

癌症之鐵依賴型細胞死亡的潛在應用

王保元^{1,2} 陳晴盈¹ 蔡舒評¹ 許琦佩¹ 蘇品仔¹ 蘇純立^{1*}

Potential applications of cancer ferroptosis

Pao-Yuan Wang^{1,2} Ching-Ying Chen¹, Shu-Ping Tsai¹, Chi-Pei Hsu¹, Pin-Yu Su¹,
Chun-Li Su^{1*}

¹Graduate Program of Nutrition Science, College of Life Science, National Taiwan Normal University,
Taipei, Taiwan

²Department of Dietetics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

(Received: May 17, 2025. Accepted: July 31, 2025.)

Abstract Iron is an essential micronutrient. Cancer cells tend to accumulate iron and promote the production of reactive oxygen species. Ferroptosis, a newly discovered iron-dependent cell death mechanism involving intracellular iron accumulation and excess lipid peroxidation, has the potential to become a new strategy for anticancer therapy. Different concentrations of serum glucose, iron, selenium, and other nutrients have been reported to interfere with the cell's metabolic state and thus impact the susceptibility of cells and tissues to ferroptosis. Phytochemicals have the ability to improve drug resistance and reduce side effects by promoting ferroptosis. For instance, formosanin C, curcumin, and artesunate inhibit antioxidation capacity by suppressing GPX4 and GSH and increase iron toxicity by degrading ferritin and elevating HO-1, providing a perfect environment to induce ferroptosis. This review discusses the interactions between nutrient signals and ferroptosis, as well as the development of novel strategies involving bioactive phytochemicals that may reduce the severe side effects of treatments and overcome drug-resistant ferroptosis-related diseases, focusing on cancerous tumors.

Keywords: ferroptosis, cancer, phytochemicals, nutrients, GPX4, selenium, natural compounds

前言

鐵是人體重要的微量元素，參與氧氣的運輸、電子的傳遞、細胞生長、血紅素的生成，以及去氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 的合成。鐵作為核糖核酸還原酶 (ribonucleotide reductase) 的輔因子 (cofactor)，負責活化酵素將核糖核酸還

原成 DNA，是整個 DNA 合成的關鍵，對於細胞生長週期至關重要。膳食中的鐵主要以三價鐵 (Fe^{3+}) 形式存在，透過還原酶還原成二價鐵 (Fe^{2+}) 後被腸道上皮細胞吸收，在血液中由運鐵蛋白 (transferrin) 運輸，被細胞表面運鐵蛋白受器 (transferrin receptor) 辨識後胞飲 (pinocytosis) 進入細胞被利用，鐵離子會儲存於儲鐵蛋白 (ferritin) 中，或是藉由細胞膜上出鐵蛋白 (ferroportin) 送回到血液中。為維持癌細胞生長，研究發現癌細胞會大量吸收鐵，預後較差的乳癌、腎癌與非小細胞肺癌的病人，其 transferrin receptor 表現量較高，代表可以讓

* Corresponding author: Chun-Li Su

Address: No. 88, Sec. 4, Ting-Chow Road, Taipei 11677, Taiwan (R.O.C.).
Tel: +886-2-7749-1436; Fax: +886-02-2931-2904
E-mail: chunlisu@ntnu.edu.tw

更多外源性的鐵送入細胞。而 ferroportin 則會受到鐵調素 (hepcidin) 調控降低表現, 在乳癌、肝癌與上消化道癌症的病人血液中也發現較高的 hepcidin 表現^(1, 2)。另外大直腸癌細胞的 divalent metal transporter 1 (DMT1) 與 transferrin receptor 1 (TFR1) 表現量都較正常大腸細胞高, 因此能促進更多鐵進入細胞, 造成此現象的原因推測與 tumor suppressor gene APC 突變有關, 能誘導 Wnt signaling pathway 與促進癌細胞生長⁽³⁾。此外, 相較於其他癌症, 多個統合分析 (meta-analysis) 指出鐵的攝取與大腸直腸癌的罹患風險呈正相關。

鐵依賴型細胞死亡 (ferroptosis) 的機轉與其在癌症治療上的潛力

鐵的大量堆積於癌細胞中, 提供臨床治療上一個重要標的。鐵的代謝容易導致芬頓反應 (fenton reaction) 產生活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS) 並造成連鎖反應, ROS 產生的氧化壓力會損害細胞結構, 包括脂質、細胞膜、蛋白質以及 DNA。

