

铁死亡调控机制及其在肺癌治疗中的潜在价值

黄裕锋^{1,2}, 向静¹, 陈春源³, 邓彪¹, 王薛枫¹, 罗连响¹, 梁柱^{1,3*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属第二医院胸外科, 广东湛江 524000; 3. 广东医科大学附属第一医院心胸外科, 广东湛江, 524001)

摘要: 铁死亡是一种铁依赖性程序性细胞死亡方式, 具体调控机制仍未明了。研究发现肺癌与铁死亡密切相关, 铁死亡诱导剂促进肺癌细胞死亡。该文阐述了铁死亡调控机制及其在肺癌中作用, 分析了铁死亡在肺癌治疗中潜在价值。

关键词: 铁死亡; 肺癌; 免疫治疗

中图分类号: R 734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0444-12

Regulation mechanism of ferroptosis and its potential value in lung cancer therapy

HUANG Yu-feng^{1,2}, XIANG Jing¹, CHEN Chun-yuan³, DENG Biao¹, WANG Xue-feng¹, LUO Lian-xiang¹, LIANG Zhu^{1,3*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 3. Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Ferroptosis is an iron-dependent mode of programmed cell death, but its definite regulatory mechanism remains unclear. Recent studies have found that lung cancer is closely related to ferroptosis, and ferroptosis inducers promote the death of lung cancer cell. This article reviews the regulatory mechanism of ferroptosis and its role in lung cancer, and analyzes the potential value of ferroptosis in lung cancer therapy.

Key words: ferroptosis; lung cancer; immunotherapy

癌症是严重威胁人类健康的一种疾病, 也是人类死亡的主要因素^[1], 在不同类型的癌症中, 肺癌的发病率居第二位, 死亡率方面居首位, 约占所有癌症死亡人数的18%^[2]。然而, 传统疗法(手术、放疗或化疗)、新型分子靶向治疗或免疫治疗并没有给晚期的肺癌患者带来理想的疗效^[3]。因此, 进一步探索肺癌的发生和发展机制, 发现新的治疗靶点, 寻找有效的治疗方法和药物尤为重要。

细胞死亡对哺乳动物的发育和平衡非常重要, 并与生物体的生理功能和病理状态完全结合在一起^[4-5]。就体内大多数细胞而言, 细胞死亡可分为细胞凋亡、坏死、坏死性凋亡、自噬、铁死亡和焦亡6种不同的类型^[6]。其中, 铁死亡是一种由谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)活性失效和细胞内脂质过氧化产物累积引起的细胞膜损伤, 并伴随着铁依赖性活性氧(ROS)的产生^[7-8]。它的形

态、遗传学和生化特征与其他细胞死亡方式明显不同。从形态上看, 铁死亡主要发生在细胞中, 表现为线粒体体积缩小、双层膜密度增加、线粒体嵴减少或消失, 没有核浓缩和染色质边缘化^[9]。一般来说, 线粒体可以调节ROS的产生、铁死亡和细胞周期, 且与包括肺癌在内的各种恶性肿瘤有关联^[10-11]。此外, 辐照和缺氧会促进线粒体应激途径的激活, 使肿瘤细胞能在恶劣的环境中生存。与正常细胞相比, 肿瘤细胞由于新陈代谢率的增加, 其ROS和铁的消耗都有所上升^[11-13]。目前, 许多关于铁死亡和肺癌的研究已经取得了一定的进展, 诱导肺癌细胞的铁死亡已成为一种新的抗癌治疗策略^[14-15]。可见, 铁死亡在肺癌的发展和治疗中举足轻重, 全面认识铁死亡在肺癌中的调控作用具有重要的现实意义。本文对铁死亡分子调控机制以及其在肺癌治疗中的作用机制进行综述, 并分析铁死亡在肺癌治疗中的价值, 以期

收稿日期: 2022-12-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81572786), 广东省中医药局科研项目(20222107)

作者简介: 黄裕锋(1994-), 男, 医学硕士, 医师, E-mail: hyfxj@gdmu.edu.cn

通信作者: 梁柱(1979-), 男, 硕士, 副主任医师, E-mail: liangzhu186@163.com

肺癌治疗的基础研究和临床研究提供思路。

1 铁死亡的机制

1.1 铁死亡细胞内调控

1.1.1 形态特征 从形态上看,铁死亡与其他细胞死亡方式不同,特别是与细胞凋亡不同。一方面,细胞质膜的完整性破坏,细胞质膨胀,线粒体较正常变小,线粒体嵴缩小或消失,线粒体外膜破裂,膜密度增加^[8];另一方面,铁死亡细胞的细胞核保持结构完整,没有凝结或染色质边缘化^[15]。因此,虽然铁死亡细胞的最终状态为细胞变圆^[16],质膜通透性增加,但相比于其他死亡方式,铁死亡的特征性改变主要表现在线粒体上。

1.1.2 生化特征 在半胱氨酸/谷胱甘肽反转运系统(System Xc⁻)中,氨基酸不能直接扩散到细胞中,它们必须在特定运输蛋白的帮助下穿过细胞膜。细胞膜上的System Xc⁻是运输工具之一,由轻链SLC7A11(xCT)和重链SLC3A2(4F2hc)两个核心部分组成,它们通过二硫键连接^[17]。System Xc以1:1的比例将胱氨酸转运到内部,将谷氨酸(Glu)转运到外部。胱氨酸进入细胞后被还原为半胱氨酸,半胱氨酸是合成GSH的原料之一。GSH是谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)降解脂质过氧化物(LPO)的必要底物^[18]。GPX4是已知的可以减少脂氧合酶(LOX)并防止其过度活化的抗膜过氧化物酶,还可以去除铁积累产生的LPO,有效抑制LPO引起的细胞膜损伤^[19]。在细胞外氧化的条件下,胱氨酸和谷氨酸的交换是铁死亡的最上游信号。抑制SLC7A11是诱导铁死亡的最关键的上游机制^[20-21](图1)。

