

·综述·

本文引用: 陈鑫源, 唐梅文, 吴成挺, 熊常州, 王 婷, 崔引航, 谢家诚. 铁死亡相关途径改善胃肠道恶性肿瘤细胞耐药性的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(8): 1549–1556.

铁死亡相关途径改善胃肠道恶性肿瘤细胞耐药性的研究进展

陈鑫源¹, 唐梅文^{1,2*}, 吴成挺¹, 熊常州¹, 王 婷¹, 崔引航^{1,3}, 谢家诚¹

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530000; 2. 广西中医药大学第一附属医院仙葫院区脾胃病科, 广西 南宁 530000;

3. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530000

[摘要] 目前, 临床上对胃肠道恶性肿瘤的治疗仍然以放化疗为主, 但是患者对放化疗药物易产生耐药性, 严重影响患者的生活质量。研究发现, 肿瘤化疗药物的耐药性是由铁的累积和氧化还原稳态失调所造成, 也许调控铁死亡途径可以为胃肠道恶性肿瘤耐药的治疗带来新的机遇。本文对铁死亡的特征、调控机制进行了系统的总结与分析, 同时概述了铁死亡不同途径对改善胃肠道恶性肿瘤细胞耐药性的研究进展, 旨在为胃肠道恶性肿瘤耐药患者的治疗提供新的思路和方向。

[关键词] 胃肠道恶性肿瘤; 铁死亡; 耐药; 脂质过氧化代谢; 谷胱甘肽代谢; 氨基酸代谢; 铁代谢

[中图分类号] R246.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.08.030

Research progress on ferroptosis-related pathways in reducing drug resistance of gastrointestinal malignant tumor cells

CHEN Xinyuan¹, TANG Meiwen^{1,2*}, WU Chengting¹, XIONG Changzhou¹, WANG Ting¹,
CUI Yinhang^{1,3}, XIE Jiacheng¹

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China; 2. Department of Spleen and Stomach Diseases, Xianhu Branch of the First Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China; 3. Ruikang Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China

[Abstract] At present, the clinical treatment of gastrointestinal malignant tumors primarily relies on radiotherapy and chemotherapy, but patients are prone to developing drug resistance to these treatments, which seriously affects their quality of life. Studies have found that resistance to tumor chemotherapeutic drugs is caused by iron accumulation and redox homeostasis imbalance. Perhaps the regulation of ferroptosis pathways could bring new opportunities for reducing drug resistance in gastrointestinal malignant tumors. This paper systematically summarizes and analyzes the characteristics and regulatory mechanisms of ferroptosis, and outlines the research progress of different ferroptosis pathways in reducing drug resistance of gastrointestinal malignant tumor cells, aiming to provide new ideas and directions for treating patients with drug resistance of gastrointestinal malignant tumors.

[Keywords] gastrointestinal malignant tumors; ferroptosis; drug resistance; lipid peroxidation metabolism; glutathione metabolism; amino acid metabolism; iron metabolism

[收稿日期] 2023-12-23

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(82360959); 广西自然科学基金青年科学基金(2024GXNSFBA010160); 广西研究生教育创新计划项目(YCBZ2023156)。

[通信作者] * 唐梅文, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: tangmw@gxcmu.edu.cn。

胃肠道恶性肿瘤包括胃癌(gastric cancer,GC)、结肠直肠癌(colorectal cancer,CRC)、十二指肠癌(duodenal cancer,DC)和阑尾癌(appendiceal cancer,AC)在内的一类消化系统疾病,其发生与家族遗传史、胃肠道慢性炎症、饮食、饮酒等有关^[1-2]。胃肠道恶性肿瘤的发病率、死亡率在全球癌症死亡率中名列前茅,严重威胁人们身体健康和生命安全^[3-5]。多数胃肠道恶性肿瘤患者确诊时病情已步入中晚期,此时常用的治疗药物有顺铂(Cisplatin,CDDP)、索拉菲尼(Sorafenib,SRF)、5 氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)、奥沙利铂(Oxaliplatin,OxPt)、卡培他滨(Capecitabine,CAPE)^[6-7]。癌细胞具有抵抗细胞死亡且无限复制的能力^[8],容易对治疗药产生耐药性,进而影响胃肠道恶性肿瘤的治疗效果^[9-10]。有研究指出,诱导铁死亡使癌细胞内发生铁积累和氧化反应能够改善恶性肿瘤的耐药性^[11-15],这为胃肠道恶性肿瘤耐药的治疗带来新的机遇。因此,本文对铁死亡的特征、调控机制进行了系统的总结与分析,同时概述了铁死亡不同途径对改善胃肠道恶性肿瘤细胞耐药性的研究进展。

