

补骨脂查尔酮靶向转铁蛋白受体并增敏吉西他滨抑制膀胱癌进展

张子豪^{1,2}, 袁晨越³, 葛秦涛^{1,2}, 曹达龙¹, 刘王睿⁴, 徐梦³, 王孟菲³, 冯涛^{1,2},
汪越¹, 郑盛锋¹, 王中原¹, 张玮¹, 田熙¹, 黄巍³, 陈子琦³, 屠超⁵,
张海梁¹, 施国海¹, 孟佳林⁶, 沈益君¹, 王子良³, 叶定伟¹

¹复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科

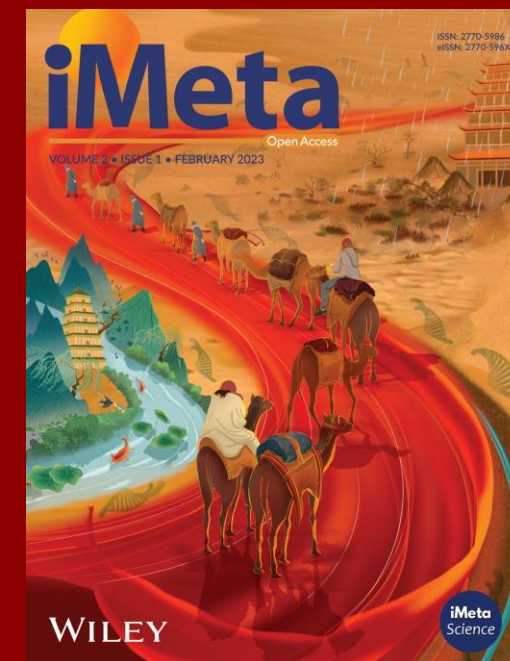
²复旦大学生命医学院青岛研究所

³上海中医药大学附属中医院肿瘤研究所

⁴上海交通大学医学院仁济医院泌尿外科

⁵苏州大学附属第三医院

⁶安徽医科大学第一附属医院泌尿外科

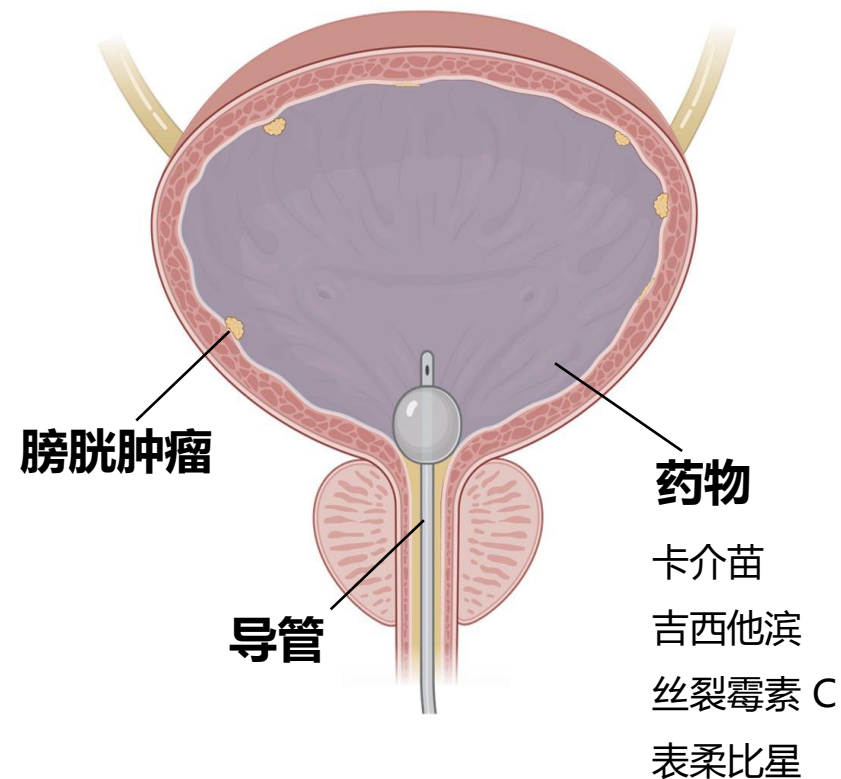


Zihao Zhang, Chenyue Yuan, Qintao Ge, Dalong Cao, Wangrui Liu, Meng Xu, Mengfei Wang, et al. 2025.
Bavachalcone targets transferrin receptor and sensitizes gemcitabine to affect bladder cancer progression. *iMeta* 4:
e70071. <https://doi.org/10.1002/imt2.70071>.



背景

	Male				Female		
Estimated New Cases	Prostate	313,780	30%	 	Breast	316,950	32%
	Lung & bronchus	110,680	11%		Lung & bronchus	115,970	12%
	Colon & rectum	82,460	8%		Colon & rectum	71,810	7%
	Urinary bladder	65,080	6%		Uterine corpus	69,120	7%
	Melanoma of the skin	60,550	6%		Melanoma of the skin	44,410	4%
	Kidney & renal pelvis	52,410	5%		Non-Hodgkin lymphoma	35,210	4%
	Non-Hodgkin lymphoma	45,140	4%		Pancreas	32,490	3%
	Oral cavity & pharynx	42,500	4%		Thyroid	31,350	3%
	Leukemia	38,720	4%		Kidney & renal pelvis	28,570	3%
	Pancreas	34,950	3%		Leukemia	28,170	3%
	All sites	1,053,250			All sites	988,660	
Estimated Deaths	Lung & bronchus	64,190	20%	 	Lung & bronchus	60,540	21%
	Prostate	35,770	11%		Breast	42,170	14%
	Colon & rectum	28,900	9%		Pancreas	24,930	8%
	Pancreas	27,050	8%		Colon & rectum	24,000	8%
	Liver & intrahepatic bile duct	19,250	6%		Uterine corpus	13,860	5%
	Leukemia	13,500	4%		Ovary	12,730	4%
	Esophagus	12,940	4%		Liver & intrahepatic bile duct	10,840	4%
	Urinary bladder	12,640	4%		Leukemia	10,040	3%
	Non-Hodgkin lymphoma	11,060	3%		Non-Hodgkin lymphoma	8,330	3%
	Brain & other nervous system	10,170	3%		Brain & other nervous system	8,160	3%
	All sites	323,900			All sites	294,220	