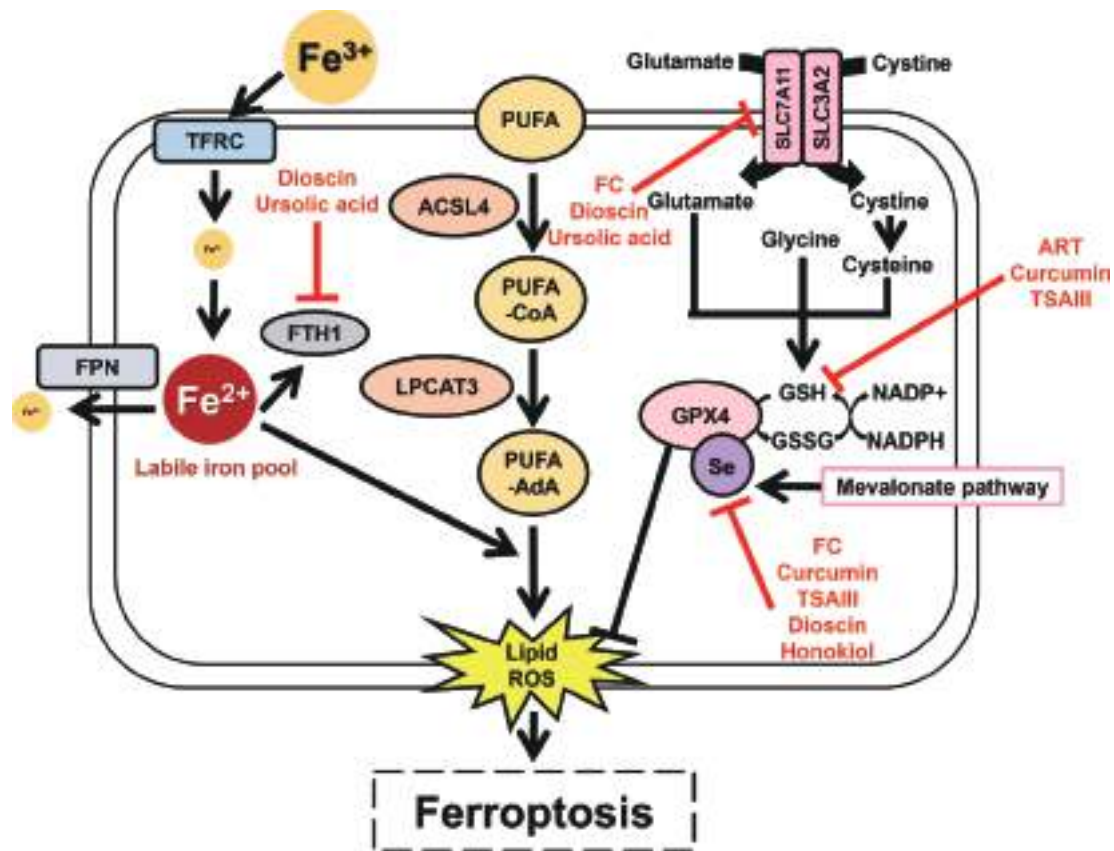
Ferroptosis 是一種新型態的非凋亡性的調節性細胞死亡 (non-apoptotic regulated cell death), 目前已知的 regulated cell death 還包含細胞焦亡 (pyroptosis) 與壞死性凋亡 (necroptosis)。Pyroptosis 受感染過程中免疫相關的 caspases 調控, necroptosis 是在 TNF α 等死亡受體活化且 caspase-8 被抑制時, 活化 MLKL 而導致膜破裂。Ferroptosis 則是透過細胞內的鐵大量累積與造成過多脂質過氧化物生成的機制, 並且在抗氧化能力缺失的情況下, 如抑制抗氧化酵素穀胱甘肽過氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性, 促進細胞進行 ferroptosis⁽⁴⁾。另外, GPX4 的酵素活性與穀胱甘肽 (glutathione, GSH) 相關, GSH 是由半胱氨酸 (cysteine)、麩胺酸 (glutamate) 與甘氨酸 (glycine) 合成。在哺乳動物細胞中, 由 SLC7A11 與 SLC3A2 兩個次單位所組成的 system xc-可協助 cystine 進入與 glutamate 排出細胞, 因此抑制 system xc-作用, 使細胞內 GSH 缺乏並導致 GPX4 活性下降, 影響整體抗氧化表現⁽⁵⁾ (圖一)。Ferroptosis 的細胞死亡型態會有類似細胞壞死 (necrosis) 的外觀, 包括細胞膜受損、細胞質腫脹 (cytoplasmic swelling) 與細胞核內

染色質聚集 (chromatin condensation)⁽⁶⁾。癌細胞先天會透過增加 transferrin receptor 攝入鐵, 並減少 ferroportin 表現量來累積鐵, 因此 ferroptosis 有潛力成為臨床治療的手段, 透過癌細胞堆積鐵與增加 ROS 產量的特性, 就有機會促進 ferroptosis 並毒殺癌細胞。癌細胞嗜鐵 (iron addiction) 的代謝特徵能與正常細胞有所區別, Honglin Jian 等人將美國 FDA 核准的 MEK1/2 標靶抑制藥物 cobimetinib 與 ferrous iron-actinatable drug conjugate (FeADC) 兩者結合, 在動物實驗中證明不傷害正常組織並兼具抑制腫瘤細胞的效果⁽⁷⁾。此外, 沒食子酸 (gallic acid, GA) 與聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA) 在氧化鐵奈米顆粒 (iron oxide nanoparticles, IONP) 表面形成鍵結形成 IONP-GA/PAA, 除在膠質母細胞瘤 (glioblastoma) 與神經母細胞瘤 (neuroblastoma) 造成細胞毒性外, 在纖維肉瘤 (fibrosarcoma) 細胞 HT1080 引起的細胞死亡係透過累積脂質過氧化物而誘發 ferroptosis⁽⁸⁾。因此, 以合適的植化素作為 ferroptosis 誘導劑, 也可發展以 ferroptosis 為核心的癌症營養療法, 影響癌細胞對 ferroptosis 的敏感性。

能量代謝與 ferroptosis

真核細胞的主要能量來源為葡萄糖, 並且以 ATP 形式產生能量與副產物 ROS。葡萄糖在氧化還原的平衡中發揮關鍵作用^(9, 10), 當葡萄糖進入體內, 會透過跨膜蛋白轉運到細胞中, 並透過糖解與 pentose phosphate pathway (PPP) 路徑代謝。進入細胞的葡萄糖被 hexokinase 轉變成葡萄糖 6-磷酸, 進而透過糖解作用產生丙酮酸, 並透過 PPP 產生豐富的還原型菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和核糖 5-磷酸 (ribose 5-phosphate)。NADPH 作為穀胱甘肽還原酶 glutathione reductases (GR) 的 cofactor, 將氧化型穀胱甘肽 (glutathione disulfide, GSSG) 轉化為 GSH 以維持抗氧化功能⁽¹¹⁾。

Cystine/glutamate 逆向轉運蛋白 SLC7A11 參與 GSH 合成, 以協助抗氧化功能^(10, 12)。為維持體內氧化還原恆定, 腫瘤細胞通常會過度表現 system xc- 的次單位 SLC7A11, 以便攝入大量 cystine 並將其轉化為 cysteine, 用以合成 GSH, 此步驟可能導致細胞內 glutamate 快速流失⁽¹³⁾。研究發現腫瘤細胞為適應微環境中增加的氧化壓力, 許多人類癌症的



圖一 鐵依賴型細胞死亡 (ferroptosis) 機轉 (根據參考文獻^[6]修改繪製)

Figure 1. The mechanism of ferroptosis, modified from Tang et al.^[6]. ACSL4, acyl-CoA synthetase long-chain family 4; ART, artesunate; FC, formosanin C; FPN, ferroportin; FTH1, ferritin heavy chain 1; GPX4, glutathione peroxidase 4; GSH, glutathione; GSSG, glutathione disulfide; LPCAT3, lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; NADP+: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (oxidized form); NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form); PUFA, polyunsaturated fatty acid; ROS, reactive oxygen species; Se, selenium; TFRC, transferrin receptor, TSAIII, Timosaponin AIII.

