽困难疼痛之症。放疗通过重塑肿瘤微环境 促进免疫细胞杀伤功能 增强其对肿瘤细胞的攻击能力 当放疗日久 正不胜邪 免疫细胞被破坏甚至大量死亡 机体就此发生过度铁死亡 细胞器功能损伤 水液代谢障碍。脑水肿作为颅脑外伤后的反应之一 铁死亡的抑制剂

Fer-1 能够降低 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和血脑屏障破坏的水平 从而减少脑水肿<sup>[40]</sup>。具有利尿消肿、通经络的中药青风藤 其提取物青藤碱在水肿的脑组织中抑制白介素-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子 从而缓解脑组织的炎症反应<sup>[41]</sup>。因而 水液代谢异常聚集与铁死亡或多或少存在一定的相关性。

## 5 讨论

放射治疗造成 ARIE 患者出现的损伤中 甚至出现脱水、营养不良、电解质紊乱的表现 严重限制了放疗的剂量、疗效和患者对放疗的依从性<sup>[42]</sup> 这些不良反应亟待解决。目前临床多以抗生素、激素、维生素 B<sub>12</sub>、麻醉剂、黏膜保护剂等对症治疗<sup>[43]</sup>。中医药在防治 ARIE 方面 无论是古方化裁、中成药还是新方研究<sup>[44-46]</sup> 对于改善患者症状均有一定的疗效 可将放疗持续进行下去 目前已成为临床治疗方式的新选择。气、血、津液作为构成人体生命活动的基本要素 其运行失常与 ARIE 密切相关。因此 维持机体气血津液的正常运行是防治 ARIE 的重要前提。

铁死亡作为近年来新型程序性细胞死亡方式的研究热点 将其与中医经典的气血津液理论相结合探讨发现 适度的铁死亡维持着机体的平衡稳态 而铁死亡过度发生时则会造成机体一系列炎症等不良反应 这与中医的气血津液理论有很重要的联系。从中医气血津液理论讨论铁死亡与 ARIE 的关系 挖掘中医药调控铁死亡的机制 对丰富中医防治 ARIE 的科学内涵具有重要意义。然而 虽然中医药能够调节机体气血津液的动态平衡 作为铁死亡抑制剂能改善铁死亡的进程 为防治肿瘤放射性疾病提供了新的思路和防治靶点 但其防治机制尚未明确 需进一步深入研究 从而为有效防治 ARIE 提供新的理论依据。

## 参考文献:

- [1] WANG H, LIU C, ZHAO Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis[J]. Eur J Cell Biol 2020 99(1): 151058.
- [2] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death Dis 2020 11(2): 88.
- [3] IVANOV S D, SEMENOV A L, KOVAN'KO E G, et al. Effects of iron ions and iron chelation on the efficiency of experimental radiotherapy of animals with gliomas[J]. Bull Exp Biol Med 2015 158(6): 800-803.
- [4] COBLER L, ZHANG H, SURI P, et al. xCT inhibition sensitizes tumors to  $\gamma$ -radiation via glutathione reduction[J]. Oncotarget, 2018 9(64): 32280-32297.