1 铁死亡的定义及机制

2012年,美国哥伦比亚大学生物化学家 Brent Stockwell 教授提出当细胞发生铁死亡时会出现细胞连接

中断、线粒体皱缩、嵴皱缩和线粒体外膜破裂等独特的形态学变化^[16]和活性氧(reactive oxygen species,ROS)和丙二醛(malondialdehyde,MDA)等标志性产物。在铁死亡发生时,细胞内铁离子水平会升高,产生大量的 ROS,同时会引起谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4,GPx 4)的耗竭、脂质代谢产物的积累^[17],其主要代谢途径为铁代谢、脂质过氧化代谢、谷胱甘肽代谢、氨基酸代谢^[18],详见图 1。

在铁代谢途径中,细胞外铁(Fe^{3+})结合转铁蛋白(transferrin,TF)及转铁蛋白受体(transferrin receptor,TFRC)后,经过二价金属离子转运蛋白 1(divalent metal transporter 1,DMT1)的转运进入细胞内还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 易与细胞内的过氧化氢反应产生羟基自由基,引发强氧化反应,这一反应也被称为芬顿反应,芬顿反应可损伤 DNA、蛋白质和膜脂,促进脂质过氧化,诱发铁死亡^[19-20]。通过对铁的摄取、输出、利用和储存机制的调节,能够对铁死亡的易感性进行调节^[21]。

脂质过氧化物聚集是铁死亡发生的核心环节^[22],多不饱和脂肪(polyunsaturated fatty acid,PUFA)是脂质过氧化途径中的核心分子,PUFA 受酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-coA synthetase long chain family member 4,ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰

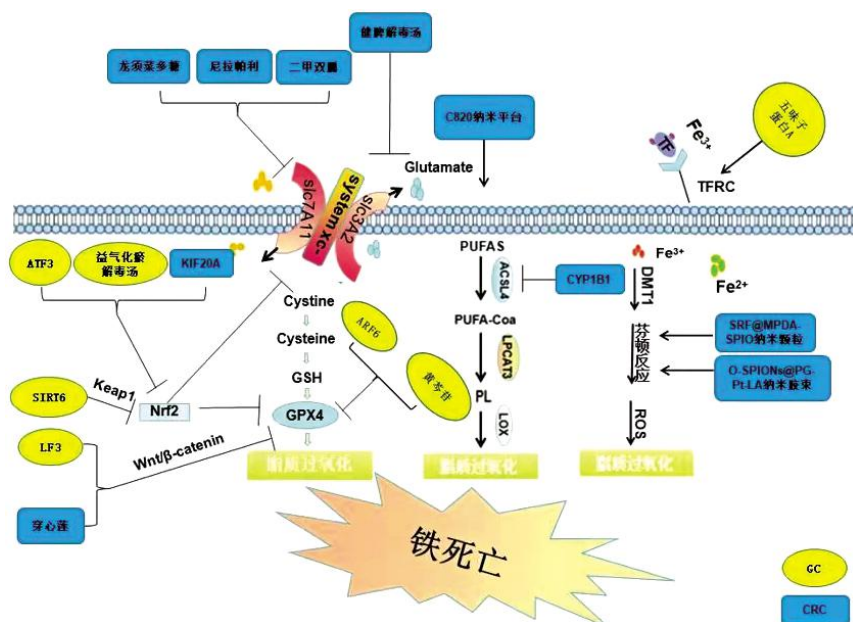


图 1 铁死亡途径改善胃肠道恶性肿瘤细胞耐药机制示意图

Fig.1 Schematic diagram of ferroptosis pathway improving drug resistance in gastrointestinal malignant tumors

基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)和脂肪氧合酶(Lipoxygenase, LOX)调控,在这三种酶的催化下氧化成为脂质过氧化物^[23]。GPx4 是铁死亡脂质过氧化代谢途径中的明星分子,具有很强的抗氧化能力,它能够将毒性的脂质氢过氧化物转化为无毒的脂质醇,抑制脂质活性氧的形成,从而减轻脂质过氧化,保护细胞膜免受损伤。因此,若 GPx4 含量降低,脂质过氧化水平会增加,铁死亡即会增强^[24]。