1.1.3 铁代谢 内源性铁平衡的调节是通过铁调节蛋白(IRP)系统实现的。IRP系统可以感知细胞中游离Fe²⁺的浓度,它由转铁蛋白受体(TFR)、二价金属离子转运体-1(DMT1)、转铁蛋白、铁转运蛋白1和铁蛋白(FT)等组成^[22]。外周循环中的Fe³⁺与细胞膜上的TFR结合,进入内体,被铁氧化还原蛋白(ferredoxin)还原成Fe²⁺,然后在DMT1的介导下从内体(endosome)中解体,释放到细胞质中,储存在不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中^[23]。LIP可以通过负反馈抑制TFR1的表达,减少Fe³⁺的结合^[24]。LIP中过多的Fe²⁺和过氧化氢通过Fenton反应(Fenton Reaction)和铁依赖性氧化酶作用产生羟基自由基和活性氧(reactive oxygen species, ROS),催化羟基自由基生成,导致磷脂膜的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)过氧化,引起膜不稳定甚至破裂,进而导致细胞铁死

亡的发生^[25](图1)。ROS不仅与脂质相互作用产生LPO^[26],而且还加剧了线粒体的突变性损伤^[27]。细胞膜和质膜对LPO更敏感,Fe²⁺的存在会加重细胞的氧化应激,促进铁死亡发生。通过抑制转铁蛋白等铁相关基因或使用去铁胺(deferoxamine, DFO)可以有效减少细胞内游离铁,有效抑制铁死亡,表明铁在铁死亡的发生和进展中起着重要作用。

1.1.4 脂质代谢 铁依赖的脂质过氧化也能促进铁死亡的发生^[28]。脂质过氧化是指氧化剂从PUFAs的二烯丙基甲基磷酸酯中获得不稳定的氢原子,并产生大量的自由基脂质过氧化和过氧化氢的过程^[29]。细胞内PUFAs的含量决定了细胞内脂质过氧化的程度及其对铁死亡的敏感性^[30]。最近的研究发现,多种信号分子参与调节脂肪酸的合成,如谷氨酰胺(Gln)、柠檬酸合成酶(CS)和乙酰-CoA羧化酶(ACC),通过介导脂质氧化参与铁死亡的调节,但其中的作用机制尚未明了^[31-33]。此外,脂质过氧化物的产生主要由酰基-CoA合成酶长链家族4(ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰转移酶3(LPCAT3)和脂氧酶(LOXs)调节^[34]。ACSL4和LPCAT3激活游离长链多不饱和脂肪酸,促进溶血磷脂酰胆碱(LPC)转化为卵磷脂,并参与氧化细胞膜磷脂的合成,从而介导铁死亡过程^[35]。另一方面,ACSL4将花生四烯酸(AA)酯化为酰基CoA,用于生物合成脂肪酸氧化和铁死亡所需的多不饱和脂肪酸。其中,ACSL4是长链酰基辅酶A合成酶家族(ACSLs)的成员,这是一类参与脂肪酸代谢的基本酶^[36]。LPCAT3是一种催化溶血磷脂重新酰化为磷脂的蛋白质,有研究表明,敲除LPCAT3的活性能增加细胞内溶血磷脂的水平,并促进肝细胞中极低密度脂蛋白的分泌^[37]。此外,LOXs已被证实是细胞铁死亡的关键调节器^[38-39](图1)。

1.1.5 p53基因 p53是首个被发现的抑癌基因,它在细胞生长、细胞凋亡和DNA修复中发挥着重要作用。p53能阻止受损DNA的复制,阻断细胞周期,并介导DNA修复相关的酶的修复作用。如果修复没有完成,p53会诱导受损细胞凋亡,从而控制细胞增殖,防止细胞癌变。p53的表达水平与铁死亡的发生密切相关。在肺癌中,p53被乙酰化后,其介导的铁死亡和肿瘤抑制的关键在于其对System Xc⁻的直接抑制作用^[40]。p53可以在以下环节调节铁死亡,(1)SLC7A11:p53乙酰化后,可以明显降低SLC7A11的表达,抑制System Xc⁻活性,阻断上游途径对胱氨酸的摄取,诱导铁死亡的发生^[41]。(2)谷氨酰胺酶2(GLS2):GLS2

基因的启动子区域含有功能性的P53 DNA 结合元件, p53 可以提高GIS2 的活性, 增强线粒体呼吸和ATP 的产生, 催化GLU 的大量产生, 抑制System Xc- 活性, 并通过阻断上游通路中胱氨酸的摄取诱导铁死亡^[42]。

(3) SAT1: 精氨酸/ 精氨酸N1- 乙酰转移酶 1 (SAT1) 是p53 的转录目标^[43]。在ROS 诱导的氧化应激情况下, P53 介导的SAT1 的激活可以促进铁死亡(图 1)。