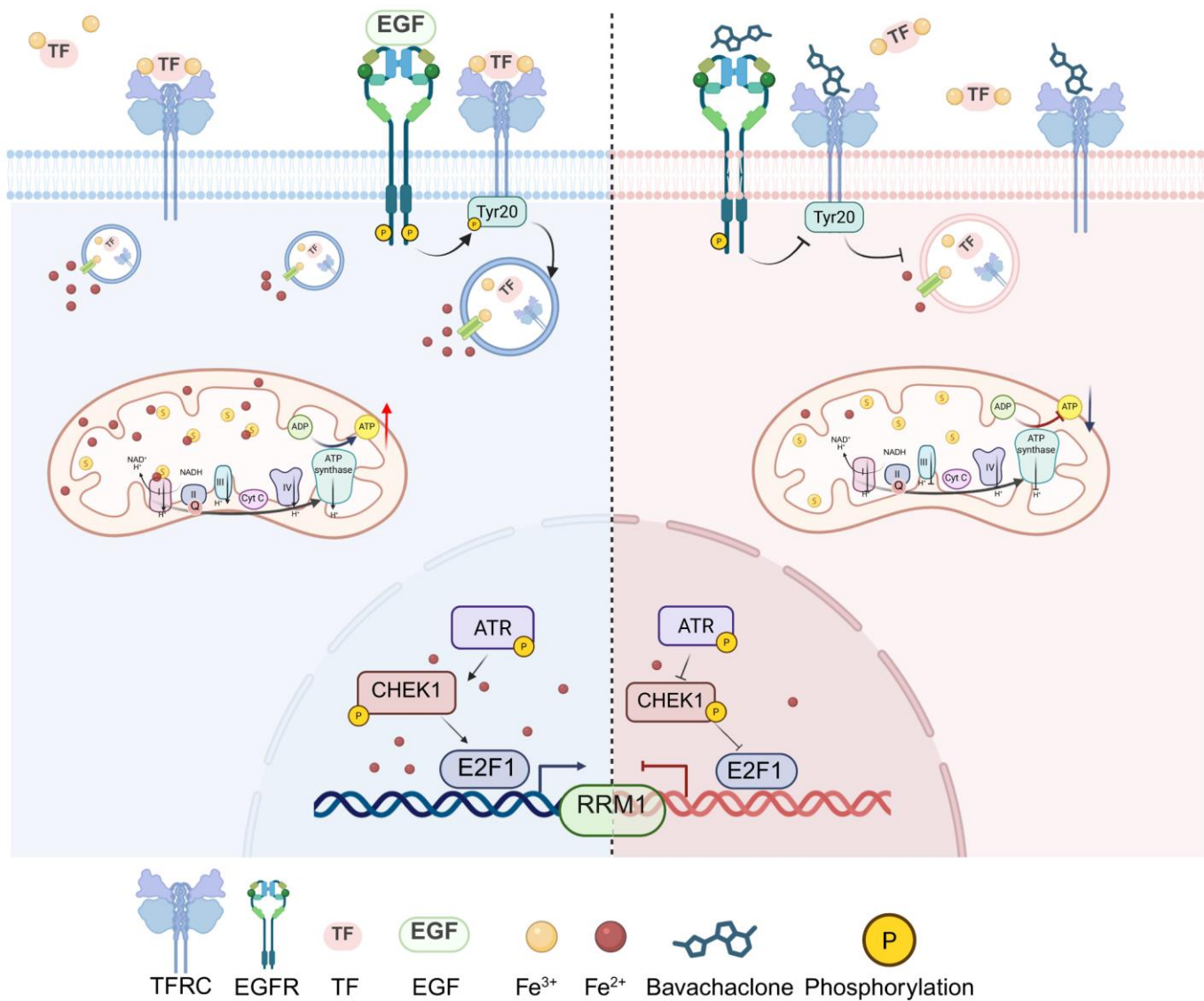


- ◆ 尿路上皮癌是常见的泌尿系恶性肿瘤之一。
- ◆ 膀胱癌患者中约有70%–75%为非肌层浸润型膀胱癌。

- ◆ 术后膀胱内灌注是一项重要的干预措施。



亮点



- 利用高通量药物筛选和类器官模型，我们发现补骨脂查尔酮能有效提高膀胱癌对吉西他滨的敏感性。
- 补骨脂查尔酮可以直接靶向TFRC和EGFR，抑制铁离子内流并稳定细胞膜上的TFRC。
- 补骨脂查尔酮通过抑制铁依赖的ATR-CHEK1-E2F1信号通路，抑制吉西他滨关键耐药蛋白RRM1的表达。
- 利用PDX模型和膀胱癌原位模型验证补骨脂查尔酮联合吉西他滨可有效抑制膀胱癌的恶性进展。

结果

◆ 建立细胞与患者来源类器官模型用于中药单体体外筛选

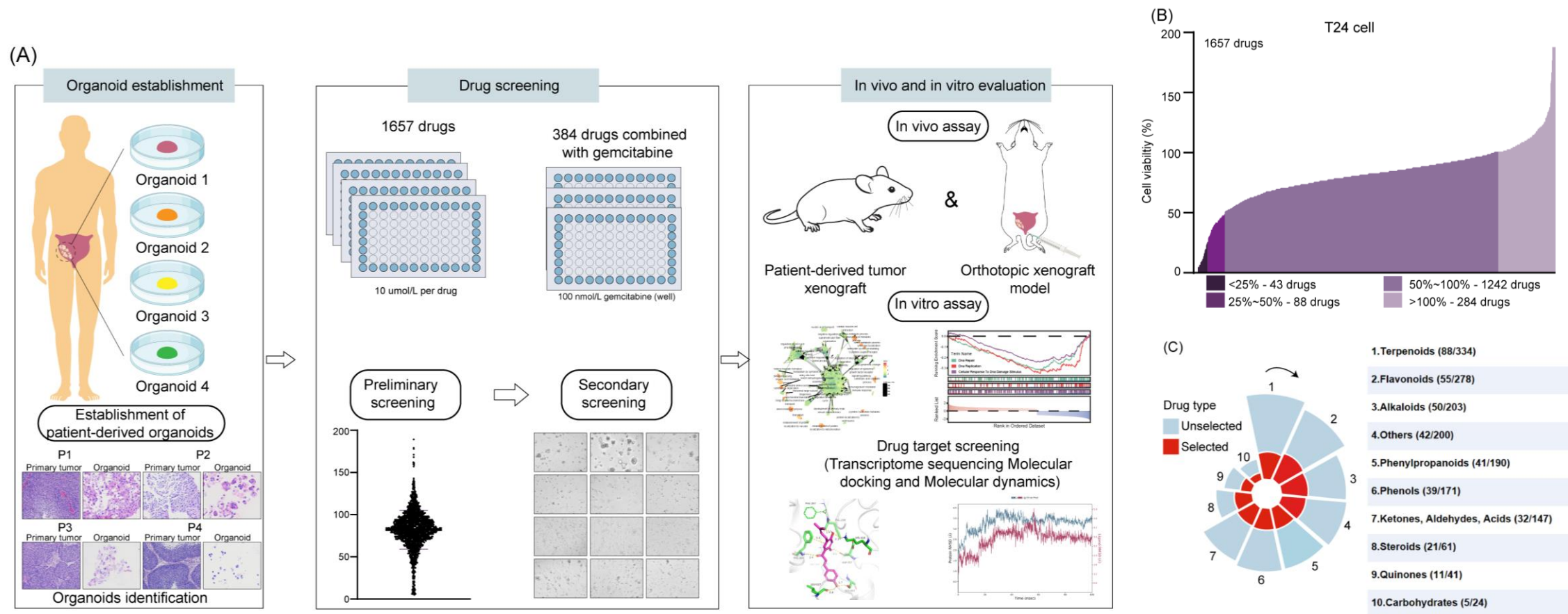
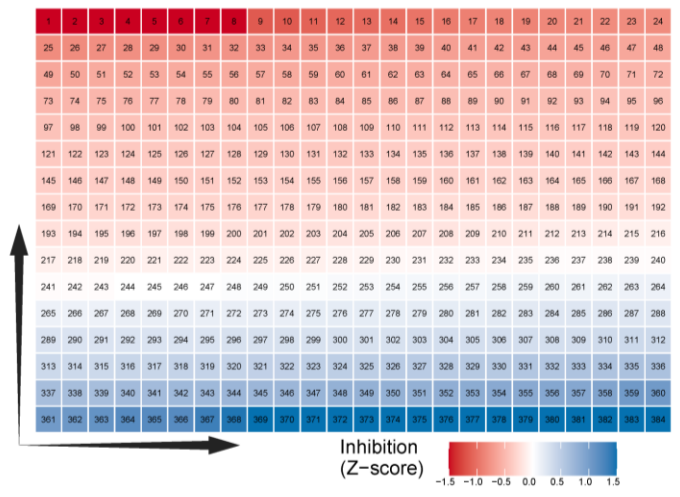