SLC7A11 會過度表達，以增加 cystine 攝取和 GSH 合成^[14, 15]，而為防止細胞內 cystine 的毒性積聚，細胞必須透過葡萄糖走 PPP 路徑以獲得大量的 NADPH 作為還原能力^[15]。Yan 等人研究發現過度表現 SLC7A11 可抑制腫瘤轉移，與 SLC7A11 被認定的腫瘤促進作用不同，可能是由於高度表現 SLC7A11 的癌細胞對轉移過程中氧化壓力誘導的細胞死亡過度敏感^[14]。SLC7A11 具有促進癌細胞對葡萄糖的依賴性，若細胞內處於葡萄糖缺乏 (glucose starvation) 狀態，將限制 NADPH 的供應，導致 NADPH 耗盡、cystine 和其他二硫鍵分子積聚、ROS 累積和細胞快速死亡。透過實驗結果也觀察到過度表現 SLC7A11 會在 glucose starvation 條件下顯著增加 ROS 表現，並誘導高度表現 SLC7A11 的癌細胞快

速死亡^[12]。

常用於治療第二型糖尿病的雙胍類藥物 metformin 有抗腫瘤 (antitumor) 作用，其背後分子機制也發現與 ferroptosis 被誘發有關。調控胚胎發育和生長的 long-chain non-coding RNA H19 有助於 metformin 誘導增加 lipid ROS 的能力，並抑制 GSH 的產生，研究發現 metformin 透過抑制 H19 媒介的自噬作用而誘發 MCF-7 乳癌細胞進行 ferroptosis，達到抗腫瘤的功效^[16]。

硒 (selenium) 與 ferroptosis

Selenium 是人體必需的微量元素，selenium 每日建議攝取量 (recommended daily allowance,

RDA) 為 55 微克⁽¹⁷⁾。現今已檢測出人類約有 25 種硒蛋白 (selenoprotein)，且部分的功能為氧化還原酶，如 GPX1、GPX2、GPX3、GPX4 和 GPX6 等穀胱甘肽過氧化物酶 (glutathione peroxidases)⁽¹⁸⁾。Selenoprotein 因其為抗氧化劑可防止 DNA 損傷與突變，所以具有預防癌症的作用⁽¹⁹⁾。Selenium 也會影響免疫系統，selenoprotein 的增加可使巨噬細胞增加遷移和吞噬能力，並轉變為抗發炎的 M2 型。而缺乏 selenium 則會降低巨噬細胞的功能⁽¹⁹⁾。Ferroptosis 所產生的氧化壓力，可由抗氧化酶 GPX4 保護細胞不受脂質過氧化和 ferroptosis 的影響^(20,21)。已有研究指出，與其他 GPX 相比，GPX4 是抑制 ferroptosis 最關鍵的酵素⁽²²⁾。GPX4 的合成涉及 system xc⁻ 與甲戍戊酸路徑 (mevalonate pathway)，而 GPX4 合成需要獨特的硒代半胱氨酸 (selenocysteine)，會經由 mevalonate pathway 中的異戊烯基焦磷酸鹽 (isopentenyl pyrophosphate, IPP) 調節 Sec-tRNA，Sec-tRNA 出現後會轉錄而合成所需的 selenoprotein^(20,23,24)。Selenium 是 GPX4 中關鍵的微量元素⁽²¹⁾，於 Ingold 文獻⁽²⁵⁾中提到，將 GPX4 中的 selenocysteine 改為 cysteine，當 cysteine 被氧化為磺酸 (sulfonic acid) 後會過度氧化失活且不可逆，因此降低 GPX4 功效，使其相比於正常小鼠對 ferroptosis 會更為敏感，代表 selenocysteine 無法被其他胺基酸取代⁽²²⁾。RAS 突變的癌細胞會通過激活細胞週期促進增生，且使氧化壓力升高，造成癌細胞對抑制 GPX4 誘導的 ferroptosis 更為敏感，並發現在阻斷 NRF2/GPX4 後，顯著增加 ferroptosis 和降低抗藥性，且具有抗藥性的癌細胞更容易受 GPX4 影響^(26,27)。抑制 GPX4 所誘導的 ferroptosis 具有改善癌細胞抗藥性的潛力，近期研究指出，GPX4 的抑制劑 RSL3 的相似物通過修飾苯基取代基，可提高生物利用率，以及發現安乃近鈉 (metamizole sodium) 也是有潛力的 GPX4 抑制劑，可誘導細胞進行 ferroptosis^(28,29)。除此之外，也有研究指出 selenoprotein 中硒蛋白 I (selenoprotein I) 是獨特的膜 selenoprotein，可催化膜內酵素反應，若缺乏會導致醚連接的磷脂醯乙醇胺 (ether-linked phosphatidylethanolamine, ePE) 顯著減少和醚連接的磷脂醯膽鹼 (ether-linked phosphatidylcholine, ePC) 的過度積累，醚脂質失衡為脂質過氧化提供更多的 polyunsaturated fatty acids (PUFAs)，進而增加 ferroptosis 的敏感性⁽³⁰⁾。

Selenium 在抗氧化系統中的角色隨濃度劑量而

有所不同，在營養性濃度 (nutritional level) 或低濃度 (low concentration) 時扮演抗氧化角色；在過營養性濃度 (supra-nutritional level) 或藥理劑量時則會促進細胞內氧化壓力的累積，具有雙面刃的性質⁽¹⁹⁾。Choi 等人的研究結果發現，在高劑量的亞硒酸鈉 (sodium selenite) 下可顯著抑制細胞增生，體內與體外試驗皆降低細胞內 GPX4 蛋白的表現量但不影響其他硒蛋白，促使卵巢細胞中脂質過氧化物累積而促使 ferroptosis⁽³¹⁾。在 Chan 等人研究也指出高劑量的 sodium selenite，可促使肺腺癌 EGFR-mutant H1975 細胞與 KRAS-mutant H358 細胞的細胞週期停滯與細胞凋亡 (apoptosis)，並且降低 GPX4 與 SLC7A11 的基因表現以及導致鐵依賴型脂質過氧化物累積，說明高劑量下可引起兩種不同細胞死亡途徑；在低劑量的 sodium selenite 分別合併 osimertinib 與 adagrasib，皆可產生協同致死效應，降低藥物使用劑量，減少副作用的發生⁽³²⁾。