1.1.6 铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1) FSP1 是除GPX4 外一种新发现的抗脂质过氧化因子。FSP1 通过使用消耗NADPH 的还原反应将泛醌(辅酶Q10, CoQ10) 转化为泛醌(CoQ-H2, CoQ10 的还原形式) 来抑制脂质过氧化和后续的铁死亡发生^[44]。研究发现, FSP1 在GPX4 缺失的情况下产生了对铁死亡的抵抗^[45-46]。具体机制为: FSP1 被招募到质膜上, 利用NAD(P) H 将CoQ10 还原成其捕获自由基的抗氧化形式, 即CoQ10-H2, 抗氧化性FSP1 阻止了细胞膜的氧化性磷脂损伤, 并直接减轻了脂质过氧化。此外, 在GPX4 功能正常时, 在肿瘤细胞中敲除FSP1, 也能导致脂质ROS 增加; 同样地, FSP1 的过量表达抑制了RSL3 处理细胞中脂质ROS 的传播。这些结果说明, FSP1 作为GPX4 外的抗脂质过氧化因子, 可以阻止脂质过氧化的发生进而抑制铁死亡(图 1)。

1.1.7 核转录因 2 (NRF2) NRF2 是参与脂质过氧化和自由铁积累的基因的首要抗氧化转录调节因子^[47-48]。在正常条件下, NRF2 表达水平较低, 当发生氧化应激时, NRF2 迅速从细胞质转移到细胞核, 激活抗氧化基因和下游酶, 发挥抗氧化作用, 从而抑制铁死亡^[49-50]。

1.1.8 淋巴细胞特异性螺旋酶(LSH) LSH 属于染色质重塑ATP 酶的SNF2 家族, 主要的功能是调节DNA 甲基化, 对哺乳动物的正常发育至关重要^[51-54]。有研究表明, EGLN1/c-Myc 介导的诱导 LSH 表达抑制了铁死亡, 这表明LSH 能作为诱导肿瘤铁死亡的作用靶点; EGLN1 和c-Myc 可以通过抑制HIF-1 α 直接激活LSH 的表达, LSH 进一步降低了细胞内的铁和脂质ROS 水平, 最终抑制了铁死亡的发生^[55]。

1.2 由免疫介导的铁死亡

损伤相关分子模式(DAMPs) 是内源性的细胞内分子, 在正常情况下有助于不同的生理过程, 在细胞受损或死亡时被释放或暴露在质膜外表面^[56]。一旦被释放, DAMPs 获得免疫刺激特性并与模式识别受体结合, 如Toll 样受体(TLRs, 如TLR4)和嘌呤受体(P2X7), 促进炎症和先天免疫系统的激活。研究最多的DAMPs 是ATP、HMGB1 和钙调蛋白(CRT), 它们分别与P2X7 受体、TLR4 或低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1)