图1. 基于膀胱癌细胞和类器官的药物筛选

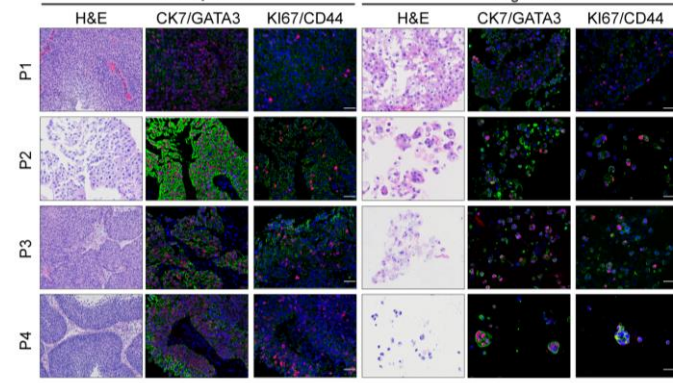
结果

建立细胞与患者来源类器官模型用于中药单体体外筛选

(D)



(E)



(F)

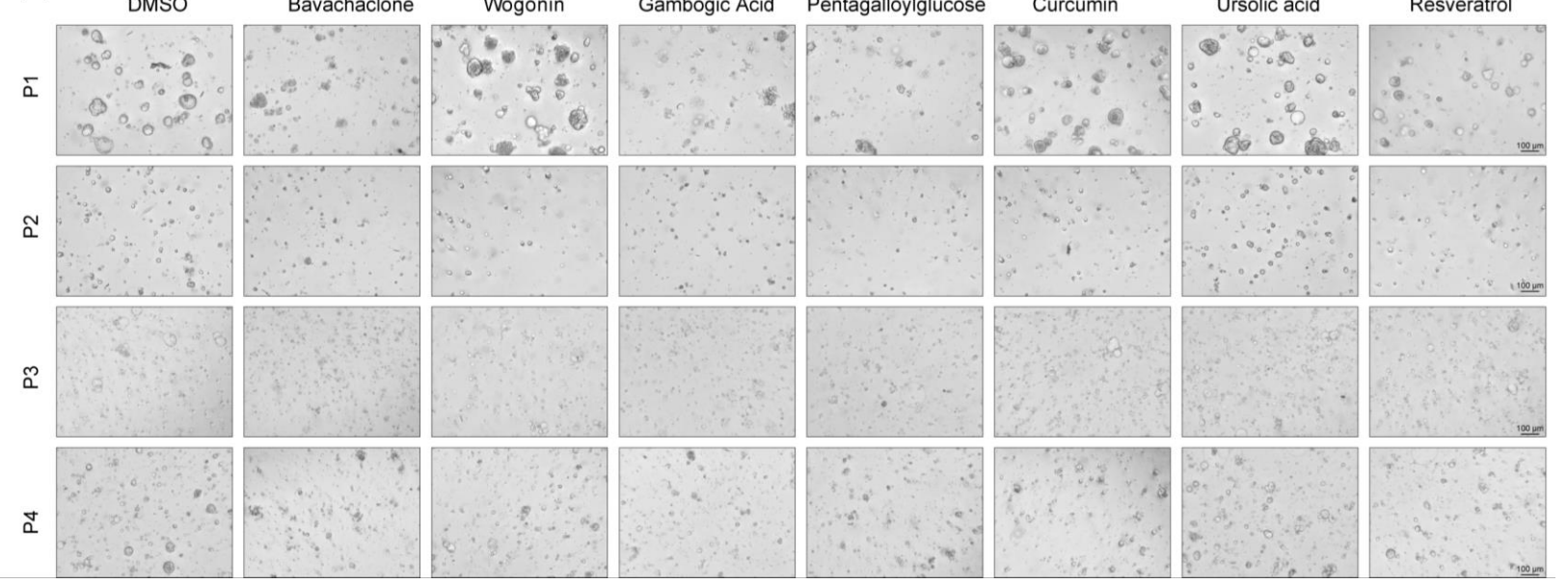


图1. 基于膀胱癌细胞和类器官的药物筛选

结果

◆ 补骨脂查尔酮在体内外抑制膀胱癌恶性进展