鐵來源及其吸收對 ferroptosis 的影響

鐵的吸收主要於十二指腸及空腸，可吸收兩種類型的鐵，分別為血基質鐵 (heme iron) 與非血基質鐵 (non-heme iron)，前者來自血紅蛋白與肌紅蛋白，生物利用率高，疾病狀態下過度施予血基質 (heme) 易造成鐵負荷和脂質過氧化物增加，促進 ferroptosis⁽³³⁾；後者需將二價鐵還原形成三價鐵後才得以吸收⁽³⁴⁾。腸道對鐵的吸收受到 hepcidin-ferroportin 軸調節，ferroportin 將鐵由腸細胞送至血漿，而 hepcidin 藉由結合 ferroportin 行使鐵吸收的負回饋機制；當維持低 hepcidin 及高 ferroportin 可快速將攝入的鐵送入循環，反之，一旦此平衡被打破，如：慢性發炎導致 hepcidin 上升，會使 heme iron 滯留腸黏膜細胞，增加 ferroptosis^(34,35)。增加飲食中鐵或補充劑的攝取是否能引起 ferroptosis？統合性研究分析膳食中鐵攝取量、heme iron、鐵相關生物指標與癌症發生風險的結果指出，飲食中 heme iron 攝取量與多種癌症發生風險具有正相關，包含大腸直腸癌、乳癌與肺癌⁽³⁶⁾。高鐵飲食 (持續給予小鼠七週含 5,000 mg FeSO₄/kg 飼料⁽³⁷⁾) 或單一使用鐵補充劑也會藉由增加腸黏膜累積鐵、ROS 與脂質過氧化物而增加 ferroptosis⁽³⁴⁾，因此須留意過量鐵對於腸道系統造成的傷害。腸道系統的 ferroptosis 與腫瘤微環境的 ferroptosis 啟動條件極為相似，所以癌症以

ferroptosis 做為治療策略時，應特別關注飲食鐵、含鐵補充劑與腸道吸收狀況，避免非特異性（non-targeted）ferroptosis 傷害正常組織。

植化素與 ferroptosis

傳統醫學以藥用植物中的活性成分作為治療，近年來也借鏡天然物為基礎來開發藥物，包括用於糖尿病、癌症、心血管疾病與神經疾病^(38, 39)。新藥開發時也會透過結構修飾、人工合成或是模仿植化素的結構來製造新藥，現今有將近半數抗癌小分子化合物為天然物或是其衍生物，這說明植化素在醫藥領域的重要性⁽⁴⁰⁾。隨著新的細胞死亡機制 ferroptosis 的發現，越來越多研究探討植化素與 ferroptosis 的關係，包括：皂苷類（saponins）、萜烯類（terpenes）與多酚類（phenols）等，研究指出會調控細胞內鐵的代謝與恆定機制則具有作為促進 ferroptosis 的能力⁽⁴¹⁾。

皂苷類（Saponins）

Formosanin C (FC) 是萃取自台灣蚤休的皂苷類植化素⁽⁴²⁾，根據台灣植物資訊整合查詢系統 (<https://tai2.ntu.edu.tw>)，蚤休別名七葉一枝花 (*Paris Formosana Hayata*)，屬於百合科 (Liliaceae)，主要生長於中國喜馬拉雅以及臺灣。此種植物已被用來治療蛇毒，也已有研究指出 FC 具有抗發炎、抗菌與抗癌的效果^(41, 43-45)。經過 FC 介入後的乳癌細胞造成的細胞生長抑制會因為專一性 ferroptosis 脂質過氧化物清除劑 ferrostatin-1 (Fer-1) 而回復，而三陰性乳癌細胞 MDA-MB-231 相較於管狀 A 型的 MCF-7 對 FC 更加敏感，FC 處理後的乳癌細胞也顯著改變 ferroptosis 相關的 mRNA 基因表現，且當鉑金類抗癌藥物 cisplatin 與 FC 合併使用時會產生協同作用增加毒殺能力。FC 會降低 SLC7A11 與 GPX4 的表現，減少細胞輸入合成 GSH 所需的 cysteine，並降低 GPX4 使細胞內脂質過氧化物累積而造成 ferroptosis⁽⁴⁶⁾。在乳癌細胞與肝癌細胞經過 FC 處理過後會同時影響鐵的代謝平衡與促進細胞自噬，細胞中 ferritin 被自噬體包覆後降解釋出游離鐵，這種現象也被稱為「鐵蛋白自噬 (ferritinophagy)」，此時細胞當中游離鐵增加會攻擊細胞膜上的脂質，最終導致 ferroptosis^(46, 47)。

知母皂素 (timosaponin AIII, TSAIII) 為固醇類

皂苷，存在於百合科植物知母 (*Anemarrhena asphodeloides* Bunge) 的根莖部，研究指出具有促進 apoptosis、細胞自噬與抑制癌細胞轉移/侵襲等多種功效⁽⁴⁸⁾。TSAIII 處理非小細胞肺癌後可抑制細胞增殖與轉移，誘導細胞週期停滯，最終引起細胞死亡，伴隨細胞內 ROS 含量上升、鐵離子大量累積合併 GSH 耗竭。引起的細胞死亡方式主要為 ferroptosis，並且此研究進一步顯示 TSAIII 可直接與熱休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 形成復合物，促進 GPX4 泛素化而降解⁽⁴⁹⁾。透過基因分析預測 TSAIII 於大腸直腸癌能誘導 ferroptosis，體外實驗證實藉由細胞內游離脂肪酸累積造成脂質過氧化物產生，並且降解 GPX4，破壞抗氧化系統，體內試驗也驗證可有效透過 ferroptosis 降低腫瘤生長⁽⁵⁰⁾。

