

# 靶向铁死亡的中药及其活性成分研究进展与前景展望

文淇榕 李淑华 李洁梅 林映轩 方萦颖 陈永欣\*

广西中医药大学基础医学院，广西南宁 530200

**摘要：**铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡形式，与多种疾病的发生发展密切相关。近年来，中药多靶点、多通路调控铁死亡的作用日益受到关注。本文系统综述了中药活性成分通过调节铁代谢、抗氧化系统和脂质过氧化等核心机制干预铁死亡的研究进展，重点分析了姜黄素、黄芪甲苷等代表性成分对铁死亡的调控作用及其在治疗疾病上的应用潜力，同时总结了中药活性成分诱导或抑制铁死亡的最新研究进展，旨在为中药靶向铁死亡治疗疾病的深入研发和干预铁死亡的机制研究提供理论依据，为中药现代化研究和相关疾病治疗提供新思路。

**关键词：**铁死亡；中药；脂质过氧化

**中图分类号：**R285

铁死亡（ferroptosis）是由 Brent R. Stockwell 实验室于 2012 年首次命名的一种新型调节性细胞死亡方式，首次明确了铁死亡的特征，指出其是由铁依赖性脂质过氧化驱动的独特细胞死亡形式<sup>[1]</sup>。与传统凋亡、坏死不同，铁死亡不伴随细胞皱缩或染色质凝集，而是以线粒体形态改变和脂质活性氧（reactive oxygen species, ROS）积累为标志，其形态学特征主要表现为线粒体嵴减少、外膜破裂及细胞膜完整性丧失，生化特征包括谷胱甘肽（glutathione, GSH）耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）活性抑制及脂质过氧化物积累。核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）是抗氧化应激的关键转录因子，接收 p62/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1）、miR-138-5p、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, AKT）、环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）/蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）等上游信号，影响胱氨酸/谷氨酸反向转运体（system xc<sup>-</sup>）、Keap1-Nrf2 通路和血红素加氧酶 1（HO-1）等下游靶点，双向调控铁死亡。

近年来，铁死亡的治疗潜力逐渐受到关注。铁死亡作为潜在治疗靶点，已在多种疾病治疗中展现出前景，如通过诱导铁死亡选择性杀死癌细胞，成为治疗癌症的新策略；通过抑制铁死亡，在神经退行性疾病中能保护神经元免受氧

文基金项目：广西中医药大学大学生创新训练计划项目（编号：S202510600123; S202310600074; S202410600072）；广西中医药大学大学生科研训练课题（编号：2025DXS07）\*通信作者：陈永欣，副教授，研究方向：中医药防治代谢性疾病，电子信箱：965643897@qq.com

化损伤；通过调控铁死亡，在心血管疾病方面有助于减轻缺血再灌注损伤。铁死亡的调控机制和治疗策略仍在不断探索中，包括药物干预、微生物组调节等。中医药凭借其多成分、多靶点的独特优势，在调控铁死亡方面展现出巨大潜力。

## 1 姜黄素及其调控机制

姜黄素是从姜科植物姜黄根茎中提取的多酚类化合物。近年研究发现，姜黄素可通过多通路交互作用双向调控铁死亡进程，进而共同维护着机体的正常运转。

姜黄素通过调控上游信号节点 Nrf2 或 p53 干预溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11）的表达水平，调节 SLC7A11/GSH/GPX4 轴以及细胞对脂质过氧化的清除能力，影响铁死亡进程。Nrf2 是实现铁死亡双向性的关键靶点，姜黄素通过激活 Nrf2/HO-1/GPX4 通路抑制肝细胞铁死亡，也能通过 Nrf2/HO-1 信号通路诱导肝癌细胞铁死亡<sup>[2]</sup>。而在破骨前体细胞研究中，姜黄素下调 p53 表达，上调 SLC7A11/GPX4 表达增强细胞抗氧化能力，从而抑制铁死亡发生，最终抑制破骨细胞分化。

铁死亡的发生还需要两个关键要素：容易过氧化的脂质和铁。在铁代谢层面，姜黄素通过上调含 I 型血小板结合蛋白基序的解整合素金属蛋白酶 18（a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS18）表达逆转舒尼替尼耐药。在脂质代谢层面，姜黄素通过上调长链脂酰辅酶 A 合成酶 4（acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4）促进脂质过氧化，使脂质过氧化与铁累积，从而诱导铁死亡发生<sup>[3]</sup>。