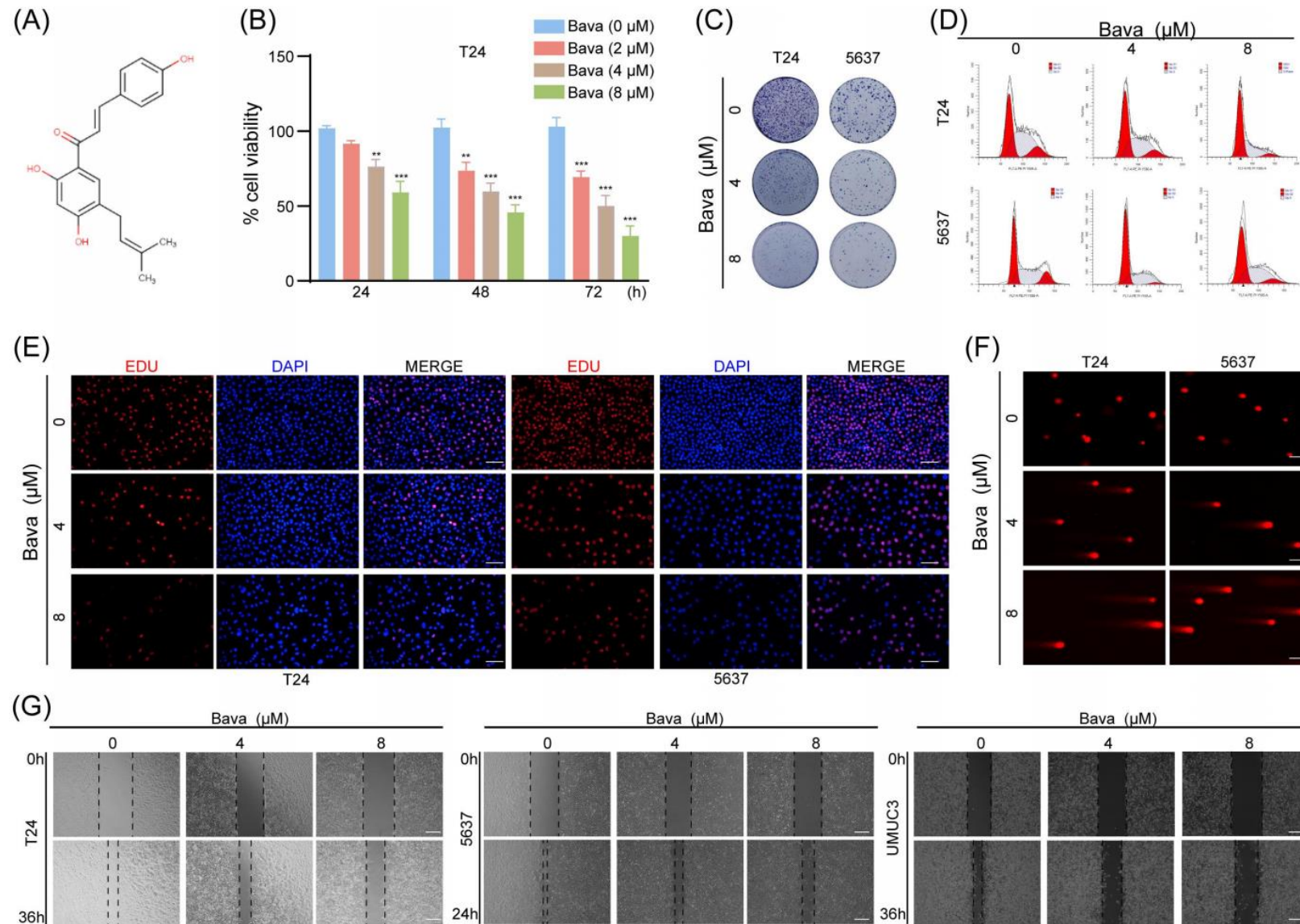


图2. 补骨脂查尔酮抑制膀胱癌的体内外研究



结果

◆ 补骨脂查尔酮在体内外抑制膀胱癌恶性进展

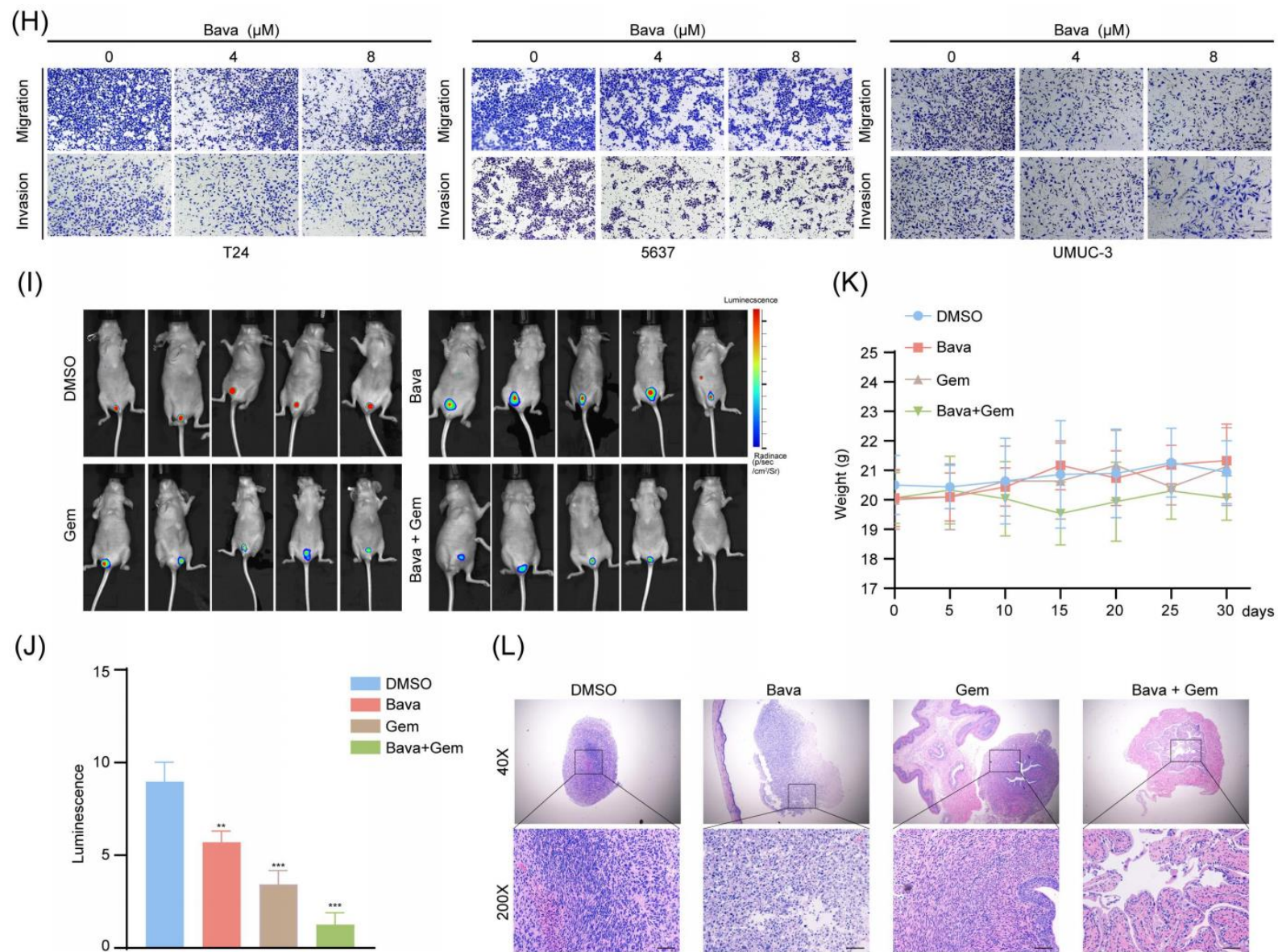


图2. 补骨脂查尔酮抑制膀胱癌的体内外研究

结果

补骨脂查尔酮靶向TFRC和EGFR

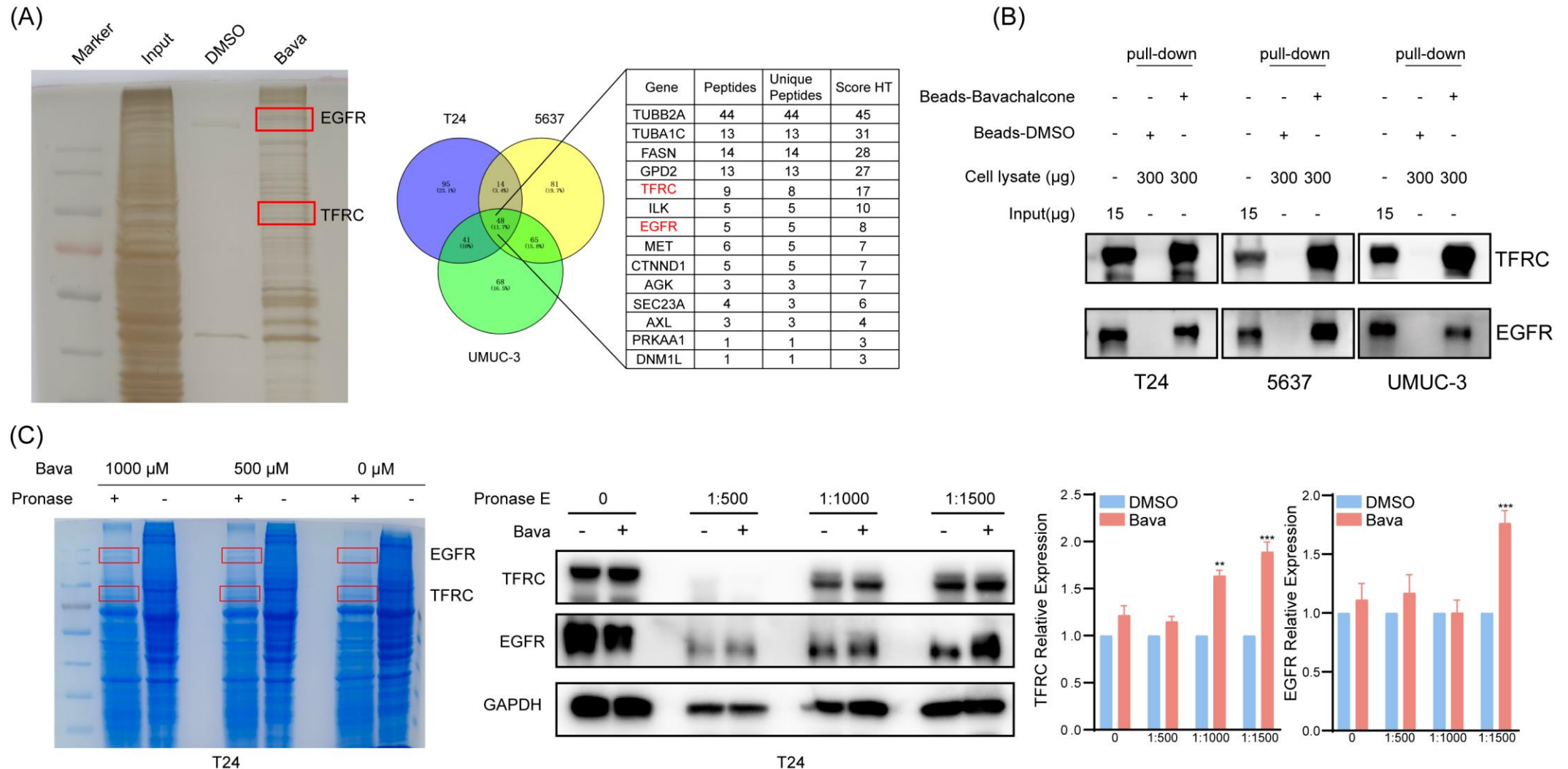