Dioscin 屬於固醇類皂苷，已被研究具有抗發炎、免疫調節、抗病毒與抗真菌等多種功效⁽⁵¹⁾。研究也指出 Dioscin 引起黑色素瘤細胞走向 ferroptosis 是透過降低細胞 ferroportin 表現與增加 transferrin 的表現，並且提升細胞內氧化壓力與累積二價鐵離子，引起細胞死亡⁽⁵²⁾。在胃癌細胞中降低癌細胞轉移與侵襲能力，除此之外透過抑制 SLC7A11 與 GPX4 蛋白表現，降低細胞內 GSH 含量，使細胞內氧化壓力上升與過氧化物累積，造成抗氧化系統失調，最終促使 ferroptosis⁽⁵³⁾。

萜烯類（Terpenes）

熊果酸 (ursolic acid, UA) 為廣泛存在於蔬菜、水果中的萜烯類物質，因具有抗發炎、抗氧化與抗癌等作用而被熟知⁽⁵⁴⁾。在乳癌細胞研究中，相較於貼附型細胞，幹細胞有較高的 TFR1 表現與總鐵含量，且伴隨多種抗氧化相關基因表現增加，包含：SLC7A11、GPX4 與 NRF2 等。UA 可促使細胞中過氧化物累積，並且透過 ferritinophagy 使細胞中二價游離鐵堆積；在體內試驗中，UA 也能顯著抑制癌細胞增殖，並降低組織中 NRF2 表現，破壞抗氧化系統的平衡，證明 UA 具有作為 ferroptosis 誘導物的能力⁽⁵⁵⁾。UA 合併 sorafenib (肝癌一線標靶用藥) 使用，可使肝癌細胞、肺癌細胞與乳癌細胞死亡並減少藥物在單一劑量下的使用濃度，此兩種藥物合併使用引發細胞中脂質過氧化物累積，降低 SLC7A11 表現量，並且同時促進 apoptosis⁽⁵⁶⁾。

青蒿琥酯 (artemisinin, ART)，為一種萜烯類植化素已被用來治療瘧疾⁽⁵⁷⁾。因具有良好的水溶性

與安全性，被認為具有開發成為藥物的潛力，研究也指出 ART 對多種不同癌症類別皆具有抗癌的能力，包括引起細胞壞死、apoptosis 與細胞自噬⁽⁵⁸⁾。ART 可在體內與體外的肝癌細胞模式中引起 ferroptosis，並且可與 sorafenib 產生協同作用，在較低 sorafenib 劑量下就有較佳的毒殺效果，降低臨床藥物使用劑量。ART 與 sorafenib 會促使鐵蛋白降解、脂質過氧化物堆積與 GSH 含量降低，最後導致 ferroptosis⁽⁵⁹⁾。在頭頸癌細胞中，ART 可藉由細胞中脂質過氧化物累積，並減少 GSH 表現導致抗氧化系統受到破壞而促進 ferroptosis，而此現象可以透過 Fer-1 與抗氧化劑 trolox 回復⁽⁶⁰⁾。但是對 cisplatin 藥物抵抗的頭頸癌細胞則敏感度較差，因為 ART 會活化細胞中 NRF2-antioxidant response element (ARE) 路徑，促使細胞對 ferroptosis 產生抵抗，而透過抑制 NRF2 基因表現後在體內與體外試驗皆會增加對 ART 的藥物敏感度⁽⁶⁰⁾。

多酚類 (Phenols)

和厚朴酚 (honokiol) 是中草藥厚朴中的活性成分，屬於多酚類小分子天然物，已知具有抗發炎、抗氧化與抗癌等多種功效⁽⁶¹⁾。大腸直腸癌細胞株經過 honokiol 處理後，抗氧化酵素 GPX4 表現下降，並增加二價鐵離子與脂質過氧化物，此外，以電子顯微鏡觀察粒線體在經過處理後發現膜密度增加，以及內脊縮短或消失，證明細胞走向 ferroptosis⁽⁶²⁾。研究結果顯示，急性骨髓性血癌細胞處理 honokiol 後可降低細胞活性，誘導細胞週期停滯並促進 apoptosis。此外，在 THP-1 與 U-937 細胞中透過上調血鐵基質氧化酶 (heme oxygenase-1, HO-1) 表現，並且增加細胞內部脂質过氧化物的累積而誘導 ferroptosis⁽⁶³⁾。

薑黃素 (curcumin) 為一種多酚類植化素已被研究於治療多種疾病，包括：肝臟疾病、代謝症候群、發炎反應與癌症等疾病⁽⁶⁴⁾。Curcumin 也被研究在不論是單方使用或與臨床藥物合併使用皆具有抗癌效果，curcumin 在乳癌的臨床試驗中也用於單一療法 (NCT03980509) 或是與紫杉醇合併使用 (NCT03072992)，藉此觀察安全性、臨床病人生存率與腫瘤生長抑制的效果⁽⁶⁵⁾。透過生物資訊學分析，發現經過 curcumin 處理的肝癌細胞與乳癌細胞之具有顯著性差異表現的基因有參與並且促進 ferroptosis^(66, 67)。在乳癌細胞介入 curcumin 後所造成的

細胞死亡會因為加入 Fer-1 與鐵螯合劑而回復，並且 curcumin 會使游離鐵、脂質過氧化物和氧化壓力累積，並降低抗氧化酵素 GPX4 表現，增加 HO-1 表現使細胞中游離鐵堆積，最終導致細胞死亡⁽⁶⁷⁾。在骨肉瘤細胞經過 curcumin 介入後，可以顯著降低癌細胞存活率與腫瘤體積，其抑制癌細胞生長的機制係透過促使細胞生長週期停滯、apoptosis 與 ferroptosis，在形態學上會造成粒線體的體積縮小、膜的密度增加與粒線體皺摺減少或消失，並使細胞當中 ROS 與氧化壓力增加，同時降低 GSH 與 GPX4 的表現使抗氧化系統受到破壞。然而，此現象會因為 ferroptosis 專一性抑制劑與 NRF2 活化劑的介入而逆轉，說明 curcumin 會調控 NRF2/GPX4 訊息傳遞路徑⁽⁶⁸⁾。Curcumin 生物利用率差，人體不易吸收，研究發現利用胡椒鹼能增加 2000% 的 curcumin 生物利用率^(69, 70)。在臨床試驗 I 期，給高風險疾病患者口服 curcumin 4-8 克，血清濃度約為 0.4-3.2 μM ，且連續三個月服用 curcumin 8 克，對人體沒有毒性⁽⁷¹⁾；另一臨床試驗給予晚期大腸直腸癌患者口服 curcumin 0.45-3.6 克，未觀察到劑量毒性，血漿中 curcumin 約在 10 nmol/L 內⁽⁷²⁾。礙於 curcumin 生物利用率低，這些研究結果顯示，若無高劑量補充，其膳食劑量並不足以達到誘導 ferroptosis 效果。