## 2 黄芩苷及其调控机制

黄芩苷是从植物黄芩中提取的黄酮类化合物，其调控铁死亡的核心机制涉及氧化还原稳态和铁代谢的紊乱。

黄芩苷在同一通路或不同通路都可以展现出双向性，这源于黄芩苷对机体的自适。同样通过 Nrf2 调控 SLC7A11/GPX4/GSH 通路，对于异常细胞的增加，黄芩苷促进 Nrf2 泛素化降解，抑制 SLC7A11 与 GPX4 表达，诱导肿瘤细胞铁死亡<sup>[4]</sup>；对于正常细胞的损伤，黄芩苷则激活 Nrf2 信号通路上调 GPX4 和 SLC7A11 的表达，抑制铁死亡减轻脑损伤<sup>[5]</sup>。在不同通路中，黄芩苷能上调 p53 表达，抑制酪氨酸蛋白激酶 2（janus kinase 2, JAK2）/信号传导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）通路下调 GPX4，从而诱导铁死亡治疗癌症<sup>[6-7]</sup>；也能通过 sentrin 特异性蛋白酶 1（sentrin-specific protease 1, SENP1）-去乙酰化酶 3（sirtuin-3, SIRT3）通路保护心肌细胞，抑制铁死亡<sup>[8]</sup>。

黄芩苷也能通过调节铁离子蓄积与 TFR1、铁蛋白重链 1（ferritin heavy

chain 1, FTH1)，影响细胞内铁稳态诱导铁死亡，还能直接抑制脂质过氧化关键酶 ACSL4 的表达，阻断 PL-PUFAs 生成，发挥保护机体作用。

### 3 丹参酮类化合物

丹参酮是从中药丹参中提取的活性成分，丹参酮类化合物包括丹参酮 IIA 和隐丹参酮等，其抗肿瘤、抗炎及器官保护作用与铁死亡调控密切相关。

Nrf2 是丹参酮类化合物调控铁死亡机制网络中的关键因子，通过 KEAP1/Nrf2/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1) 轴、组蛋白脱乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1) -Nrf2-xCT/GPX4/HO-1 轴、Keap1-Nrf2/HO-1 通路调控铁死亡，治疗肿瘤和代谢性疾病<sup>[9-10]</sup>。丹参酮类化合物通过 p53、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-likeendoplasmic reticulum kinase, PERK) 等通路诱导铁死亡杀伤癌细胞，在正常组织损伤中通过 Nrf2-HO-1/GPX4/xCT 轴抑制铁死亡发挥保护作用，最终汇聚于 SLC7A11/GPX4/GSH 这一铁死亡核心执行机制<sup>[11-13]</sup>。

在调控铁代谢方面，丹参酮 II A 可以通过电压依赖性阴离子选择性通道蛋白 1 (voltage dependent anion channel protein 1, VDAC1) 治疗心脑血管系统及肿瘤疾病<sup>[14]</sup>。还能直接调控脂质过氧化，通过 ACSL4/ELAVL1 通路，GPX4/ACSL4 轴和 miR-449a/ACSL4 轴，抑制铁死亡治疗神经和肾脏的疾病<sup>[15-16]</sup>。

### 4 黄芪及其活性成分

黄芪甲苷 (astragaloside IV, AS-IV) 是中药黄芪的主要活性成分之一，在多种疾病模型中通过多通路、多靶点广泛调控铁死亡发挥器官保护作用，有望实现对心血管病、糖尿病并发症及神经退行性疾病的精准治疗。

AS-IV 抑制铁死亡的核心机制在于激活 Nrf2 信号枢纽，通过干预 P62/Keap1、miR-138-5p、PI3K/Akt 等上游信号通路，进而驱动下游的 SLC7A11/GSH/GPX4 及 HO-1/GPX4 通路的表达，这是其多种器官保护作用的共同分子基础<sup>[17-18]</sup>。

在 Nrf2 核心通路之外，AS-IV 还构建了多层次的辅助调控网络协同抑制铁死亡。通过缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ) /HMOX1 通路、肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated gene, FTO/N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) /ACSL4 轴及 CD36 机制调控 ACSL4 活性，减轻肾小管上皮细胞、神经元及心肌细胞的铁死亡损伤<sup>[19-20]</sup>。