图3. 补骨脂查尔酮直接靶向TFRC和EGFR，并与Tf 竞争TFRC结合。

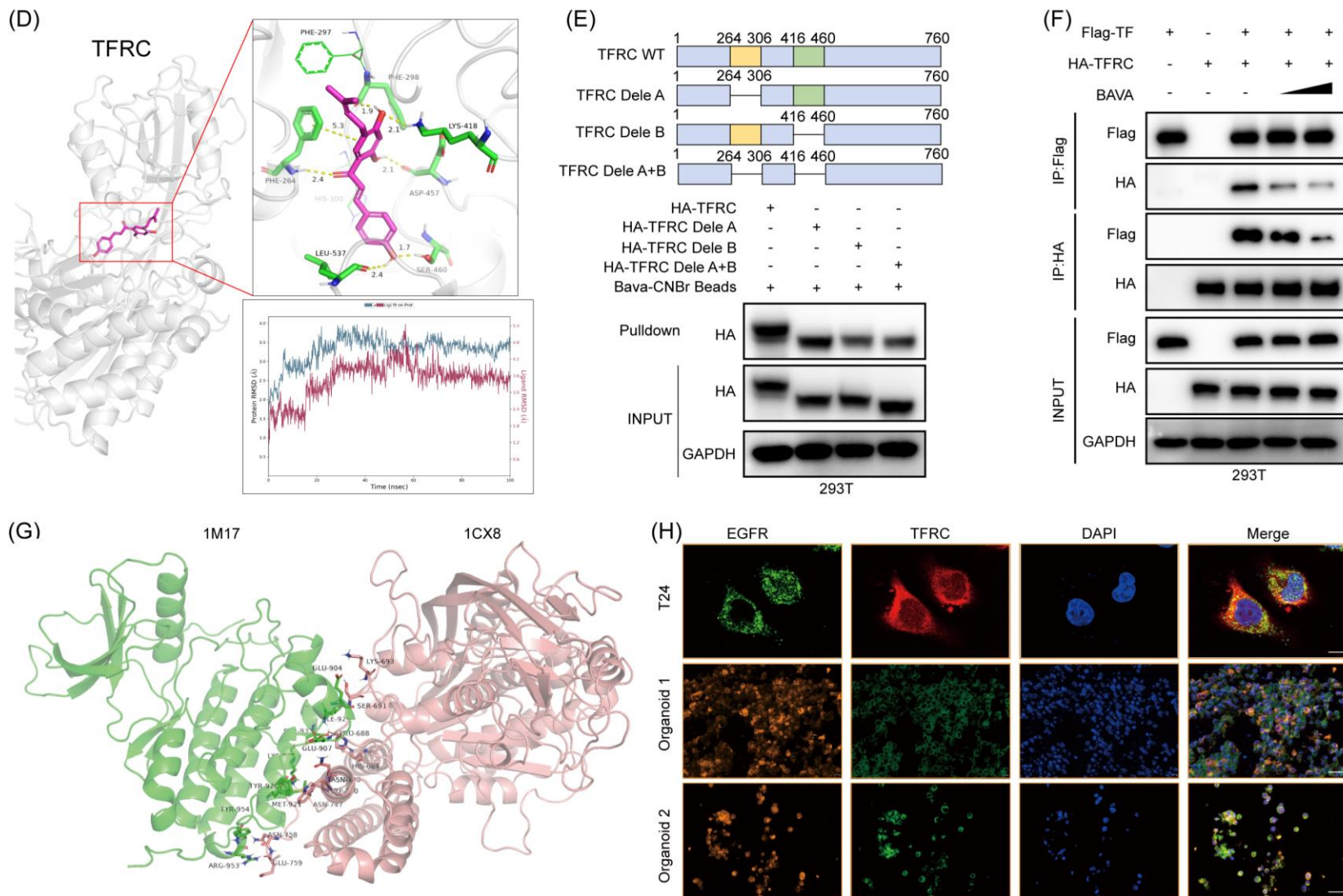


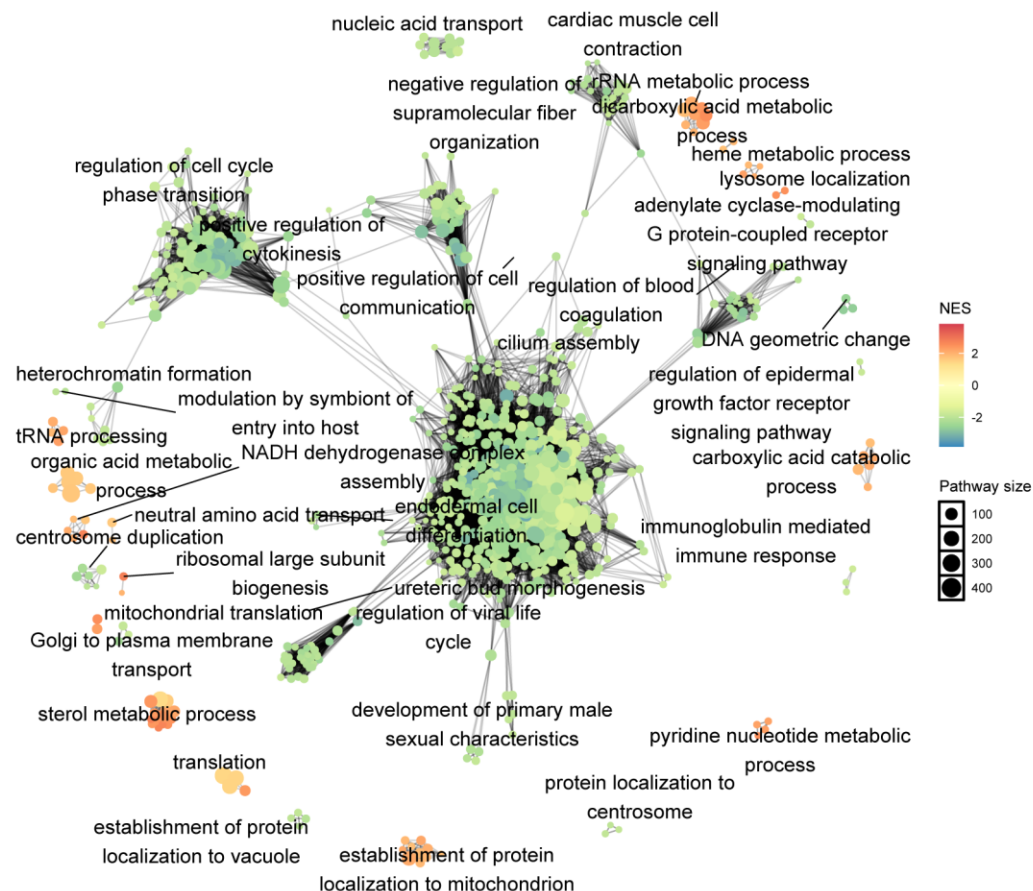
图3. 补骨脂查尔酮直接靶向TFRC和EGFR, 并与Tf 竞争TFRC结合。



结果

◆ Bava调节细胞内铁稳态和线粒体代谢并抑制DNA损伤修复

(A)