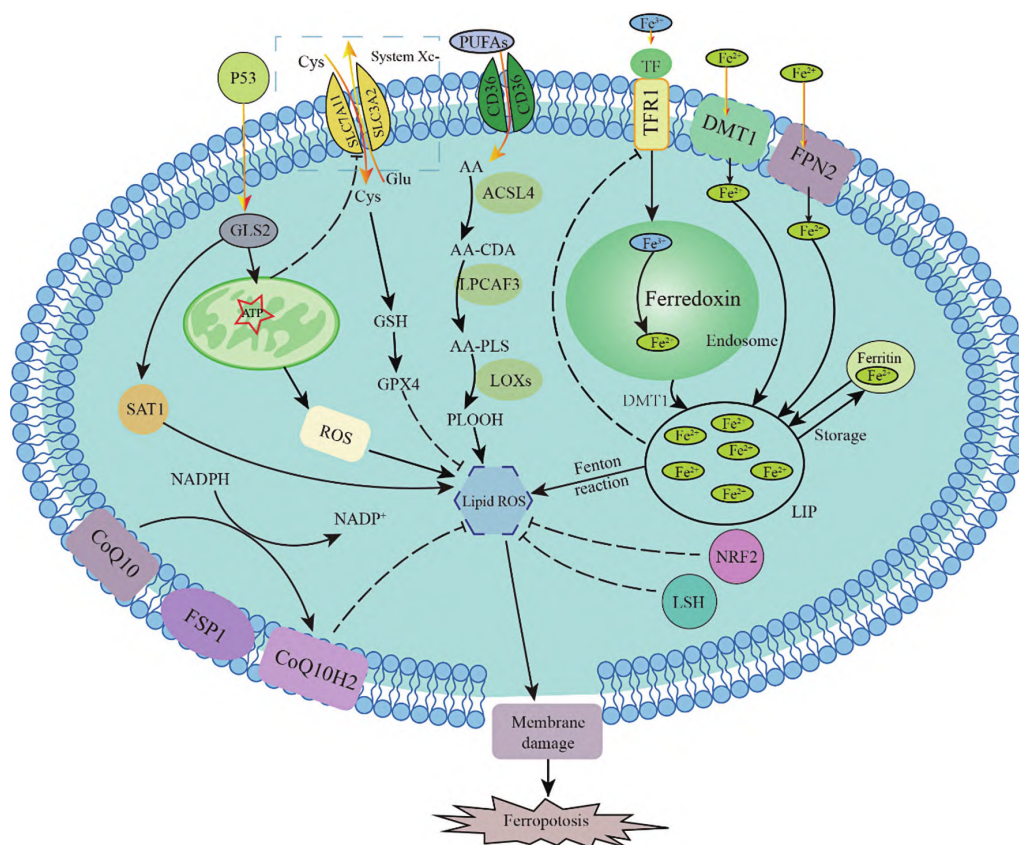


图 1 铁死亡调控机制

结合,通过激活免疫系统,可以在癌症治疗期间和之后增强抗肿瘤免疫力(Anti-tumor immunity)^[57-58]。

研究表明,铁死亡肿瘤细胞富含HMGB1和ATP等DAMPs,可以活化和成熟树突状细胞,这表明抗肿瘤免疫在铁死亡肿瘤细胞中能发挥重要的治疗作用^[59-60]。在铁死亡细胞中,HMGB1介导的炎症通过AGER/RAGE而非TLR4的信号传导,但其中的机制尚未清了^[60]。此外,利用RSL3诱导肿瘤细胞发生铁死亡,可以观察到在树突状细胞和肿瘤细胞共培养时,早期HMGB1升高,在晚期铁死亡细胞却不明显^[60]。这表明HMGB1主要通过树突状细胞起作用,它可以促进早期铁死亡肿瘤细胞的免疫原性。用RSL3(早期铁死亡细胞)诱导铁死亡后1h到诱导后6h,ATP释放逐渐增加,但诱导后24h(晚期铁死亡细胞),无法再测量ATP并且可能已耗尽^[61-62],说明ATP也是在早期铁死亡细胞中起作用,但其中的机制仍需进一步探讨。钙网蛋白(calreticulin)是内质网(ER)主要的钙结合蛋白之一,在诱导肿瘤细胞发生铁死亡的同时,钙网蛋白在肿瘤细胞上暴露明显增多,从而导致树突状细胞成熟和细胞毒性T淋巴细胞在肿瘤中的浸润,介导了抗肿瘤免疫反应^[63]。综上所述,DAMPs在铁死亡肿瘤细胞的免疫原性和有效抗肿瘤免疫的诱导中发挥着重要作用(图2)。

如前所述,铁死亡通过激活DC影响肿瘤微环境中的免疫细胞,然而肿瘤微环境非常复杂,并且包含巨噬细胞、T细胞、B细胞、骨髓源性抑制细胞和自然杀

伤细胞等^[64]。因此,铁死亡也可能影响肿瘤微环境中的其他细胞。已有研究表明,巨噬细胞在诱导铁死亡过程中会有不同的表现^[65]。活化的巨噬细胞主要包括M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞,M1型巨噬细胞能杀伤肿瘤细胞和抵御病原体入侵,M2型巨噬细胞主要发挥促进肿瘤生长、侵袭和转移的作用^[66]。促炎作用的M1巨噬细胞由于有高水平的一氧化氮合成酶,因而对铁死亡有很强的抵抗力,但是M2巨噬细胞由于缺乏分泌一氧化氮的能力,对铁死亡敏感。因此诱导铁死亡可以杀死M2型巨噬细胞,消除其对肿瘤的免疫抑制作用,但对M1型巨噬细胞却无影响,同时还能保留对M1巨噬细胞的免疫刺激作用,达到抗肿瘤的作用^[67]。因此,研究铁死亡在巨噬细胞调节肿瘤免疫的影响具有重要的意义(图2)。

T细胞是抗肿瘤免疫的关键媒介^[68]。最近的一项研究表明,肿瘤的CD8⁺T细胞中可以检测到大量的脂质过氧化物,因此肿瘤特异性CD8⁺T细胞对铁死亡有代谢脆性^[69]。活化的CD8⁺T细胞对GPX4抑制剂相对更敏感,抑制GPX4后,CD8⁺T细胞的特异性杀伤率和数量都下降。此外,CD4⁺T细胞在激活后表现出与CD8⁺T细胞类似的对GPX4抑制剂的敏感性,ACSL4在决定活化的CD8⁺T细胞对铁死亡的敏感性方面起着关键作用,ACSL4的缺乏有可能阻止GPX4抑制剂诱导的细胞铁死亡^[69]。据报道,CD36的表达是脂肪酸或氧化脂质诱导的铁死亡所必需的,其能够降低细胞毒性细胞因子的产生和促进细胞的抗肿瘤功能,