谷胱甘肽代谢系统通过调控谷胱甘肽(glutathione, GSH)进而调控铁死亡。GSH 是哺乳动物细胞内最主要的抗氧化剂,也是 GPx4 催化反应的底物,可将还原型 GSH 转化为氧化型 GSH,从而减轻氧化应激损伤^[25]。核因子-红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是 GSH 代谢途径中的关键基因,它位于人染色体 2q31.2,其编码的蛋白是一种具有亮氨酸拉链结构,能够调控细胞内稳态的平衡和 GSH 的合成,还能对抗机体外

源性和内源性氧化损伤,在铁死亡中发挥重要作用^[26]。

氨基酸是肿瘤细胞生长所需的必要营养,若氨基酸无法进入细胞内,则肿瘤生长受阻^[27]。氨基酸代谢途径主要通过胱氨酸-谷氨酸反转运蛋白(cystine/glutamate transporter, system XC-)系统影响氨基酸的跨膜转运进而调控铁死亡,该系统由溶质转运家族 7A11(solute carrier family 7 member 11, slc7A11)和溶质转运家族 3A2(solute carrier family 3 member 2, slc3A2)组成,负责将胱氨酸还原为半胱氨酸,合成细胞内主要的抗氧化剂 GSH,阻止细胞外环境中的胱氨酸的获取从而导致铁死亡^[28]。

2 铁死亡是改善胃肠道肿瘤耐药性的重要途径

铁死亡能够抑制胃肠道恶性肿瘤细胞的增殖、转移能力^[29-33],还能改善胃肠道恶性肿瘤由于铁的累积和氧化还原稳态失调所引起的耐药性^[11-13]。下文就铁死亡相关途径改善胃肠道恶性肿瘤细胞耐药性的研究进展及作用机制展开论述,详见表 1。

表 1 逆转胃肠道恶性肿瘤细胞耐药靶点及机制的总结

Table 1 Summary of targets and mechanisms for reversing drug resistance in gastrointestinal malignant tumors

耐药机制	药物/分子名称	疾病	耐药药物	作用机制	引用
氧化应激	LF3	GC	CDDP	抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,下调 GPx4 水平	37
氧化应激	益气化痰解毒汤	GC	CDDP	抑制 Nrf2/GPx4 通路	48
氧化应激	ATF3	GC	CDDP	抑制 Nrf2/Keap1/XC-信号通路	50
氧化应激	ARF6	GC	CAPE	下调 GPx4 水平	42
氧化应激	SIRT6	GC	SRF	抑制 Keap1/Nrf2/GPx4 信号通路	52
氧化应激	黄芩苷	GC	5-FU	下调 GPx4 水平	40
氧化应激	FAM98A	CRC	5-FU	下调 SLC7A11 水平	55
氧化应激	穿心莲	CRC	5-FU	下调 GPx4 水平	38
氧化应激	健脾解毒汤	CRC	5-FU	抑制 XC-/GSH/GPx4 轴	56
氧化应激	C820 纳米平台	CRC	CDDP	增加 PUFA 水平,下调 GPx4 水平	43
氧化应激	龙须菜多糖	CRC	CDDP	抑制 SLC7A11/GPx4 通路	58
氧化应激	KIF20A	CRC	OXPT	抑制 Nrf2/GPx4 信号通路	53
氧化应激	尼拉帕尼	CRC	协同放疗	抑制 SLC7A11/GPx4 通路	60
氧化应激	CYP1B1	CRC	PD-1	抑制 ACSL4 水平	47
铁代谢	TFRC	GC	CDDP/5-FU	芬顿反应	33
铁代谢	五味子蛋白	GC	5-FU	芬顿反应	63
铁代谢	O-SPIONs@PG-Pt-LA 纳米胶束	CRC	OXPT	芬顿反应	64
铁代谢	SRF@MPDA-SPIO 纳米颗粒	CRC	Sorafenib	芬顿反应	65