(B)

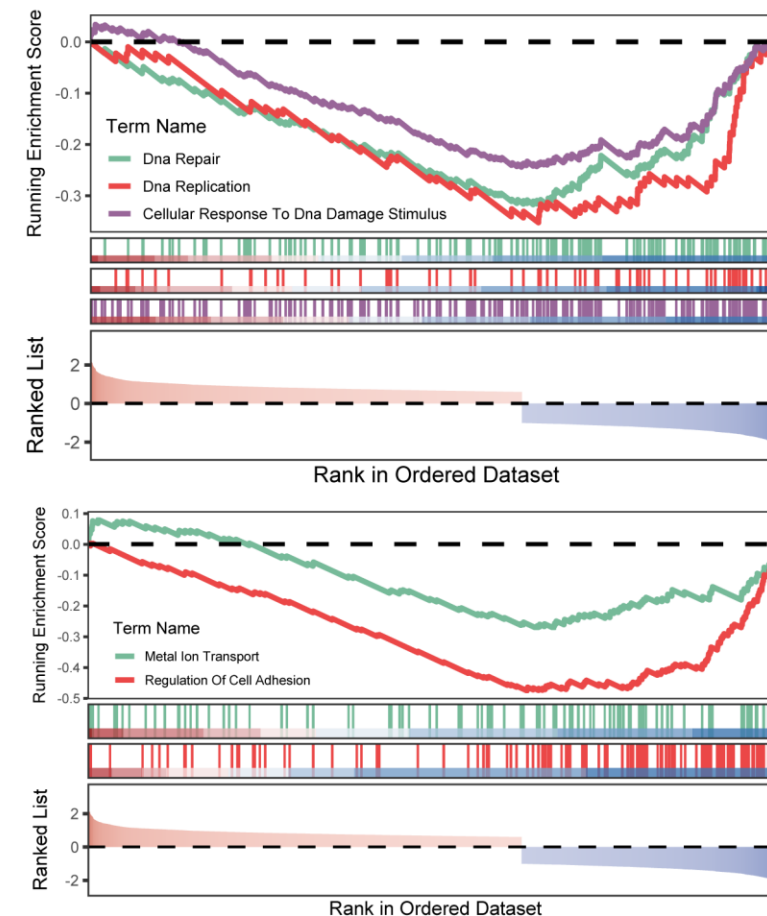


图4. 补骨脂查尔酮通过抑制铁依赖性 ATR-CHEK1-E2F1

信号通路，抑制膀胱癌 DNA 损伤修复。

结果

◆ Bava调节细胞内铁稳态和线粒体代谢并抑制DNA损伤修复

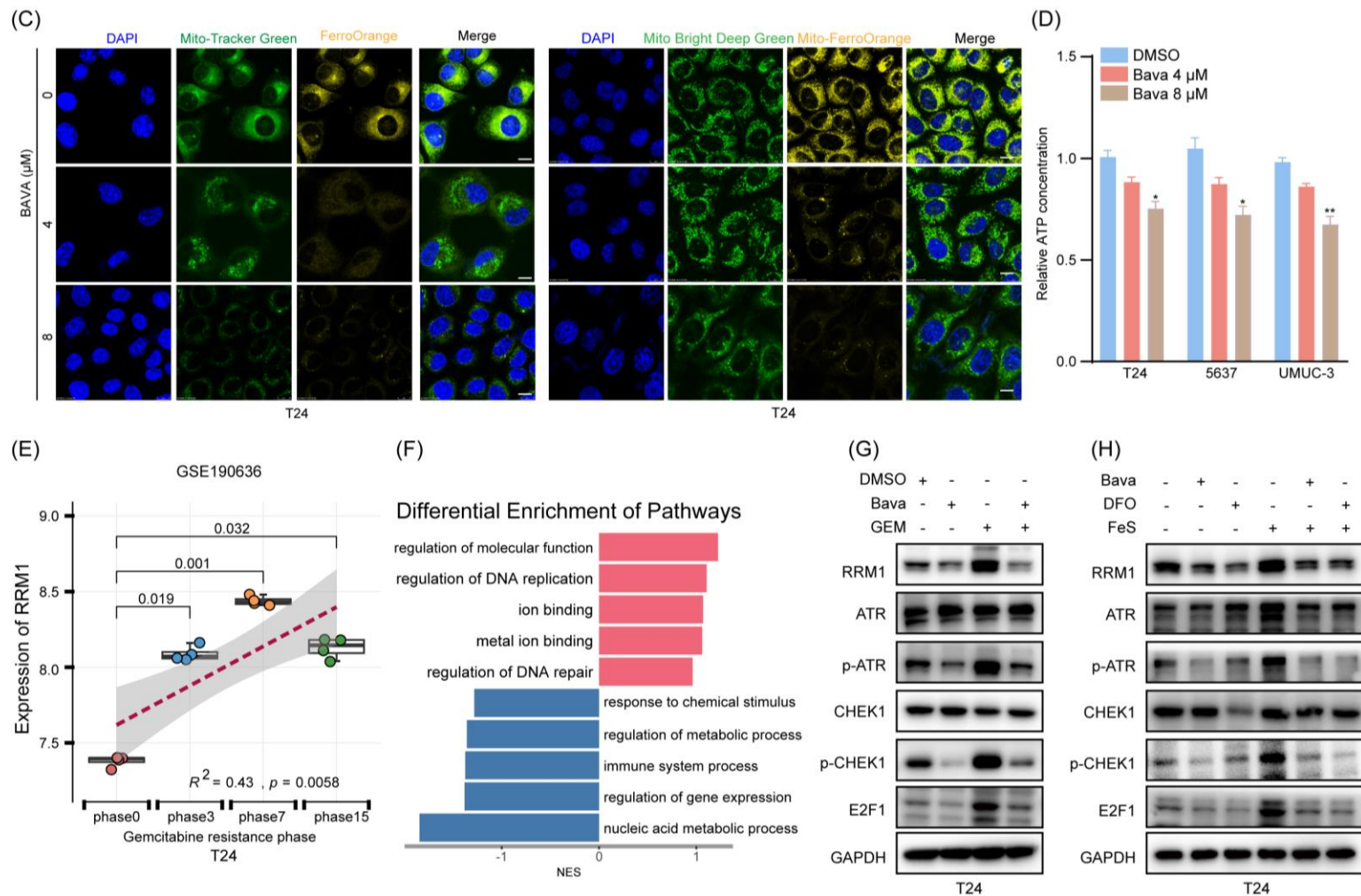


图4. 补骨脂查尔酮通过抑制铁依赖性 ATR-CHEK1-E2F1 信号通路，抑制膀胱癌 DNA 损伤修复。

结果