### 5 人参皂苷的器官保护作用

人参皂苷作为五加科人参的主要活性成分，对铁死亡呈现双向调控的特点。

在抑制铁死亡方面，人参皂苷通过激活 Nrf2/xCT/GPX4 通路，改善缺血性脑损伤；又能上调 GPX4 和 GSH，抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein kinase R-like ER kinase，PERK）/转录激活因子 4（activating transcription factor 4，ATF4）轴，缓解慢性阻塞性肺疾病<sup>[21]</sup>；此外，人参皂苷还能通过独立于 GPX4 系统的铁死亡抑制蛋白 1-辅酶 Q10-辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（ferroptosis suppressor protein 1- coenzyme Q10 -nicotinamide Adenine dinucleotide，FSP1-CoQ10-NAD(P)H）通路发挥抗氧化作用，治疗急性肾损伤<sup>[22]</sup>。

与上述保护作用相对，人参皂苷在特定条件下也能通过诱导铁死亡发挥治疗效应。人参皂苷则通过 Stat3/p53/Nrf2 信号轴及激活 FOXO 信号通路下调 SLC7A11 表达，发挥抗癌作用<sup>[23-24]</sup>；人参皂苷也能增加自噬效应蛋白 1（beclin 1，BECN1）水平并降低 SLC7A11 水平，或上调 IRF1 抑制 SLC7A11 表达，缓解肝纤维<sup>[25-26]</sup>。

## 6 白藜芦醇及其来源中药

白藜芦醇在多种领域中发挥积极的治疗作用，通过多通路调控铁死亡进程并呈现双向作用特征。在抑制铁死亡方面，白藜芦醇通过激活 Nrf2 信号通路，上调 HO-1、GPX4、SLC7A11 等蛋白表达，改善缺血再灌注损伤<sup>[27]</sup>；又经沉默信息调节因子/谷胱甘肽过氧化物酶 4（SIRT1/GPX4）、SIRT1/p53 等通路改善心肌缺血再灌注损伤。此外，白藜芦醇能抑制 ACSL4 表达减少脂质过氧化，减轻骨关节疾病中细胞铁死<sup>[28]</sup>。而在诱导铁死亡方面，白藜芦醇通过促进 p53 核转位抑制 SLC7A11 转录，诱导肿瘤细胞铁死亡。

## 7 其他相关中药

雷公藤红素提取自卫矛科雷公藤根皮，通过调控铁代谢和氧化应激诱导肿瘤细胞铁死亡。雷公藤红素直接靶向并结合过氧化物还原酶 2（peroxiredoxins，PRDXs）和 HO-1，调控电压依赖性阴离子通道 2/线粒体通透性转换孔（voltage-dependent anion channel 2 / mitochondrial permeability transition pore，VDAC2/mPTP）通路，抑制 GPX4/GSH 系统诱导铁死亡<sup>[29-30]</sup>。

冬凌草甲素（oridonin，ORI）是从冬凌草中提取的天然活性成分，具有显著的抗肿瘤活性。研究表明，ORI 可通过调控 Nrf2 相关信号通路诱导铁死亡，在肺癌等肿瘤模型中展现抑制效应<sup>[31]</sup>。ORI 有望通过联合代谢调节或免疫治疗为精准抗肿瘤治疗提供新策略。

丹酚酸 B（salvianolic acid B，Sal B）是丹参的主要活性成分，具有抗炎、抗氧化及器官保护作用。Sal B 通过激活 Nrf2/HO-1 通路上调 GPX4 和 SLC7A11 表达，减轻心肌缺血再灌注损伤，是心血管疾病铁死亡干预的重要候选药物

[32]。

芍药苷是从芍药根中提取的单萜苷，具有抗炎、抗氧化等药理作用。芍药苷通过 Nrf2、p53 上游信号调控 GPX4/GSH 通路抑制铁死亡，缓解神经系统疾病<sup>[33]</sup>。