- [5] YE L F, CHAUDHARY K R, ZANDKARIMI F, et al. Radiation - induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers [J]. ACS Chem Biol 2020, 15(2): 469 - 484.
- [6] 王艳, 李盼飞, 胡素敏. 从治未病角度探讨放疗致肠道辐射损伤的防治 [J]. 北京中医药大学学报 2022, 45(2): 152 - 156.  
WANG Y, LI P F, HU S M. Intestinal radiation injury induced by radiotherapy: prevention and treatment based on the theory of "preventive treatment of disease" [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med 2022, 45(2): 152 - 156.
- [7] 王磊, 陈悦, 徐钰莹, 等. 清血颗粒配合放射疗法减毒增效的中医认识及临床证据 [J]. 中华中医药杂志 2022, 37(7): 4108 - 4112.  
WANG L, CHEN Y, XU Y Y, et al. Understanding of TCM and clinical evidence for Qingxue Granules combined with radiotherapy in effect of detoxification and sensitization [J]. China J Tradit Chin Med Pharm 2022, 37(7): 4108 - 4112.
- [8] 王雪可, 崔应麟. 气血津液病变与毒邪的关系探讨 [J]. 中国医药导报 2021, 18(29): 131 - 133, 141.  
WANG X K, CUI Y L. Discussion on the relationship between qi, blood and fluid lesions and tox in and evil [J]. China Med Her, 2021, 18(29): 131 - 133, 141.
- [9] ZHANG X H, LI X, ZHENG C Y, et al. Ferroptosis - a new form of cell death defined after radiation exposure [J]. Int J Radiat Biol 2022, 98(7): 1201 - 1209.
- [10] 周文博, 孔晨飞, 秦高伟, 等. 铁死亡发生机制的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展 2018, 45(1): 16 - 22.  
ZHOU W B, KONG C F, QIN G W, et al. Research progress on mechanism of ferroptosis [J]. Prog Biochem Biophys 2018, 45(1): 16 - 22.
- [11] 常钰涵, 戈雨桐, 哈文韬, 等. 铁死亡在结直肠癌再生细胞放疗抵抗中的作用及其可能的机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(5): 426 - 433.  
CHANG Y H, GE Y T, HA W T, et al. Function and mechanism of ferroptosis in the radiation resistance of colorectal tumor - repopulating cells [J]. Chin J Cancer Biotherapy 2022, 29(5): 426 - 433.
- [12] FENG D, SHI X, XIONG Q, et al. A ferroptosis - related gene prognostic index associated with biochemical recurrence and radiation resistance for patients with prostate cancer undergoing radical radiotherapy [J]. Front Cell Dev Biol 2022, 10: 803766.
- [13] WU M Y, YIANG G T, LIAO W T, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1650 - 1667.
- [14] SARHAN M, G. LAND W, TONNUS W, et al. Linkermann a origin and con - sequences of necroinflammation [J]. Rev 2018, 98(2): 727 - 780.
- [15] QI J, KIM J W, ZHOU Z, et al. Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation - mediated cell death in mice [J]. Am J Pathol 2020, 190(1): 68 - 81.
- [16] LI S, ZHOU C, ZHU Y, et al. Ferrostatin - 1 alleviates angiotensin II (ang II) - induced inflammation and ferroptosis in astrocytes [J]. Int Immunopharmacol 2021, 90: 107179.
- [17] 余伟迪, 宋振顺. 骨髓间充质干细胞通过抑制铁死亡改善大鼠重症急性胰腺炎相关肺损伤 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(7): 721 - 728.  
YU W D, SONG Z S. Bone marrow - derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis - induced lung injury in rats via suppression of ferroptosis [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2022, 27(7): 721 - 728.
- [18] DAI E, HAN L, LIU J, et al. Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING - dependent DNA sensor pathway [J]. Nat Commun 2020, 11(1): 6339.
- [19] 谢友琴, 王高仁. 放射性食管炎及其治疗相关研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复 2018, 25(11): 1406 - 1408.  
XIE Y Q, WANG G R. Research progress of radiation esophagitis and its treatment [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil 2018, 25(11): 1406 - 1408.
- [20] 张启立, 赵磊, 夏鹏飞, 等. 基于铁死亡理论的中医药防治肿瘤研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志 2021, 27(22): 222 - 231.  
ZHANG Q L, ZHAO L, XIA P F, et al. Chinese medicine prevention and treatment of tumor based on ferroptosis: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae 2021, 27(22): 222 - 231.
- [21] YEE P P, WEI Y, KIM S Y, et al. Neutrophil - induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression [J]. Nat Commun 2020, 11(1): 5424.
- [22] YE F, CHAI W, XIE M, et al. HMGB1 regulates erastin - induced ferroptosis via RAS - JNK/p38 signaling in HL - 60/NRASQ61L cells [J]. Am J Cancer Res 2019, 9(4): 730 - 739.
- [23] 周佳静, 贾英杰, 孙敏, 等. 试述“虚”、“毒”、“瘀”恶性循环致癌因性疲乏的病机观点 [J]. 中国处方药 2022, 20(9): 190 - 192.  
ZHOU J J, JIA Y J, SUN M, et al. On the pathogenesis of cancer - related fatigue caused by the vicious cycle of "deficiency", "toxin" and "stasis" [J]. J China Prescr Drug 2022, 20(9): 190 - 192.
- [24] MOU Y, WANG J, WU J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 34.
- [25] 张赛, 叶纪伟, 沈远径, 等. miR - 324 - 3p 靶向 GPX4 对前列腺癌细胞铁死亡的影响 [J]. 中国生物工程杂志 2022, 42(Z1): 72 - 79.  
ZHANG S, YE J W, SHEN Y J, et al. The effect of GPX4 targeting on iron death in prostate cancer cells [J]. Chin J Bioengineering, 2022, 42(Z1): 72 - 79.
- [26] 杨引娣, 张洋铭, 吴妮妮, 等. 亚硒酸钠通过抑制铁死亡促进大鼠脊髓损伤修复 [J]. 神经解剖学杂志 2022, 38(1): 33 - 37.  
YANG Y D, ZHANG Y M, WU N N, et al. Sodium selenite promotes spinal cord injury rehabilitation by inhibiting ferroptosis in a rat model [J]. Chin J Neuroanat 2022, 38(1): 33 - 37.
- [27] 杨漾, 钟园园, 苏畅, 等. 基于阴阳理论探讨中医药干预铁死亡的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志 2022, 28(11): 227 - 237.  
YANG Y, ZHONG Y Y, SU C, et al. Traditional Chinese medicine intervention of ferroptosis based on Yin - Yang theory: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae 2022, 28(11): 227 - 237.