結 論

Ferroptosis 被認為是受到多種代謝途徑干擾的機制，細胞代謝、營養訊號和細胞氧化還原條件皆與其相關。因此，細胞條件與培養基的組成變化，以及提供給動物模型的飲食，若影響細胞培養和體內的細胞代謝狀態，皆有可能改變細胞和組織對 ferroptosis 的敏感性。本篇綜論論文彙整營養素與多種植化素對 ferroptosis 調控的關鍵機轉 (表一)，包括鐵透過促進 fenton reaction 增加細胞中 ROS 累積、selenium 在 GPX4 調節中的關鍵性、葡萄糖與 NADPH 代謝對抗氧化能力的支撐、以及多種植化素 (如：formosanin C、curcumin、ART 等) 透過調節 GPX4、SLC7A11 或促進脂質過氧化以誘導癌細胞進行 ferroptosis。另外，為改善長期使用抗癌藥物而引發多種癌症的藥物不敏感與副作用的問題，許多的證據證實使用天然化合物治療癌症具有增強抗癌藥物治療效果。但許多植化素 (如：curcumin) 吸收率低，建議進行配方改良以強化治療效果。另

表一 營養素與植化素對 ferroptosis 影響之關鍵機轉總表

Table 1. Overview of ferroptosis-related pathways modulated by nutrients and phytochemicals

Class	Compound	Disease	Mechanism	Ref
Nutrients	Iron	-	Accumulates ROS and results in cell membrane damage	(6)
	Selenium	-	Inhibits lipid peroxidation	
	PUFAs	-	Promotes lipid peroxidation	
	Glucose	-	Provides NADPH to regenerate GSH and maintains the function of GPX4	(13)
Saponins	Formosanin C	Breast cancer	Decreases SLC7A11 and GPX4 expressions	(46)
		Hepatocellular carcinoma	Induces ferritinophagy	(47)
	Timosaponin AIII	Lung cancer	Targets and facilitates HSP90-mediated GPX4 ubiquitination and degradation	(49)
		Colon cancer	Accumulates ROS and iron and decreases GSH level	(50)
	Dioscin	Melanoma	Degrades ferroportin and accumates ROS	(52)
		Gastric cancer	Inhibites SLC7A11 and GPX4 expressions	(53)
	Terpenes	Ursolic acid	Breast cancer	Decreases ferroportin expression and accumulates ferrous iron
Breast cancer			Accumulates ferrous iron and ROS	(56)
Hepatocellular Carcinoma				
Lung cancer				
Artesunate	Hepatocellular carcinoma	Accumates ROS and decreases GSH level	(59)	
	Head and neck cancer	Decreases GSH level	(60)	
Phenols	Honokiol	Colon cancer	Accumates ROS and decreases GPX4 expression	(62)
		Acute myeloid leukemia	Upregulates HO-1 expression	(63)
	Curcumin	Hepatocellular carcinoma	Elevates ROS and decreases GSH and GPX4 expressions	(66)
		Breast Cancer	Accumulates intracellular iron, ROS, and lipid peroxides	(67)

外，也可發展以 ferroptosis 為核心的癌症營養療法，如：高鐵飲食、selenium 補充與低碳飲食等皆可影響癌細胞對 ferroptosis 的敏感性。Ferroptosis 也與調控多種人類疾病相關，近期在神經性退化疾病、心血管疾病、自體免疫疾病和發炎症狀（敗血症與 COVID-19 等）皆有在體內或體外以 ferroptosis 當作治療標靶的相關研究，未來應透過疾病特异性動物模式驗證效果與安全性。綜合上述，ferroptosis 不僅具備成為新型抗癌策略的潛力，也為營養學與藥理學提供嶄新的契機與方向，未來有望用於治療癌症以外的患者，提供新穎的疾病治療模式。

聲 明

致 謝

本篇不適用

資 金

科技部（MOST 106-2320-B-003-006-MY3 及 109-2320-B-003-006-MY3）、國家科學及技術委員會（NSTC 112-2320-B-003-003-MY3）