◆ 补骨脂查尔酮抑制膀胱癌PDX生长并增强肿瘤对吉西他滨的敏感性

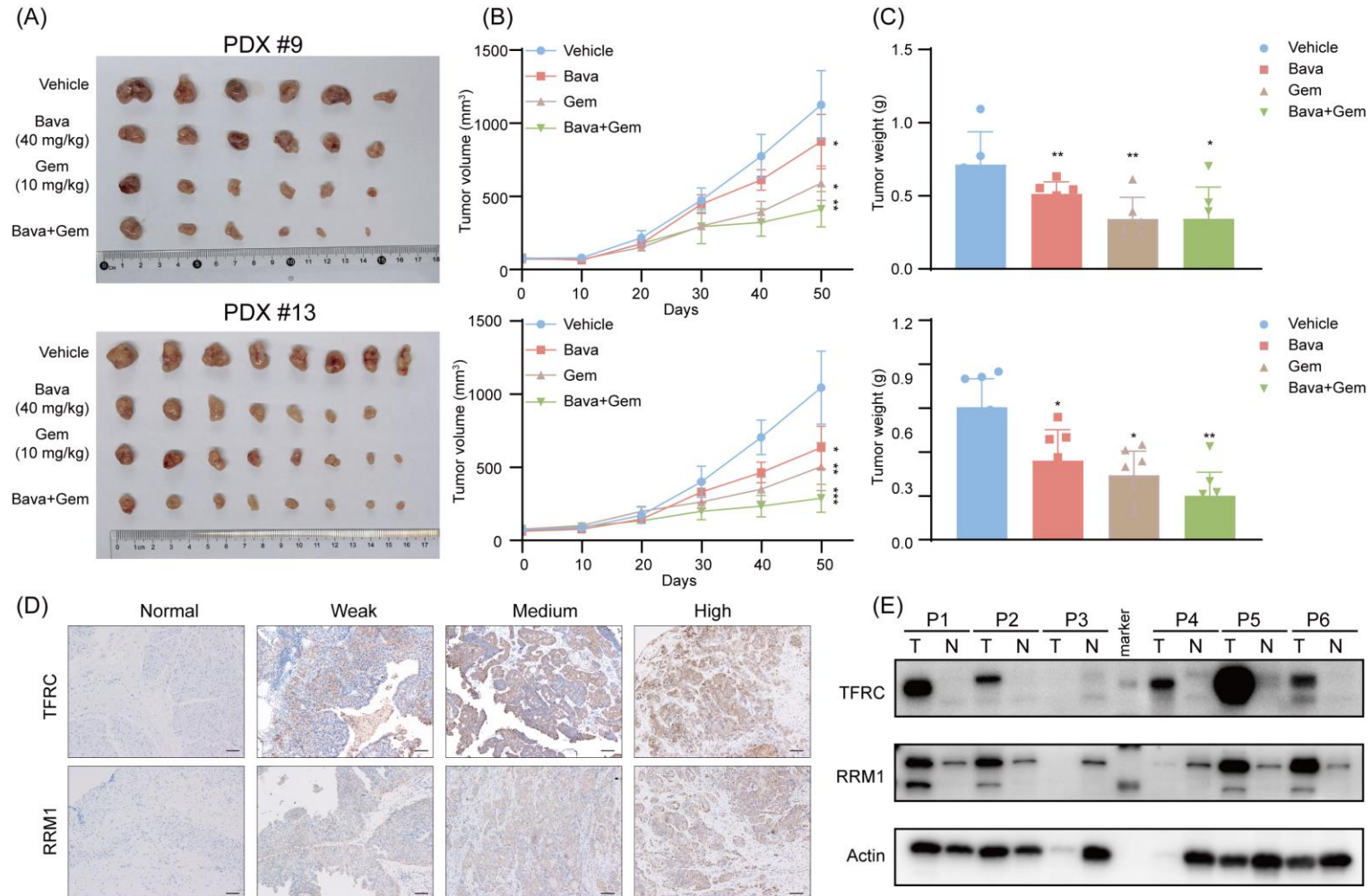


图5. 补骨脂查尔酮干预可抑制 PDX 模型中的膀胱肿瘤生长, TFRC/RRM1表达与膀胱癌进展和患者预后相关。

结果

◆ 补骨脂查尔酮抑制膀胱癌PDX生长并增强肿瘤对吉西他滨的敏感性

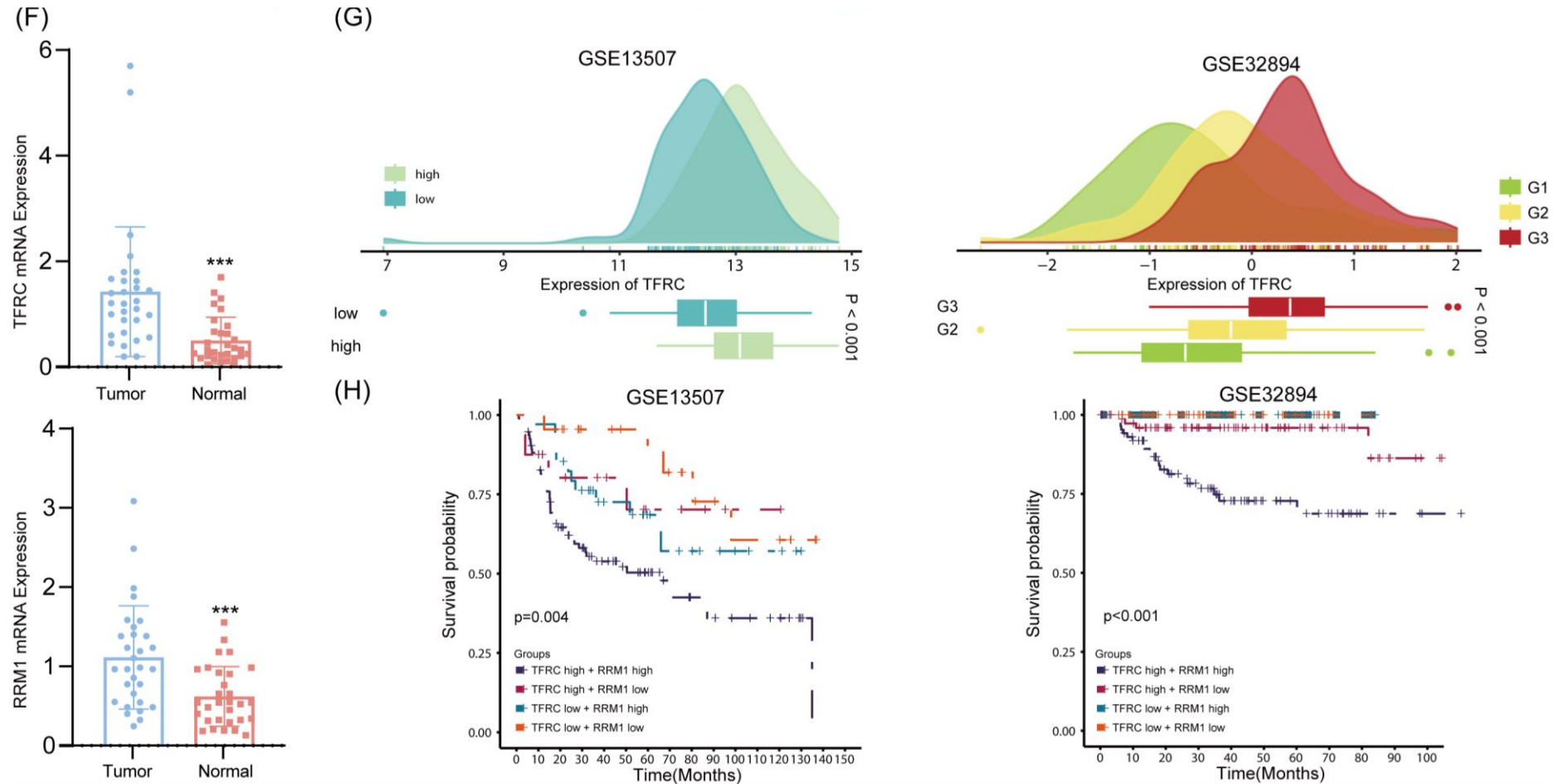
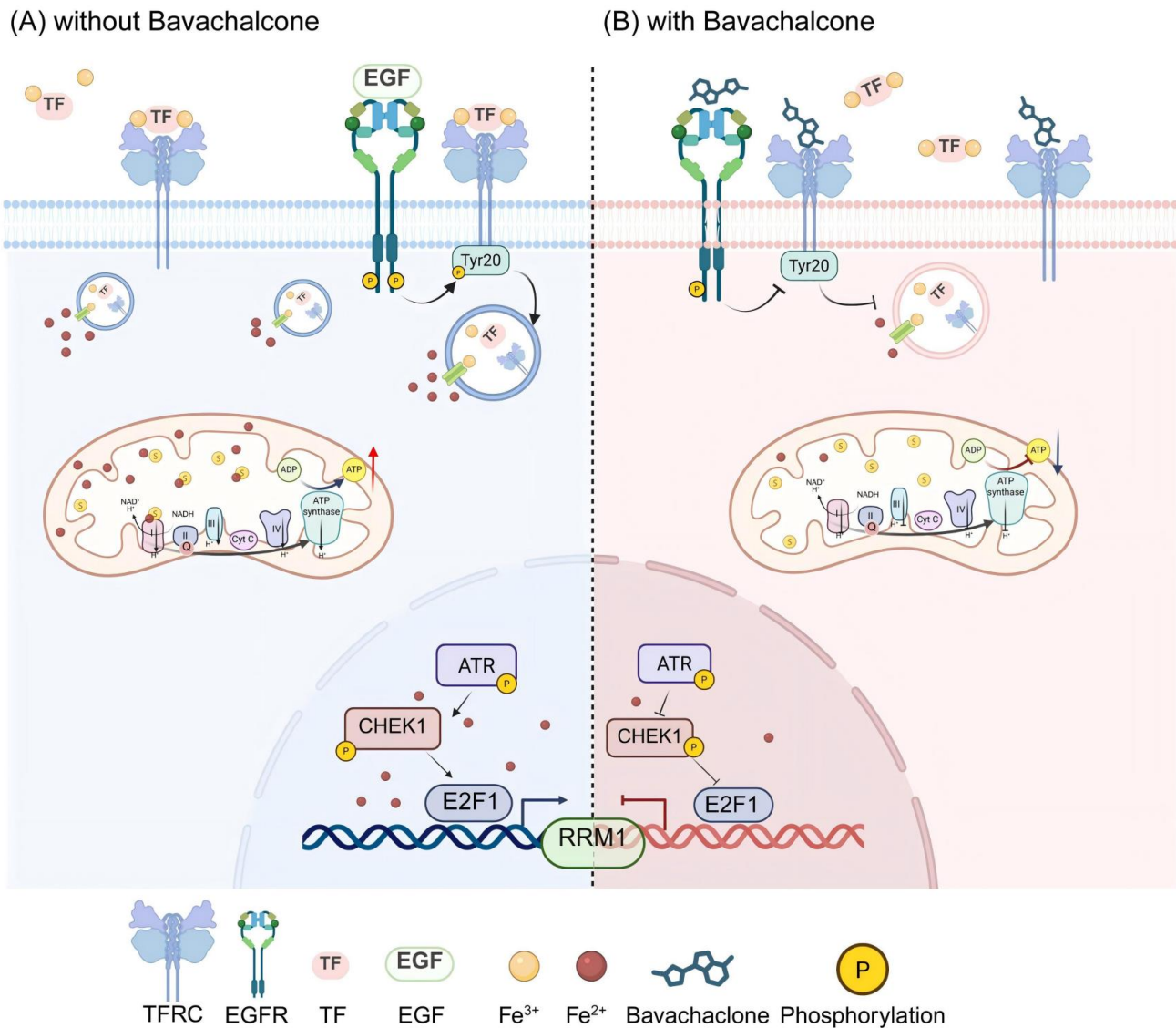