2.1 脂质过氧化代谢途径

脂质过氧化是铁死亡发生的主要途径,MDA 和 GPx4 分别是其代谢的主要产物和代谢途径中的明星分子。Wnt/ β -catenin 信号通路在 GC 耐药细胞和 GC 患者组织中都呈高表达,与胃肠道肿瘤的治疗及肿瘤耐药都密切相关^[34-36]。WANG 等^[37]研究发现,当 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活时,ROS 随之减少,GPx4 水平上升,GC 细胞的铁死亡被抑制;相反,使用一种名为 LF3 的 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂处理 GC 耐药细胞后,细胞中的 Wnt/ β -catenin 蛋白信号会抑制,ROS 的表达会增强,使 GPx4 水平下调,从而改善 CRC 细胞对 CDDP 的耐药。除 LF3 分子外,传统中药穿心莲也能改善 CRC 细胞的耐药性。研究发现,穿心莲联合 5-FU 对 CRC 细胞的抑制作用优于单独使用 5-FU 时对细胞抑制作用,这可能与抑制 Wnt/ β -catenin 通路、激活 CRC 中的铁死亡有关^[38]。因此抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可能成为改善胃肠道恶性肿瘤耐药的潜在治疗策略。

黄芩苷是从黄芩中提取的有效活性成分,其具有抗肿瘤、抗氧化作用^[39]。YUAN 等^[40]研究发现,黄芩苷联合 5-Fu 对 GC 细胞的抑制作用优于二者单独使用,黄芩苷协同 5-Fu,提高了 5-Fu 的疗效,增加了细胞内 ROS 水平,下调了 GPx4 水平,诱导了铁死亡,从而改善了 GC 细胞对 5-Fu 的耐药 ADP 核糖基化因子 6(adp-ribosylation factor 6,ARF6)是大鼠肉瘤病毒(kirsten rat sarcoma,KRAS)超家族的成员,参与调节囊泡运输、膜脂质重塑和转导信号通路,能够影响癌细胞的侵袭,转移和增殖能力^[41]。GENG 等^[42]研究发现,敲除 ARF6 能够减轻 GC 细胞对卡培他滨的耐药性,敲除 ARF6 之后 GC 细胞脂质过氧化水平增强,诱导了铁死亡。

C820 纳米颗粒是一种由顺铂、氧气共同组装而成的纳米平台,能够提高脂质过氧化水平,诱导铁死亡,改善 CRC 细胞对 CDDP 的耐药,在体外实验中发现,在该纳米平台的作用下,各实验组均以剂量依赖的方式抑制了 CRC 细胞的存活,降低了 CRC 细胞中 GPx4 的蛋白水平,从而诱导铁死亡,改善 CRC

细胞的耐药性,并能抑制小鼠体内肿瘤的复发^[43]。

程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)与程序性死亡受体-1 配体(PD-L1,Programmed death-Ligand 1)结合后会导致肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤进展^[44],在一项临床研究中显示,PD-1 的耐药性严重影响 CRC 患者治疗效果^[45]。有研究指出,抑制细胞色素 P450 1B1(cytochrome p450 family 1 subfamily b member 1 gene,CYP1B1)能够改善 PD-1 的耐药性。CYP1B1 是在肝脏中表达的一种血红素-硫代单加氧酶,参与脂肪酸的代谢、炎症的发生、肿瘤细胞耐药性^[46]。CHEN 等^[47]人研究发现,CYP1B1 在 CRC 肿瘤组织中高表达,且与不良预后呈正相关,CYP1B1 表达越高,CRC 细胞的耐药性越强,相反若 CYP1B1 缺失会增强铁死亡,从而改善 CRC 细胞对 PD-1 的耐药性,而这一结果的发生,是通过抑制脂质代谢基因 ACSL4 降解实现的。

2.2 谷胱甘肽代谢途径

谷胱甘肽代谢通过下调 GSH 而诱发铁死亡,Nrf2 是 GSH 代谢途径中的明星分子。HUANG 等^[48]研究发现,益气化痰解毒汤通过 AKT/GSK3 β /NRF2 通路抑制 GPx4,诱导 CDDP 耐药 GC 细胞的铁死亡,从而减弱 GC 中的 CDDP 耐药性。转录因子 3(activating transcription factor 3,ATF3)是一种抗肿瘤基因^[49]。FU 等^[50]研究发现,ATF3 表达与 GC 患者的总生存率呈正相关,在 GC 顺铂耐药细胞中,上调 ATF3,能够抑制 Nrf2/Keap1/XC-信号,减少细胞内 GSH 的合成,诱发铁死亡,改善 GC 细胞耐药性。