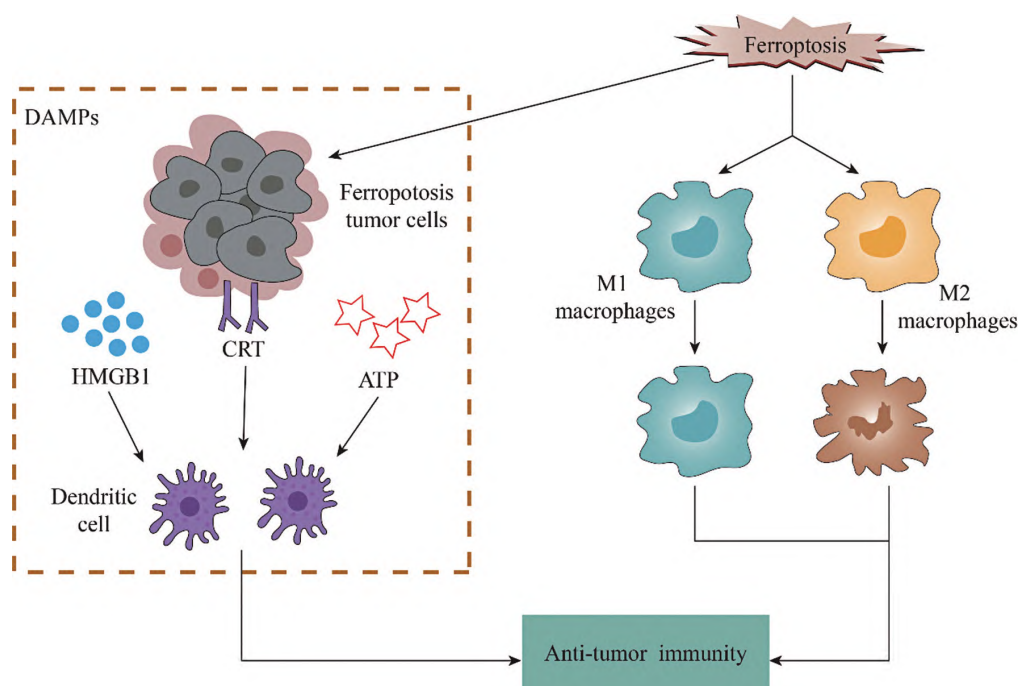


图2 免疫介导的铁死亡调控机制

CD36 能通过CD8⁺T 细胞介导的脂肪酸摄取,诱导脂质过氧化和细胞铁死亡,并在有大量脂肪酸或氧化脂质的肿瘤微环境中促进免疫细胞分泌低水平的干扰素 γ (IFN- γ)^[70]。因此,铁死亡在T 细胞介导的肿瘤免疫中也发挥着一定的作用。

到目前为止,还没有研究阐明铁死亡与肿瘤浸润性B 细胞之间的关系。B1 和边缘区B 细胞表达更高水平的CD36,并比滤泡B2 细胞吸收多的脂质,这也进一步证明了前文中CD36 对免疫细胞铁死亡诱导的重要作用。抑制GPX4 可诱发B1 和边缘区B 细胞的脂质过氧化和铁死亡,但不能影响B2 细胞^[71]。因此,探索铁死亡对B 细胞介导的肿瘤免疫影响可能为肿瘤的免疫治疗开拓一条新的道路。

此外,免疫相关的炎症在铁死亡中也发挥作用。铁死亡过程中发生的氧化应激反应可以引发 Nrf2、NF- κ B、TNF- α 等细胞因子的大量表达,导致炎症和免疫细胞趋化^[72]。GSH 和GPX4 是铁死亡的关键调节因子,也是介导炎症反应的关键。在铁死亡中GPX4 的表达减少导致 12-LOX 和环氧化酶的表达增加,这反过来又引发了炎症反应^[73]。GPX4 的上调可以减少花生四烯酸的氧化,抑制NF- κ B 途径,从而抑制铁死亡和炎症^[74]。铁过载产生的高水平ROS 可以通过促进肿瘤抑制因子P53 乙酰化,使巨噬细胞极化为促炎症表型^[75]。在TNF 处理细胞后,观察到GPX4 的表达明显下降,同时有可能引发铁死亡^[60]。来自LOXs 的促炎症代谢物白三烯也可以间接地促进铁死亡^[76]。

总之,现有的研究阐明了免疫细胞及免疫细胞因子对铁死亡不同的反应,以及肿瘤细胞和免疫细胞之间基于铁死亡的复杂调控网络。应用铁死亡诱导剂或者抑制剂调节肿瘤微环境的免疫细胞,进而调节抗肿瘤免疫治疗将有利于基于铁死亡的联合免疫治疗的发展。但仍需进一步研究,从而确定何时应用铁死亡诱导剂来增加肿瘤细胞的免疫原性或杀死免疫抑制细胞,以及何时应用铁死亡抑制剂来保护抗肿瘤免疫细胞免受铁死亡影响。

1.3 铁死亡细胞间调节

在一些特殊情况下,铁死亡还伴随着细胞的分离和聚集,以及自噬体的增加^[77]。值得注意的是,铁死亡可以通过细胞的相互作用,在细胞未发生破裂时,通过铁死亡孔道的Ca²⁺ 通量迅速扩散到邻近的细胞,使周围细胞发生铁死亡^[78-80]。此外,研究表明,细胞密度越高,细胞间接触就会增加,能削弱细胞对铁死亡的敏感性,这一过程与E-cadherin 介导的细胞间相互作用

有关^[81]。YAP 和TAZ 是Hippo 信号下游的两个转录辅助因子,由细胞接触调节,高水平的E-cadherin 和下游Hippo 通路信号对各种肿瘤细胞系的铁死亡有负向调节作用^[82]。细胞密度增高导致YAP/TAZ 保留在细胞膜上,并由相应的蛋白酶体进行定向降解。相反,低细胞密度促进YAP/TAZ 向细胞核转移,从而使调节细胞生长、生存和迁移的基因转录激活^[82-83]。综上,这些研究表明,在细胞-细胞相互作用下,铁死亡的信号能被放大或者抑制,其中调控的机制仍有待进一步探索。

2 铁死亡诱导剂

目前已经发现和开发了几类铁死亡诱导剂,包括抑制System Xc- 和消耗GSH 的I 类铁死亡诱导剂,通过抑制GPX4 活性II 类铁死亡诱导剂,激活角鲨烯合成酶(SQS),从而间接消耗CoQ 和GPX4 的III 类FIN,以及增加细胞内LIP 或氧化铁来促进脂质过氧化物的合成的IV 类铁死亡诱导剂。这些死亡诱导剂不仅为铁死亡研究提供了有价值的工具,而且还对肿瘤的治疗具有潜在价值。这些铁死亡诱导剂的详细作用机制可以分为4 类:I 类是抑制System Xc- 功能;II 类是抑制GPX4 活性;III 类是减少泛醌的含量,增加脂质过氧化;IV 类是增加细胞铁含量。