图5. 补骨脂查尔酮干预可抑制 PDX 模型中的膀胱肿瘤生长,
TFRC/RRM1表达与膀胱癌进展和患者预后相关。



结果

文章机制图



(A) Tf与细胞外的三价铁离子结合，形成复合物，然后与细胞膜上的TfR1结合，通过内吞作用进入细胞。亚铁离子进入线粒体后与硫原子结合形成铁硫簇复合物，辅助线粒体呼吸链功能，促进ATP生成。部分亚铁离子进入细胞核，参与DNA复制和损伤修复过程，促进ATR-CHEK1信号通路的表达，促进RRM1的转录。

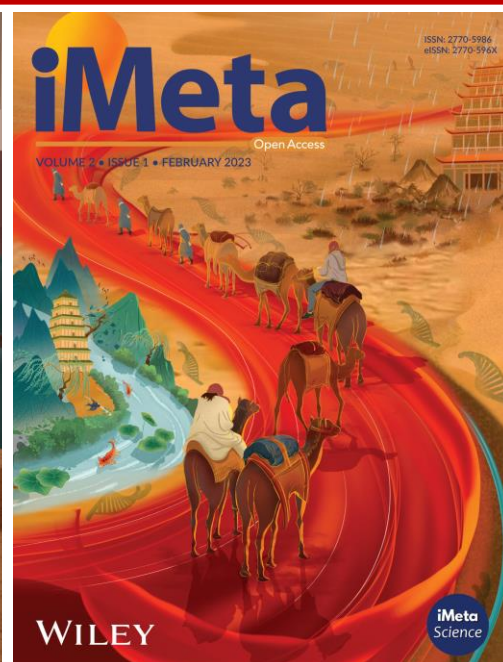
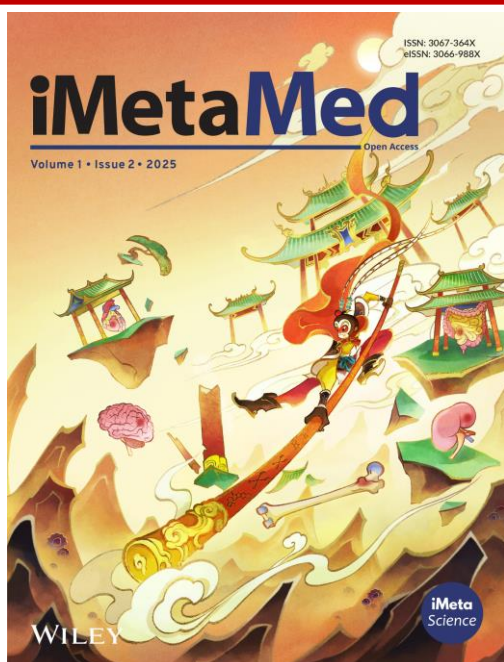
(B) 补骨脂查尔酮阻断Tf与TfR1的结合，导致TfR1无法内化并稳定在细胞膜上，抑制铁离子的内流。影响线粒体呼吸链的活性和ATP的生成。进而影响ATR-CHEK1信号通路的表达，抑制RRM1的转录。



总结

- ❑ 补骨脂查耳酮具有增敏吉西他滨的能力。
- ❑ 补骨脂查耳酮联合吉西他滨可以有效抑制膀胱癌的恶性进展。
- ❑ 补骨脂查耳酮通过靶向TFRC和EGFR，抑制铁离子的内流。
- ❑ 补骨脂查耳酮通过抑制铁依赖的ATR-CHEK1信号通路，抑制RRM1的转录。

Zihao Zhang, Chenyue Yuan, Qintao Ge, Dalong Cao, Wangrui Liu, Meng Xu, Mengfei Wang, et al. 2025. Bavachalcone targets transferrin receptor and sensitizes gemcitabine to affect bladder cancer progression. *iMeta* 4: e70071. <https://doi.org/10.1002/imt2.70071>.



iMeta(宏)期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

子刊**iMetaOmics** (宏组学)、**iMetaMed** (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



iMeta



更新日期
2025/7/6