抗衰老酶(sirtuins 6,SIRT6)是一种去乙酰化酶,在癌症的发生中发挥重要作用^[51],CAI 等^[52]发现,在索拉菲尼(sorafenib,SRF)GC 耐药细胞中,SIRT6 呈高表达,当敲低 SIRT6 后,SRF 诱导了更多的 GC 细胞死亡,加入铁死亡抑制剂可以阻断细胞死亡,与对照组的 GC 耐药细胞相比,敲低 SIRT6 后的 GC 耐药细胞中的 ROS、Fe²⁺和 MDA 的表达增加,GSH、GPx4 表达减少,说明敲低 SIRT6 后 GC 耐药细胞发生了铁死亡,这一过程可能与 Keap1/Nrf2/GPx4 信号通路失活有关。

YANG 等^[53]经研究发现,KIF20A 是一个与GPx4 显著相关基因,在 OxPt 耐药细胞系中呈高表达。通过沉默 KIF20A 基因可增强 CRC 细胞铁死亡,进而改善 CRC 细胞中 OxPt 的耐药性,这一过程与促癌激酶 NUA1 家族激酶 1(nuak family kinase 1,NUAK1)有关,其机制是由于 KIF20A 可以促进 NUA1 的活化,上调 GPx4 水平,抑制铁死亡,从而使 CRC 对 OxPt 耐药。因此,抑制 KIF20A/NUAK1/Nrf2/GPx4 信号通路,下调 GPx4 水平,诱导铁死亡,这一机制可能成为改善 CRC 细胞对 OxPt 的耐药性的潜在策略。

2.3 氨基酸代谢途径

氨基酸代谢途径主要通过 XC-系统来调控铁死亡,该系统负责将胱氨酸还原为半胱氨酸,合成细胞内主要的抗氧化剂 GSH,阻止胱氨酸进入细胞内从而导致铁死亡。FAM98A (family with sequence similarity 98 member A)是一种参与细胞增殖和迁移的微管相关蛋白,FAM98A 蛋白的 N 端为发散的 NN-CH 样结构域,与 C 端 RGG(精氨酸-甘氨酸-甘氨酸)重复序列相连,形成一个卷曲的线圈结构^[54]。HE 等^[55]发现 FAM98A 在 CRC 组织和细胞系中均呈高表达,其表达量与 CRC 细胞的活性呈正相关,能够促进 CRC 细胞的增殖、侵袭迁移能力。下调 FAM98A 可以显著增强 CRC 细胞中的铁死亡,增强 CRC 细胞对 5-FU 的化疗敏感性,同时在 Western Blot 蛋白检测中证实这一过程由 SLC7A11 和 GPx4 两个蛋白调控,说明 FAM98A 过表达是通过调节 XC-系统而实现的。

OU 等^[56]研究发现健脾解毒汤(由黄芪、茯苓、薏苡仁等组成)和 5-FU 联合处理可通过抑制 XC-/GSH/GPx4 轴促进铁死亡来逆转 CRC 细胞对 5-FU 的耐药性。

龙须菜多糖提取自中药海藻,具有抗肿瘤活性^[57],CAI 等^[58]研究发现,龙须菜多糖和 CDDP 联合治疗能够增强荷瘤小鼠的抗肿瘤疗效,缩小肿瘤体积,其机制是通过靶向 SLC7A11/GPx4 通路来诱导铁死亡,增强化疗效果,这为改善 CRC 中 CDDP 药物耐药性提供了一个新的思路。

多聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂[poly (adp-ribose) polymerase inhibitor,PARPi]能够启动和调节 DNA 修复途径,保护细胞免受放疗或化疗引起的 DNA 损伤和细胞死亡,尼拉帕尼(Niraparib)属于 PARPi 类药物^[59]。SHEN 等^[60]研究发现,尼拉帕尼能够通过环鸟苷-腺苷合成酶(cyclic GMP-AMP synthase,cGAS)信号通路来抑制 TF3/SLC7A11/GPx4 轴驱动铁死亡,改善 CRC 的耐药性。