作者的貢獻

計畫撰寫與完稿審閱：蘇純立

稿件撰寫：王保元、陳晴盈、蔡舒評、
許琦佩、蘇品仔

倫理審查並同意參與

本篇不適用

利益衝突

所有作者均無利益衝突

參考文獻

- Manz DH, Blanchette NL, Paul BT, Torti FM, Torti SV. Iron and cancer: recent insights. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1368:149-61.
- Liang W, Ferrara N. Iron Metabolism in the Tumor Micro-environment: Contributions of Innate Immune Cells. *Front Immunol.* 2020;11:626812.
- Wilson MJ, Harlaar JJ, Jeekel J, Schipperus M, Zwaginga JJ. Iron therapy as treatment of anemia: A potentially detrimental and hazardous strategy in colorectal cancer patients. *Med Hypotheses.* 2018;110:110-3.
- Gao W, Wang X, Zhou Y, Wang X, Yu Y. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:196.
- Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1. *Redox Biol.* 2020;28:101328.
- Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2021;31:107-25.
- Jiang H, Muir RK, Gonciarz RL, et al. Ferrous iron-activatable drug conjugate achieves potent MAPK blockade in KRAS-driven tumors. *J Exp Med.* 2022;219: e20210739.
- Fernandez-Acosta R, Iriarte-Mesa C, Alvarez-Alminaque D, et al. Novel Iron Oxide Nanoparticles Induce Ferroptosis in a Panel of Cancer Cell Lines. *Molecules.* 2022;27:3970.
- Boroughs LK, DeBerardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat Cell Biol.* 2015;17:351-9.
- Kobayashi H, Yoshimoto C, Matsubara S, Shigetomi H, Imanaka S. A comprehensive overview of recent developments on the mechanisms and pathways of ferroptosis in cancer: the potential implications for therapeutic strategies in ovarian cancer. *Cancer Drug Resist.* 2023; 6:547-66.
- Moon DO. NADPH Dynamics: Linking Insulin Resistance and β -Cells Ferroptosis in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2023;25:342.
- Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell.* 2021;12:599-620.
- Yao X, Li W, Fang D, et al. Emerging Roles of Energy Metabolism in Ferroptosis Regulation of Tumor Cells. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8:e2100997.
- Yan Y, Teng H, Hang Q, et al. SLC7A11 expression level dictates differential responses to oxidative stress in cancer cells. *Nat Commun.* 2023;14:3673.
- Liu X, Zhang Y, Zhuang L, Olszewski K, Gan B. NADPH debt drives redox bankruptcy: SLC7A11/xCT-mediated cystine uptake as a double-edged sword in cellular redox regulation. *Genes Dis.* 2021;8:731-45.
- Chen J, Qin C, Zhou Y, Chen Y, Mao M, Yang J. Metformin may induce ferroptosis by inhibiting autophagy via lncRNA H19 in breast cancer. *FEBS Open Bio.* 2022;12:146-53.
- Rocourt CR, Cheng WH. Selenium supranutrition: are the potential benefits of chemoprevention outweighed by the promotion of diabetes and insulin resistance? *Nutrients.* 2013;5:1349-65.
- Gladyshev VN, Arner ES, Berry MJ, et al. Selenoprotein Gene Nomenclature. *J Biol Chem.* 2016;291:24036-40.
- Razaghi A, Poorebrahim M, Sarhan D, Bjornstedt M. Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *Eur J Cancer.* 2021;155:256-67.
- Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18:280-96.
- Qi Y, Zhang X, Wu Z, et al. Ferroptosis Regulation by Nutrient Signalling. *Nutr Res Rev.* 2022;35:282-94.
- Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell.* 2014; 156:317-31.
- Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling. *Mol Cell.* 2022;82:2215-27.
- Mishima E, Conrad M. Nutritional and Metabolic Control of Ferroptosis. *Annu Rev Nutr.* 2022;42:275-309.
- Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis. *Cell.* 2018;172:409-22 e21.
- Liu Y, Wan Y, Jiang Y, Zhang L, Cheng W. GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023;1878:188890.
- Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. *Nature.* 2017;551:247-50.
- Cao Y, Wu B, Xu Y, et al. Discovery of GPX4 inhibitors through FP-based high-throughput screening. *Eur J Med Chem.* 2024;265:116044.
- Randolph JT, O'Connor MJ, Han F, et al. Discovery of

- a Potent Chloroacetamide GPX4 Inhibitor with Bioavailability to Enable Target Engagement in Mice, a Potential Tool Compound for Inducing Ferroptosis In Vivo. *J Med Chem.* 2023;66:3852-65.
30. Xu J, Tang Y, Sheng X, et al. Secreted stromal protein ISLR promotes intestinal regeneration by suppressing epithelial Hippo signaling. *EMBO J.* 2020;39:e103255.
 31. Choi JA, Lee EH, Cho H, Kim JH. High-Dose Selenium Induces Ferroptotic Cell Death in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1918.
 32. Chan LS, Liu J, Li MSC, Li L, Tao Q, Mok TSK. Selenite as a dual apoptotic and ferroptotic agent synergizes with EGFR and KRAS inhibitors with epigenetic interference. *Clin Epigenetics.* 2023;15:36.
 33. Dang D, Meng Z, Zhang C, Li Z, Wei J, Wu H. Heme induces intestinal epithelial cell ferroptosis via mitochondrial dysfunction in transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 2022;36:e22649.
 34. Huo C, Li G, Hu Y, Sun H. The Impacts of Iron Overload and Ferroptosis on Intestinal Mucosal Homeostasis and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022;23:14195.
 35. Delesderrier E, Monteiro JDC, Freitas S, Pinheiro IC, Batista MS, Citelli M. Can Iron and Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Induce Ferroptosis? *Cell Physiol Biochem.* 2023;57:24-41.
 36. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:12-31.
 37. Gu K, Wu A, Yu B, et al. Iron overload induces colitis by modulating ferroptosis and interfering gut microbiota in mice. *Sci Total Environ.* 2023;905:167043.
 38. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14:111-29.
 39. Kibble M, Saarinen N, Tang J, Wennerberg K, Makela S, Aittokallio T. Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products. *Nat Prod Rep.* 2015;32:1249-66.
 40. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79:629-61.
 41. Khan F, Pandey P, Verma M, et al. Emerging trends of phytochemicals as ferroptosis modulators in cancer therapy. *Biomed Pharmacother.* 2024;173:116363.
 42. Wu RT, Chiang HC, Fu WC, Chien KY, Chung YM, Horng LY. Formosanin-C, an immunomodulator with antitumor activity. *Int J Immunopharmacol.* 1990;12:777-86.
 43. Rong-Tsun W, Hsueh-Ching C, Wan-Chyung F, Kwang-Yu C, Yu-Mei C, Lin-Yea H. Formosanin-C, an immunomodulator with antitumor activity. *Int J Immunopharmacol.* 1990; 12:777-86.
 44. Wei G, Sun J, Hou Z, et al. Novel antitumor compound optimized from natural saponin Albiziabioside A induced caspase-dependent apoptosis and ferroptosis as a p53 activator through the mitochondrial pathway. *Eur J Med Chem.* 2018;157:759-72.
 45. Liu J, Man S, Liu Z, Ma L, Gao W. A synergistic antitumor effect of polyphyllin I and formosanin C on hepatocarcinoma cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26:4970-5.
 46. Chen HC, Tang HH, Hsu WH, et al. Vulnerability of Triple-Negative Breast Cancer to Saponin Formosanin C-Induced Ferroptosis. *Antioxidants (Basel).* 2022;11:298.
 47. Lin P-L, Tang H-H, Wu S-Y, Shaw N-S, Su C-L. Saponin Formosanin C-Induced Ferritinophagy and Ferroptosis in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Antioxidants.* 2020;9:682.
 48. Liu Z, Cao Y, Guo X, Chen Z. The Potential Role of Timosaponin-AIII in Cancer Prevention and Treatment. *Molecules.* 2023;28:5500.
 49. Zhou C, Yu T, Zhu R, et al. Timosaponin AIII promotes non-small-cell lung cancer ferroptosis through targeting and facilitating HSP90 mediated GPX4 ubiquitination and degradation. *Int J Biol Sci.* 2023;19:1471-89.
 50. Shen C, Liu J, Liu H, et al. Timosaponin AIII induces lipid peroxidation and ferroptosis by enhancing Rab7-mediated lipophagy in colorectal cancer cells. *Phytomedicine.* 2024;122:155079.
 51. Tao X, Yin L, Xu L, Peng J. Dioscin: A diverse acting natural compound with therapeutic potential in metabolic diseases, cancer, inflammation and infections. *Pharmacol Res.* 2018;137:259-69.
 52. Xie Y, Chen G. Dioscin induces ferroptosis and synergistic cytotoxicity with chemotherapeutics in melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;557:213-20.
 53. Lu D, Yuan L, Wang Z, et al. Dioscin induces ferroptosis to suppress the metastasis of gastric cancer through the SLC7A11/GPX4 axis. *Free Radic Res.* 2025;1-16.
 54. Seo DY, Lee SR, Heo JW, et al. Ursolic acid in health and disease. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018;22:235-48.
 55. Yang X, Liang B, Zhang L, et al. Ursolic acid inhibits the proliferation of triple-negative breast cancer stem-like cells through NRF2-mediated ferroptosis. *Oncol Rep.* 2024;52:94.
 56. Li H, Yu Y, Liu Y, et al. Ursolic acid enhances the antitumor effects of sorafenib associated with Mcl-1-related apoptosis and SLC7A11-dependent ferroptosis in human cancer. *Pharmacol Res.* 2022;182:106306.
 57. Zhang J, Li Y, Wan J, Zhang M, Li C, Lin J. Artesunate: A review of its therapeutic insights in respiratory diseases. *Phytomedicine.* 2022;104:154259.
 58. Efferth T. From ancient herb to modern drug: Artemisia annua and artemisinin for cancer therapy. *Semin Cancer Biol.* 2017;46:65-83.
 59. Li ZJ, Dai HQ, Huang XW, et al. Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42:301-10.
 60. Roh J-L, Kim EH, Jang H, Shin D. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis. *Redox Biology.* 2017;11:254-62.