I 类铁死亡诱导剂的作用是通过抑制System Xc- 来降低细胞中GSH 的水平,进而促进细胞铁死亡,由于肿瘤细胞的GSH 比正常细胞高4 倍,且肿瘤细胞内GSH 的含量是细胞外的1 000 多倍,所以GSH 是抗肿瘤治疗的一个很好的靶点^[84]。Erastin 属于I 类铁死亡诱导剂,它可以通过直接抑制System Xc- 来降低GSH 水平,并可以抑制宫颈癌和卵巢癌细胞的生长^[85]。虽然Erastin 具有诱导铁死亡、抑制肿瘤细胞增殖的作用,但其水溶性较差,且在体内代谢不稳定。因此,研究者开发了Erastin 衍生物Piperazine Erastin 和Imidazolone Erastin^[86],其抗癌作用方式与Erastin 相似,但在生理环境中的水溶性较好,且稳定性大大增加,并能抑制纤维肉瘤和弥漫性大B 细胞淋巴瘤的细胞生长^[87-88]。此外,FDA 批准的免疫抑制剂柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine, SAS)也可抑制System Xc-,并诱导铁死亡,但作用效果较弱,目前它被用于治疗淋巴瘤、胰腺癌和肺癌^[89-91]。索拉非尼是FDA 批准用于治疗肝细胞肝癌、肾癌和甲状腺癌的一种抗癌药物,它也可以通过抑制System Xc- 的功能促进细胞铁死亡^[84]。在非小细胞肺癌中,索拉非尼能通过抑制Nrf2 途径诱导顺铂耐药的肿瘤细胞发生铁死亡^[92]。此外,I 类铁死

亡诱导剂还有兰吡立松(Lanperisone)^[93]、谷氨酰胺(Glutamine)^[94]等。

II类铁死亡诱导剂的作用机理是靶向并抑制GPX4,诱导细胞发生铁死亡。在II类铁死亡诱导剂中,RSL3可以通过直接靶向GPX4诱导铁死亡。RSL3以具有亲核位点的酶为靶点,通过对硒半胱氨酸的烷基化作用直接使GPX4失活^[87]。Withaferin A和Altretamine也属于II类铁死亡诱导剂,具有抗肿瘤作用^[95],其中Altretamine是FDA批准的治疗卵巢癌的抗癌药物,它通过抑制GPX4诱导铁死亡。另外,六甲密胺(Altretamine)^[96]、ML210^[97]和一些他汀类药物^[98]也能直接靶向GPX4,诱导铁死亡的发生。

在III类FIN中,iFSP1小分子抑制剂可以阻断铁蛋白FSP1的功能,减少泛醌(CoQ)的含量,增加脂质过氧化,从而促进细胞发生铁死亡^[46]。此外,FIN56也是一种铁死亡诱导剂,通过SQS-戊二烯酸酯途径导致GPX4和CoQ10的耗竭^[99]。

与正常细胞相比,肿瘤细胞对铁的需求更强,这使得癌细胞对诱导铁死亡更加敏感。IV类铁死亡诱导剂主要通过增加细胞内LIP或氧化铁来促进脂质过氧化物的合成,从而诱导铁死亡^[100]。Withaferin A除了能使GPX4失活外,还能通过HMOX1介导的血红素降解增加LIP,从而诱导神经母细胞瘤的铁死亡^[95]。BAY87-2243是一种已知的I κ B α [inhibitor of NF- κ B α ,是核因子 κ B(NF- κ B α)的抑制蛋白]抑制剂,能以NF κ B依赖的方式上调HMOX1的表达和铁离子的富集,并诱导铁死亡^[101]。FINO2是一类有机过氧化物,利用铁来诱导细胞死亡,并产生ROS。FINO2引起铁死亡的机制是由于不稳定铁的直接氧化和GPX4失活的综合作用。拉帕替尼和西拉美辛联合使用,可以通过破坏乳腺癌细胞中的铁转运,协同诱导铁死亡^[102]。使用氧化铁纳米颗粒促进铁超载已被证明可以诱导铁质沉着,并抑制营养缺乏的癌细胞的生长。此外,最近FDA批准的聚乙二醇包裹的超小型纳米颗粒Cornel dots可以吸收和整合细胞外的铁,并将其输送到细胞中,造成铁过载,诱导细胞发生铁死亡^[103]。

3 肺癌治疗中的铁死亡

最近研究发现,肺癌与铁死亡密切相关,因为肺癌细胞处于铁死亡抑制的状态。肺癌细胞需要较强的抗氧化和抗铁死亡的能力,才能在高氧环境中长期生存。肺癌细胞通过上调System Xc-,可以提高下游途径的抗氧化作用,增加细胞的抗氧化能力,抑制铁死

亡的发生^[104]。FSP1在肺癌细胞中高度表达,能抑制铁蛋白生成,使肺癌细胞得以生长^[46]。长非编码RNA(lncRNA)的表达影响着细胞的平衡,与不同类型的癌症有关^[105]。其中,LINC00336在肺癌中表达上调,LINC00336的过表达可以显著降低细胞内Fe²⁺、ROS和线粒体过氧化物的浓度,通过作为竞争性的内源性RNA来抑制铁死亡,LINC00336的过表达限制了GPX4抑制剂RSL3在肺腺癌细胞中诱导铁死亡的能力^[106-107]。此外,肿瘤中的P53RRA的下调会抑制p53功能,并削弱肺腺癌和肺鳞癌中由p53诱导的铁死亡。过量表达硫氧还蛋白-2(TXN2)和巯基还蛋白(HP)的消耗可以使肺癌细胞对Erastin或RSL3诱导的铁死亡作用产生更强的抵抗力^[108]。Eriatin可以激活肺癌细胞的钙调蛋白(CaM),CaM可以调节L型电压依赖性Ca²⁺通道,Ca²⁺吸收的增加导致ROS和Fe²⁺水平的增加^[109]。通过引起肺癌细胞中ROS的过度积累和GSH的耗竭,诱导肺癌细胞的铁死亡,抑制肺癌细胞的迁移^[110]。因此,明确铁死亡在肺癌中的调控机制,使肺癌细胞对铁死亡敏感,抑制肿瘤的生长,对改善肺癌患者的预后具有重要意义。