- [28] WU X ,QIN K ,IROEGBU C D ,et al. Genetic analysis of potential biomarkers and therapeutic targets in ferroptosis from coronary artery disease [J]. *J Cell Mol Med* 2022 26(8) : 2177 - 2190.
- [29] LANE D J R ,METSELAAR B ,GREENOUGH M ,et al. Ferroptosis and NRF2: an emerging battlefield in the neurodegeneration of Alzheimer's disease [J]. *Essays Biochem* 2021 65(7) : 925 - 940.
- [30] LI Y ,CAO Y ,XIAO J ,et al. Inhibitor of apoptosis - stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion - induced acute lung injury [J]. *Cell Death Differ* , 2020 27(9) : 2635 - 2650.
- [31] 闵楚惟 谷文光. Erastin 诱导细胞铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志* 2022 30(1) : 48 - 51.
- MIN C W ,GU W G. Role of erastin in ferroptosis and its application in cancer treatment [J]. *Orthop J China* 2022 30(1) : 48 - 51.
- [32] CAO J Y ,DIXON S J. Mechanisms of ferroptosis [J]. *Cell Mol Life Sci* 2016 73(11/12) : 2195 - 2209.
- [33] SHE X ,LAN B ,TIAN H ,et al. Cross talk between ferroptosis and cerebral ischemia [J]. *Front Neurosci* 2020 14: 776.
- [34] WANG Y ,ZHAO Y ,YE T ,et al. Ferroptosis signaling and regulators in atherosclerosis [J]. *Front Cell Dev Biol* 2021 9: 809457.
- [35] LEI G ,ZHANG Y ,KOPPULA P ,et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation - induced cell death and tumor suppression [J]. *Cell Res* 2020 30(2) : 146 - 162.
- [36] GUO H H ,ZHU L L ,TANG P P ,et al. Carthamin yellow improves cerebral ischemia - reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats [J]. *Int J Mol Med* 2021 47(4) : 52.
- [37] 杜婷婷 张志明. 基于中医气血津液理论探讨细胞自噬与心肌缺血再灌注损伤的相关性 [J]. *中华中医药杂志* 2021 36(12) : 7086 - 7088.
- DU T T ,ZHANG Z M. Discussion on correlation between autophagy and myocardial ischemia - reperfusion injury from the theory of qi , blood and fluid in Chinese medicine [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* 2021 36(12) : 7086 - 7088.
- [38] ZHANG Y ,ZHANG G ,LIANG Y ,et al. Potential mechanisms underlying the hepatic - protective effects of danshensu on iron overload mice [J]. *Biol Pharm Bull* 2020 43(6) : 968 - 975.
- [39] 黄国威 于游 张欢 等. 瘀血痹含药血清通过 DJ - 1/GPX4 抑制心肌细胞铁死亡的作用机制 [J]. *中华中医药学刊* ,2022 40(6) : 126 - 129.
- HUANG G W ,YU Y ,ZHANG H ,et al. Study on mechanism of Yuxuebi capsule(瘀血痹胶囊) - containing serum inhibiting ferroptosis on myocardial cell through DJ - 1/GPX4 [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* 2022 40(6) : 126 - 129.