白桦脂酸(betulinic acid, BA)是一种从白桦树皮中提取的五环三萜类化合物，通过 Nrf2/HO-1 信号通路与 PI3K/Akt 信号通路的协同作用，以及 NCOA4 介导的铁蛋白自噬通路，诱导铁死亡以抑制肿瘤<sup>[34]</sup>；又通过 GPX4/GSH 通路抑制铁死亡，对肝脏和神经系统产生保护作用。

淫羊藿苷 (icariside II, ICA) 淫羊藿的主要活性成分之一，在骨骼、神经、肿瘤及生殖系统中具有强大治疗潜力。ICA 通过激活 Nrf2，从而影响 HO-1，抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 与 SLC7A11/GPX4 轴，抑制铁死亡保护卵巢<sup>[35]</sup>；同时通过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) / 脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) /GPX4 轴诱导肝癌细胞铁死亡，发挥抗肿瘤作用<sup>[36]</sup>。

## 8 小结与展望

铁死亡作为连接传统中药理论与现代生命科学的桥梁，其深入研究将推动中药现代化进程。基于总结大量研究，我们发现中药在同一通路或不同通路都可以展现出双向性，中药对于调控铁死亡的结果好像往往在适应机体需求，对于肿瘤细胞这类恶性增殖的异常细胞调控结果一般为诱导铁死亡，对于正常细胞的损伤调控结果一般为抑制铁死亡。中药及其活性成分通过细胞感受内外应激信号后，调控 Nrf2、p53 等核心调控节点，间接或直接调控 SLC7A11/GSH/GPX4 轴，调控脂质代谢及铁代谢相关蛋白，及其他基因调控通路等，以诱导或抑制铁死亡发挥相应的生物学效应，维护机体正常机能。随着分子机制和调控网络的阐明，基于铁死亡的中药新药开发有望在肿瘤、神经退行性疾病和器官损伤等多领域取得突破。

## 参考文献：

- [1] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] SUN X, ZHANG X, HAN H, et al. Protective effect of curcumin on hepatocellular degeneration through copper excretion and inhibition of ferroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154539.
- [3] JIANG Y, HUI D, PAN Z, et al. Curcumin promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma via upregulation of ACSL4[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(9): 429.
- [4] WEN R, DONG X, ZHUANG H, et al. Baicalin induces ferroptosis in osteosarcomas through a novel Nrf2/xCT/GPX4 regulatory axis[J]. *Phytomedicine*,

2023, 116: 154881.

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

[6] SHAO L, ZHU L, SU R, et al. Baicalin enhances the chemotherapy sensitivity of oxaliplatin-resistant gastric cancer cells by activating p53-mediated ferroptosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10745.

[7] LAI J, ZHAO L, HONG C, et al. Baicalein triggers ferroptosis in colorectal cancer cells via blocking the JAK2/STAT3/GPX4 axis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(8): 1715-1726.

[8] ZHANG P, WU H, LOU H, et al. Baicalin attenuates diabetic cardiomyopathy in vivo and in vitro by inhibiting autophagy and cell death through SENP1/SIRT3 signaling pathway activation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2025, 42(1-3): 53-76.

[9] XING Z, WEI X, FAN Q, et al. Cryptotanshinone promotes ferroptosis in glioblastoma via KEAP1/NRF2/HMOX1 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 768: 151959.

[10] LI Y, PAN L, ZHAO Q, et al. Tanshinone IIA+ Osthole alleviates ferroptosis in LPS-induced acute lung injury by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Microb Pathog*, 2025, 203: 107347.

[11] GUAN Z, CHEN J, LI X, DONG N. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20201807.

[12] GE T, LI H, XIANG P, et al. Tanshinone IIA induces ferroptosis in colorectal cancer cells through the suppression of SLC7A11 expression via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 576.

[13] GUO C, ZHAO W, WANG W, et al. Study on the antitumor mechanism of tanshinone IIA in vivo and in vitro through the regulation of PERK-ATF4-HSPA5 pathway-mediated ferroptosis[J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1557.

[14] HU T, ZOU H X, LE S Y, et al. Tanshinone IIA confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis and apoptosis via VDAC1[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(5): 109.

[15] ZHU S, KANG Z, ZHANG F. Tanshinone IIA suppresses ferroptosis to attenuate renal podocyte injury in diabetic nephropathy through the embryonic lethal abnormal visual-like protein 1 and acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4 signaling pathway[J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(8): 1003-1016.