3.1 化疗与铁死亡

化疗是恶性肿瘤的主要治疗方法之一,但在肿瘤化疗过程中,各种机制导致的肿瘤耐药是癌症患者化疗失败的主要原因^[111]。近年来,关于如何攻克肿瘤耐药的研究越来越多。随着对铁死亡细胞死亡方式研究的逐步深入,铁死亡成为攻克肿瘤化疗耐药的一个热点,并有希望成为治疗肿瘤耐药的一个突破口^[112]。目前已知抑制System Xc-和GPX4可有效增强肿瘤对吉西他滨和顺铂的敏感性^[113-114]。如前所述,Erastin或者索拉菲尼通过抑制Nrf2/xCT途径诱导顺铂耐药的非小细胞肺癌发生铁死亡^[92]。在肺转移性脑肿瘤中,GPX4抑制剂可增强铂类药物的抗癌作用,为患有脑转移的肺癌患者提供新的治疗策略^[115]。此外,还有其他几种药物已经在临床使用或具有很强的临床转化潜力,可以促进铁死亡。

3.2 放射治疗与铁死亡

放射治疗(Radiation Therapy, RT)作为一种有效的癌症治疗方法,利用放射源的电离辐射(IR)造成DNA损伤并引起细胞死亡。研究发现,放疗可以直接诱导癌细胞的铁死亡^[116]。共济失调毛细血管扩张症突变(ATM)是DNA损伤修复过程中的关键蛋白激酶。由放射治疗引起的ATM介导的SLC7A11下调是诱导肿瘤细胞铁死亡的原因^[117]。当SLC7A11过表达时,

它可以通过抑制铁死亡来促进放射治疗抗性^[12]。研究表明,在胶质瘤、肺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤、乳腺癌和宫颈癌模型中,铁死亡诱导剂可以通过抑制 SLC7A11 或使 GPX4 失活来协同增强放疗疗效^[118-123]。除了下调 SLC7A11,放射治疗还能上调 ACSL4,从而增加脂质合成和过氧化,诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[12]。有研究者利用纳米颗粒,将pH 值敏感的超顺磁性氧化铁包装成纳米颗粒,使铁离子在肿瘤处释放增加,在X 线的照射下,内源性超氧化物歧化酶将线粒体产生的超氧自由基转化为过氧化氢,过氧化氢又通过Fenton 反应使肿瘤发生铁死亡^[124]。这些研究揭示了铁死亡与RT 增敏之间的分子机制,为进一步阐明铁死亡在放射治疗增敏中的作用机制提供了理论依据,对开发放射治疗增敏铁死亡相关药物具有开创性意义。

3.3 免疫治疗与铁死亡

免疫疗法是目前抗肿瘤治疗的方法之一,通过激活免疫系统并增强其固有的癌症治疗能力来实现抗肿瘤作用。免疫检查点抑制剂(ICI)主要通过激活由细胞毒性 T 细胞驱动的有效抗肿瘤免疫反应来发挥作用。目前批准的 ICI 主要有靶向 CTLA4、PD-1 及PD-L1 的药物。近年来发现,铁死亡与免疫调节密切相关。例如,PD-L1 抗体可促进癌细胞中脂质过氧化依赖性铁死亡,PD-L1 抗体和铁死亡诱导剂在体外和体内协同抑制肿瘤生长^[125],从机制上看,CD8⁺T 细胞可通过释放 IFN- γ 下调SLC3A2 和SLC7A11 的表达,从而降低肿瘤细胞对胱氨酸的摄取,促进脂质过氧化。TGF β 1 可通过 SLC7A11 转录抑制和 ZEB1 激活促进铁死亡。然而,TGF- β 抑制剂和PD-1 抗体可以协同产生免疫原性微环境并产生过氧化氢,从而促进Fenton 反应,引发肿瘤细胞的铁死亡,而细胞死亡后释放的癌抗原反过来又促进了微环境的免疫原性^[126]。最新研究发现,铁纳米颗粒也可以重编程肺腺癌肿瘤的免疫微环境,从而明显抑制了肿瘤的生长和转移^[127]。这些发现为铁死亡与免疫治疗协同治疗恶性肿瘤奠定了理论基础,同时为进一步探索铁死亡的分子机制以促进免疫治疗的疗效提供了方向。

3.4 铁死亡和纳米医学

传统临床抗肿瘤治疗方法往往具有其局限性,将新兴的生物技术与传统的治疗方法相结合已成为有效治疗癌症的发展趋势。已有研究表明,与铁死亡有关的纳米制剂与其他治疗方法相结合,能提高癌症的治疗效果。要利用纳米药物诱导肿瘤铁死亡的发生,最直接的方法是开发含铁的纳米颗粒,它可以运输和