- [40] 包钟元 季晶. 铁死亡在颅脑外伤中的研究进展 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2022 42(2) : 270 - 278.
- BAO Z Y ,JI J. The role of ferroptosis in traumatic brain injury [J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci* 2022 42(2) : 270 - 278.
- [41] 雷皓尹 杨菲 殷晓珮 等. 青藤碱对脑出血大鼠脑水肿及炎症因子 IL - 1 $\beta$  和 TNF -  $\alpha$  的影响 [J]. *四川生理科学杂志* 2020 , 42(1) : 6 - 10.
- LEI H Y ,YANG F ,YIN X P ,et al. Effects of sinomenine on cerebral edema and levels of IL - 1 $\beta$  and TNF -  $\alpha$  in rat with cerebral hemorrhage [J]. *Sichuan J Physiol Sci* 2020 42(1) : 6 - 10.
- [42] 杨春生 种道群. “增液解毒汤”防治局部晚期非小细胞肺癌同步放疗所致急性放射性食管炎 30 例临床研究 [J]. *江苏中医药* 2019 51(3) : 36 - 38.
- YANG C S ,CHONG D Q. Clinical study on "Zengye Jiedu Decoction" in preventing and treating 30 cases of acute radiation esophagitis caused by concurrent chemoradiotherapy of locally advanced non - small cell lung cancer [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med* 2019 , 51(3) : 36 - 38.
- [43] 曲玉婷 康宁 孙颖 等. 加味四妙勇安汤治疗急性放射性食管炎热毒壅盛证临床研究 [J]. *安徽中医药大学学报* ,2022 41(5) : 48 - 52.
- QU Y T ,KANG N ,SUN Y ,et al. Clinical effect of Jiawei Simiao Yongan Decoction in treatment of acute Radiation esophagitis with heat - toxin congestion and excessiveness [J]. *J Anhui Univ Chin Med* 2022 41(5) : 48 - 52.
- [44] 刘玉平 宋凤丽 康宁 等. 苦酒汤治疗急性放射性食管炎初探 [J]. *中华中医药杂志* 2022 37(6) : 3200 - 3203.
- LIU Y P ,SONG F L ,KANG N ,et al. Preliminary study on Kujiu Decoction in treating acute radiation esophagitis [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* 2022 37(6) : 3200 - 3203.
- [45] 刘佳 葛小林 狄晓珂 等. 喜炎平注射液预防放射性食管炎的疗效分析 [J]. *国际肿瘤学杂志* 2022 49(3) : 146 - 150.
- LIU J ,GE X L ,DI X K ,et al. Efficacy analysis of Xiyanning injection on prevention of radioactive esophagitis [J]. *J Int Oncol* 2022 , 49(3) : 146 - 150.
- [46] 李劲松 何熙国 袁林杰. 清热和胃滋阴法防治急性放射性食管炎的效果及对免疫相关性指标的影响 [J]. *中国中医急症* , 2022 31(3) : 462 - 465.
- LI J S ,HE X G ,YUAN L J. Effect of clearing heat and nourishing Yin on preventing and treating acute radiation esophagitis and its influence on immune related indexes [J]. *J Emerg Tradit Chin Med* , 2022 31(3) : 462 - 465.

收稿日期: 2022 - 09 - 27

作者简介: 郇瑞华(1996 - ) ,女,山西临汾人,硕士研究生,研究方向: 中医药干预肿瘤疾病的研究。

通信作者: 汪欣文(1973 - ) ,女,山西太原人,主任医师,研究方向: 中医药干预肿瘤疾病的研究。E - mail: zf - xfdy@163.com

编辑: 孙铮