2.4 铁代谢途径

铁代谢途径诱发铁死亡是治疗肿瘤耐药的有效手段,通过增加细胞内游离铁的含量,引发芬顿反应诱导肿瘤细胞死亡。王宁等^[33]研究发现,GC 组织中 TFRC 基因表达增高,能够改善 CDDP、5-FU 等化疗药物对肿瘤的耐药性。

五味子蛋白 A 是从五味子中分离出来的生物活性木质素化合物,具有神经保护、肝保护、抗炎、抗肿瘤和抗氧化特性^[61-62],HU 等^[63]研究发现,五味子蛋白 A 联合 5-FU 诱导铁死亡,能改善 GC 细胞的耐药性,五味子蛋白 A 协同 5-FU 治疗的过程中,转铁蛋白受体表达增加,芬顿反应被诱发,铁死亡由此发生,从而改善 GC 细胞耐药性。

铁基纳米材料是癌症靶向治疗的理想载体,能够靶向肿瘤部位释放铁离子,诱导芬顿反应,促进铁死亡。邓灵玲^[64]将化疗与化学动力学法相结合,将甘油醚与油酸修饰的氧化铁纳米颗粒(O-SPIONs)结合,形成 O-SPIONs@PG-Pt-LA 纳米胶束,引发芬顿反应,使细胞内的 ROS 和 MDA 含量增加,诱导细胞铁死亡改善化疗耐药性。GUAN 等^[65]开发了抗肿瘤纳米颗粒-SRF@MPDA-SPIO,将索拉非尼(Sorafenib,SRF)装入纳米颗粒,刺激铁离子释放,引发芬顿反应,诱导铁死亡,增加 SRF 对 CRC 细胞的治疗作用。

3 小结

在胃肠道恶性肿瘤的诊治过程中,遭遇化疗药物耐药性是一个常见的难题。然而,铁死亡途径的研究为解决这一难题提供了新的方向。铁死亡的发生与脂质过氧化物积累、谷胱甘肽代谢失衡、氨基酸代

谢紊乱以及铁离子积累等机制紧密相关,这些机制与肿瘤耐药性的产生也密不可分。目前,通过诱导铁死亡来改善胃肠道恶性肿瘤细胞耐药性的研究尚处于基础研究阶段,从基础研究到临床应用的道路虽然漫长,但充满了希望。为此,在今后的研究中,广大学者可积极探索新型材料与天然产物的开发与利用,以期将基础研究成果转化为临床实践,为解决胃肠道恶性肿瘤的耐药性问题提供更多可能。

参考文献

- [1] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(7): 488-527.
- [2] ITZKOWITZ S H, YIO X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The role of inflammation[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2004, 287(1): G7-G17.
- [3] XIE Y M, SHI L S, HE X S, et al. Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe[J]. Gastroenterology Report, 2021, 9(2): 91-104.
- [4] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584-590.
- [5] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: A comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2022, 7(3): 262-274.
- [6] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(4): 706-733.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1137-1164.
- [8] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] JOHNSTON F M, BECKMAN M. Updates on management of gastric cancer[J]. Current Oncology Reports, 2019, 21(8): 67.
- [10] MARTINI G, CIARDIELLO D, VITIELLO P P, et al. Resistance to anti-epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer: What does still need to be addressed? [J]. Cancer Treatment Reviews, 2020, 86: 102023.
- [11] NIE Z Y, CHEN M, GAO Y H, et al. Ferroptosis and tumor drug resistance: Current status and major challenges[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 879317.
- [12] CHEN S J, KUO C C, PAN H Y, et al. Desferal regulates hCtr1 and transferrin receptor expression through Sp1 and exhibits synergistic cytotoxicity with platinum drugs in oxaliplatin-resistant human cervical cancer cells in vitro and in vivo[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49310-49321.
- [13] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [14] LIU Q, WANG K Z. The induction of ferroptosis by impairing STAT3/Nrf2/GPx4 signaling enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin[J]. Cell Biology International, 2019, 43(11): 1245-1256.
- [15] SHAO Z C, ZHU B H, HUANG A F, et al. Docosahexaenoic acid reverses epithelial-mesenchymal transition and drug resistance by impairing the PI3K/AKT/Nrf2/GPX4 signalling pathway in docetaxel-resistant PC3 prostate cancer cells[J]. Folia Biologica, 2022, 68(2): 59-71.
- [16] 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.
- [17] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: Process and function[J]. Cell Death and Differentiation, 2016, 23(3): 369-379.
- [18] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. Nature Cell Biology, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [19] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [20] YAN B, AI Y W, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. Molecular Cell, 2021, 81(2): 355-369.e10.
- [21] WANG Y, LIU Y, LIU J, et al. NEDD4L-mediated LTF protein degradation limits ferroptosis[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 531(4): 581-587.
- [22] CONRAD M, PRATT D A. The chemical basis of ferroptosis[J]. Nature Chemical Biology, 2019, 15(12): 1137-1147.
- [23] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J].