[16] XU L, JIANG G, TAN S, et al. Tanshinone IIA promotes functional recovery after spinal cord injury by inhibiting neuron and oligodendrocyte ferroptosis through the GPX4/ACSL4 axis[J]. *Neurochem Res*, 2025, 50(3): 167.

[17] YU H, LI Y, YANG Y, et al. Tanshinone IIA inhibits neuronal ferroptosis and relieves cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating miR-449a/ACSL4[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(6): 231.

[18] WANG L, LIU C, TANG B. Astragaloside IV mitigates cerebral ischaemia-reperfusion injury via inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway-mediated ferroptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 944: 175516.

[19] LUO L F, GUAN P, QIN L Y, et al. Astragaloside IV inhibits adriamycin-induced cardiac ferroptosis by enhancing Nrf2 signaling[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7): 2603-2611.

[20] JIN Z, GAO W, GUO F, et al. Astragaloside IV alleviates neuronal ferroptosis in ischemic stroke by regulating fat mass and obesity-associated—N6-methyladenosine—acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 axis[J]. *J Neurochem*, 2023, 166: 328-345.

- [21] LI X, LI Z, DONG X, et al. Astragaloside IV attenuates myocardial dysfunction in diabetic cardiomyopathy rats through downregulation of CD36-mediated ferroptosis[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(7): 3042-3056.
- [22] WU Y, ADI D, LONG M, et al. Ginsenoside Rg1 improves cigarette smoke-induced ferroptosis in COPD by regulating PERK/ATF4 axis to inhibit endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024,739:150946.
- [23] GUO J, WANG R, MIN F. Ginsenoside Rg1 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis in renal tubular epithelial cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(5): 1065-1077.
- [24] WU Y, PI D, ZHOU S, et al. Ginsenoside Rh3 induces pyroptosis and ferroptosis through the Stat3/p53/NRF2 axis in colorectal cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(4): 587-600.
- [25] CHEN J, WANG Z, FU J, et al. Ginsenoside compound K induces ferroptosis via the FOXO pathway in liver cancer cells[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 174.
- [26] LIN L, LI X, LI Y, et al. Ginsenoside Rb1 induces hepatic stellate cell ferroptosis to alleviate liver fibrosis via the BECN1/SLC7A11 axis[J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(5): 100902.
- [27] LANG Z, YU S, HU Y, et al. Ginsenoside Rh2 promotes hepatic stellate cell ferroptosis and inactivation via regulation of IRF1-inhibited SLC7A11[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154950.
- [28] ZHANG W, QIAN S, TANG B, et al. Resveratrol inhibits ferroptosis and decelerates heart failure progression via Sirt1/p53 pathway activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, (20): 3075-3089.
- [29] MAO C, GONG L, KANG W. Effect and mechanism of resveratrol on ferroptosis mediated by p53/SLC7A11 in oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 773.
- [30] LUO P, LIU D, ZHANG Q, et al. Celastrol induces ferroptosis in activated HSCs to ameliorate hepatic fibrosis via targeting peroxiredoxins and HO-1[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2300-2314.
- [31] LUO P, ZHANG Q, SHEN S, et al. Mechanistic engineering of celastrol liposomes induces ferroptosis and apoptosis by directly targeting VDAC2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18(6): 100874.
- [32] 张思棋, 常珂, 朱李飞, 等. 冬凌草甲素通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路介导的铁死亡抗肺癌活性及相关机制研究[J]. *生命的化学*, 2025, 45(8): 1696-1708.
- [33] SHEN Y, SHEN X, WANG S, et al. Protective effects of Salvianolic acid B on rat ferroptosis in myocardial infarction through upregulating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109257.
- [34] ZHAI L, PEI H, SHEN H, et al. Paeoniflorin suppresses neuronal ferroptosis to improve the cognitive behaviors in Alzheimer's disease mice[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4791-4800.
- [35] XIU Z, ZHU Y, LI S, et al. Betulinic acid inhibits growth of hepatoma cells through activating the NCOA4-mediated ferritinophagy pathway[J]. *J Funct Foods*, 2023, 102: 105441.
- [36] LI F, ZHU F, WANG S, et al. Icariin alleviates cisplatin-induced premature ovarian failure by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf2/ARE pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17318.