61. Rauf A, Olatunde A, Imran M, et al. Honokiol: A review of its pharmacological potential and therapeutic insights. *Phytomedicine*. 2021;90:153647.
62. Guo C, Liu P, Deng G, et al. Honokiol induces ferroptosis in colon cancer cells by regulating GPX4 activity. *Am J Cancer Res*. 2021;11:3039-54.
63. Lai X, Sun Y, Zhang X, et al. Honokiol Induces Ferroptosis by Upregulating HMOX1 in Acute Myeloid Leukemia Cells. *Front Pharmacol*. 2022;13:897791.
64. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Swelum AA, et al. Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. *J Sci Food Agric*. 2021;101:5747-62.
65. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients*. 2019;11:2376.
66. Liu Z, Ma H, Lai Z. The Role of Ferroptosis and Cuproptosis in Curcumin against Hepatocellular Carcinoma. *Molecules*. 2023;28:1623.
67. Li R, Zhang J, Zhou Y, et al. Transcriptome Investigation and In Vitro Verification of Curcumin-Induced HO-1 as a Feature of Ferroptosis in Breast Cancer Cells. *Longevity OMAC*. 2020;2020:3469840.
68. Yuan C, Fan R, Zhu K, Wang Y, Xie W, Liang Y. Curcumin induces ferroptosis and apoptosis in osteosarcoma cells by regulating Nrf2/GPX4 signaling pathway. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023;248:2183-97.
69. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998;64:353-6.
70. Han H-K. The effects of black pepper on the intestinal absorption and hepatic metabolism of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:721-9.
71. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*. 2001; 21:2895-900.
72. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, et al. Phase I Clinical Trial of Oral Curcumin: Biomarkers of Systemic Activity and Compliance. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6847-54.

癌症之鐵依賴型細胞死亡的潛在應用

王保元^{1,2} 陳晴盈¹ 蔡舒評¹ 許琦佩¹ 蘇品仔¹ 蘇純立^{1*}

¹國立臺灣師範大學生命科學專業學院營養科學碩士學位學程

²臺大醫院營養室

(收稿日期：114 年 5 月 17 日。接受日期：114 年 07 月 31 日)

摘要 鐵是人體必需的微量營養素。過往研究發現癌細胞有促進鐵累積與活性氧物質產生的趨勢。鐵依賴型細胞死亡 (ferroptosis) 是一種新型態細胞死亡機制，與細胞內累積過多的鐵與脂質過氧化物有關，具有成為新興抗癌治療策略的潛力。先前研究指出，不同血清濃度的葡萄糖、鐵、硒與其他營養素皆可能干擾細胞和組織的代謝，進而影響 ferroptosis 敏感性。植化素也能透過促進 ferroptosis 改善藥物耐受性並降低副作用。例如，formosanin C、薑黃素 (curcumin) 與青蒿素 (artemisinin) 具有抑制癌細胞抗氧化能力 (抑制 GPX4 與 GSH) 和增加鐵毒性 (降解 ferritin 與上調 HO-1) 的作用，提供誘導 ferroptosis 的理想條件。本篇綜論論文主要討論營養條件的改變與 ferroptosis 之間的相互作用，並針對癌症，闡述開發具有生物活性的植化素以減少癌症治療的嚴重副作用及克服 ferroptosis 阻抗相關疾病的創新策略。

關鍵字：鐵依賴型細胞死亡、癌症、植化素、營養素、穀胱甘肽過氧化物酶 4、硒、天然物

* 通訊作者：蘇純立

通訊地址：11677 台北市文山區汀州路四段 88 號

電話：+886-2-7749-1436; 傳真：+886-2-2931-2904

電子郵件：chunlisu@ntnu.edu.tw