- Nature Chemical Biology, 2017, 13(1): 91–98.
- [24] HIRSCHHORN T, STOCKWELL B R. The development of the concept of ferroptosis[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2019, 133: 130–143.
- [25] ZHOU B S, WANG H L, ZHANG B, et al. Licochalcone B attenuates neuronal injury through anti-oxidant effect and enhancement of Nrf2 pathway in MCAO rat model of stroke[J]. International Immunopharmacology, 2021, 100: 108073.
- [26] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2–Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research, 2018, 1865(5): 721–733.
- [27] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. Science, 2020, 368(6487): 324–330.
- [28] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273–285.
- [29] PARK S, OH J, KIM M, et al. Bromelain effectively suppresses Kras-mutant colorectal cancer by stimulating ferroptosis[J]. Animal Cells and Systems, 2018, 22(5): 334–340.
- [30] 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]. Bioscience Reports, 2020, 40(8): BSR20201807.
- [31] XIAN Z Y, HU B, WANG T, et al. CircABC10 silencing inhibits the cell ferroptosis and apoptosis by regulating the miR-326/CCL5 axis in rectal cancer[J]. Neoplasma, 2020, 67(5): 1063–1073.
- [32] ZHAO L Y, PENG Y M, HE S X, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(3): 642–654.
- [33] 王宁, 康华丽, 薛慧慧, 等. 铁死亡相关基因 TFRC 在胃癌组织中的表达及其与化疗药物敏感性的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(22): 4183–4189.
- [34] PERRY J M, TAO F, ROY A, et al. Overcoming Wnt-β-catenin dependent anticancer therapy resistance in leukaemia stem cells[J]. Nature Cell Biology, 2020, 22(6): 689–700.
- [35] FLANAGAN D J, VINCAN E, PHESSÉ T J. Wnt signaling in cancer: Not a binary ON: OFF switch[J]. Cancer Research, 2019, 79(23): 5901–5906.
- [36] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/β-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985–999.
- [37] WANG Y, ZHENG L X, SHANG W J, et al. Wnt/β-catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer[J]. Cell Death and Differentiation, 2022, 29(11): 2190–2202.
- [38] SHARMA P, SHIMURA T, BANWAIT J K, et al. Andrographis-mediated chemosensitization through activation of ferroptosis and suppression of β-catenin/Wnt-signaling pathways in colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(10): 1385–1394.
- [39] MOGHADDAM E, TEOH B T, SAM S S, et al. Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus[J]. Scientific Reports, 2014, 4: 5452.
- [40] YUAN J W, KHAN S U, YAN J F, et al. Baicalin enhances the efficacy of 5-Fluorouracil in gastric cancer by promoting ROS-mediated ferroptosis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2023, 164: 114986.
- [41] KATSUMATA O, MORI M, SAWANE Y, et al. Cellular and subcellular localization of ADP-ribosylation factor 6 in mouse peripheral tissues[J]. Histochemistry and Cell Biology, 2017, 148(6): 577–596.
- [42] GENG D H, WU H Y. Abrogation of ARF6 in promoting erastin-induced ferroptosis and mitigating capecitabine resistance in gastric cancer cells[J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2022, 13(3): 958–967.
- [43] JIANG H, TIAN H L, WANG Z H, et al. Laser-activatable oxygen self-supplying nanoplatfor for efficiently overcoming colorectal cancer resistance by enhanced ferroptosis and alleviated hypoxic microenvironment[J]. Biomaterials Research, 2023, 27(1): 92.
- [44] JIANG Y S, CHEN M, NIE H, et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: Clinical implications and future considerations[J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2019, 15(5): 1111–1122.
- [45] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [46] LI F, ZHU W F, GONZALEZ F J. Potential role of CYP1B1 in the development and treatment of metabolic diseases [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2017, 178: 18–30.
- [47] CHEN C C, YANG Y B, GUO Y G, et al. CYP1B1 inhibits ferroptosis and induces anti-PD-1 resistance by degrading ACSL4 in colorectal cancer[J]. Cell Death & Disease, 2023, 14(4): 271.
- [48] HUANG W J, WEN F, YANG P P, et al. Yi-qi-Hua-yu-Jie-du decoction induces ferroptosis in cisplatin-resistant gastric cancer via the AKT/GSK3β/NRF2/GPX4 axis[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology,

- 2024, 123: 155220.
- [49] LIU J J, LU X Y, ZENG S Y, et al. ATF3–CBS signaling axis coordinates ferroptosis and tumorigenesis in colorectal cancer[J]. *Redox Biology*, 2024, 71: 103118.
- [50] FU D Z, WANG C X, YU L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling[J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2021, 26(1): 26.
- [51] KHONGKOW M, OLMOS Y, GONG C, et al. SIRT6 modulates paclitaxel and epirubicin resistance and survival in breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(7): 1476–1486.
- [52] CAI S N, FU S, ZHANG W K, et al. SIRT6 silencing overcomes resistance to sorafenib by promoting ferroptosis in gastric cancer[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 577: 158–164.
- [53] YANG C S, ZHANG Y, LIN S T, et al. Suppressing the KIF20A/NUAK1/Nrf2/GPX4 signaling pathway induces ferroptosis and enhances the sensitivity of colorectal cancer to oxaliplatin[J]. *Aging*, 2021, 13(10): 13515–13534.
- [54] SCHOU K B, ANDERSEN J S, PEDERSEN L B. A divergent calponin homology (NN–CH) domain defines a novel family: Implications for evolution of ciliary IFT complex B proteins[J]. *Bioinformatics*, 2014, 30(7): 899–902.
- [55] HE Z K, YANG J B, SUI C Y, et al. FAM98A promotes resistance to 5–fluorouracil in colorectal cancer by suppressing ferroptosis[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2022, 722: 109216.
- [56] OU Q L, CHENG L, CHANG Y L, et al. Jianpi Jiedu Decoction reverses 5–fluorouracil resistance in colorectal cancer by suppressing the xCT/GSH/GPX4 axis to induce ferroptosis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27082.
- [57] 康亚妮, 孙 雪, 徐年军, 等. 龙须菜的药用价值及其抗肿瘤活性[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(11): 2175–2177, 2186.
- [58] CAI B N, LUO L X, CHEN X D, et al. Structural characterization of a sulfated polysaccharide from *Gracilaria lemaneiformis* and its potentiation of cisplatin antitumor activity in Colon–26 carcinoma tumor–bearing mice by inducing ferroptosis[J]. *Food & Function*, 2023, 14(8): 3712–3721.
- [59] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152–1158.
- [60] SHEN D Y, LUO J, CHEN L, et al. PARPi treatment enhances radiotherapy –induced ferroptosis and antitumor immune responses via the cGAS signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Cancer Letters*, 2022, 550: 215919.
- [61] XIAN H B, FENG W N, ZHANG J R. Schizandrin A enhances the efficacy of gefitinib by suppressing IKK β /NF– κ B signaling in non–small cell lung cancer[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 855: 10–19.
- [62] SU X Y, GAO C C, SHI F F, et al. A microemulsion co–loaded with Schizandrin A –docetaxel enhances esophageal carcinoma treatment through overcoming multidrug resistance[J]. *Drug Delivery*, 2017, 24(1): 10–19.
- [63] HU L Y, ZHANG Z Y, ZHU F, et al. Schizandrin A enhances the sensitivity of gastric cancer cells to 5–FU by promoting ferroptosis[J]. *Cytotechnology*, 2024, 76(3): 329–340.
- [64] 邓灵玲. 化疗和化学动力疗法联合的诊疗一体化抗耐药性结肠癌纳米体系的构建[D]. 天津: 天津理工大学, 2023.
- [65] GUAN Q Q, GUO R M, HUANG S H, et al. Mesoporous polydopamine carrying sorafenib and SPIO nanoparticles for MRI–guided ferroptosis cancer therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 320: 392–403.

(本文编辑 苏 维)