释放铁进入肿瘤细胞,随后铁纳米颗粒通过增加铁含量和ROS 来杀死肿瘤细胞。同时,化疗药物,如顺铂,也可以在铁纳米粒子上进行修饰,形成FePt-NP2,增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性^[128]。或者在化疗药物的纳米颗粒上添加铁,如在SRF 的纳米晶体上沉积Fe³⁺ 和单宁酸(TA),得到SRF@FeIIIITA(SFT)。进入细胞后,可在溶酶体的酸性微环境中被破坏,从而释放出SRF 来抑制GPX4。同时,TA 是一种酸激活的还原剂,可以将Fe³⁺ 还原成Fe²⁺,产生ROS,增强铁死亡^[129]。另一种直观的方法是将铁死亡诱导剂添加到纳米给药载体中。与游离药物相比,纳米制剂可以提高药物溶解度和生物相容性,并通过主动或被动靶向增加蓄积,改善铁死亡诱导剂的药代动力学,提高治疗效果^[88]。例如,withaferin A 的纳米颗粒制剂由于增加了渗透性和EPR 保留效应而促进了积累,并抑制了神经母细胞瘤的肿瘤生长^[95-130]。同样,使用IKE 纳米颗粒导致IKE 在弥漫大B 细胞淋巴瘤中的积累增加,抑制了小鼠的肿瘤生长,同时降低了药物毒性^[88]。如前所述,在肺腺癌中,铁纳米颗粒能不同程度的增强放疗及抗肿瘤免疫,抑制肿瘤的增殖和转移^[127]。纳米材料具有促进药物溶解、改善吸收、提高靶向性等优势,铁死亡结合纳米材料将为铁死亡对肺癌精准治疗迈入一个新的台阶。

4 结论和展望

铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化产物过度积累引起的一种新型细胞程序性死亡方式,涉及氨基酸代谢、脂质代谢和铁代谢等多种代谢途径。到目前为止,铁死亡的具体机制仍未明了,但它涉及多个信号通路和细胞内生物过程,其发生和发展的复杂网络仍有待进一步深入探索。铁死亡参与了各种疾病的形态学变化和病理过程,尤其在体外或体内抗肿瘤治疗中的重要性已经引起了广泛的关注,越来越多的靶向铁死亡的治疗方式被开发用于抗肿瘤的治疗。铁死亡对肺癌影响的研究不多,且现有的少数研究主要集中在细胞水平,如使用铁死亡诱导剂促进肺癌细胞死亡。因此,本文在现有的研究基础上总结了铁死亡的调控机制和铁死亡的诱导剂,并着重总结了铁死亡在肺癌治疗中的作用。然而,若要将铁死亡诱导剂应用于临床的抗肿瘤治疗,仍需更多投入进行体内研究来验证其安全性及有效性,从而开发新的选择性铁死亡诱导剂,应用于肺癌的化疗、放疗、免疫治疗以及与新科技结合的铁死亡纳米疗法。更有效、更特异地调控肺癌

细胞的铁死亡是未来研究的关键, 针对肺癌细胞的铁死亡在未来可能成为一种新的抗肺癌治疗方法。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] ZUKOTYNSKI K A, HASAN O K, LUBANOVIC M, et al. Update on molecular imaging and precision medicine in lung cancer[J]. *Radiol Clin North Am*, 2021, 59(5): 693-703.
- [4] KIM M J, YUN G J, KIM S E. Metabolic regulation of ferroptosis in cancer[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(2): 83.
- [5] LI S, HUANG Y. Ferroptosis: An iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(1): 1-12.
- [6] MOUJALLED D, STRASSER A, LIDDELL J R. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029-2044.
- [7] KINOWAKI Y, TAGUCHI T, ONISHI I, et al. Overview of ferroptosis and synthetic lethality strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9271.
- [8] 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.
- [9] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: Past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [10] LI C, ZHANG Y, LIU J, et al. Mitochondrial DNA stress triggers autophagy-dependent ferroptotic death[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 948-960.
- [11] LU R, JIANG Y, LAI X, et al. A shortage of FTH induces ROS and sensitizes RAS-proficient neuroblastoma N2A cells to ferroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8898.
- [12] 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.
- [13] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T, TEW K D. Oxidative stress in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 167-197.
- [14] CHAI M, LI X, ZHANG Y, et al. A nomogram integrating ferroptosis- and immune-related biomarkers for prediction of overall survival in lung adenocarcinoma[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 706814.
- [15] LIU T, YANG Q, ZHENG H, et al. Multifaceted roles of a bioengineered nanoreactor in repressing radiation-induced lung injury[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121103.
- [16] TANG H M, TANG H L. Cell recovery by reversal of ferroptosis[J]. *Biol Open*, 2019, 8(6): bio043182.
- [17] DIXON S J, PATEL D N, WELSCH M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis[J]. *Elife*, 2014, 3: e02523.
- [18] WAN C, LI S, WEN L, et al. Damage of oxidative stress on mitochondria during microspores development in Honglian CMS line of rice[J]. *Plant Cell Rep*, 2007, 26(3): 373-382.
- [19] STOYANOVSKY D A, TYURINA Y Y, SHRIVASTAVA I, et al. Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: Regulated enzymatic or random free radical reaction?[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 153-161.
- [20] SUN X, OU Z, CHEN R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184.
- [21] DOLL S, CONRAD M. Iron and ferroptosis: A still ill-defined liaison[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(6): 423-434.
- [22] ANDREWS N C, SCHMIDT P J. Iron homeostasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69: 69-85.
- [23] MINGHUI, MONIAN, PRASHANT, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [24] BRISSOT P, ROPERT M, LE LAN C, et al. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(3): 403-410.
- [25] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: Process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [26] DÄCHERT J, SCHOENEBERGER H, ROHDE K, et al. RSL3 and erastin differentially regulate redox signaling to promote Smac mimetic-induced cell death[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63779-63792.
- [27] AL-QENAEI A, YIAKOUVAKI A, REELFS O, et al. Role of intracellular labile iron, ferritin, and antioxidant defence in resistance of chronically adapted Jurkat T cells to hydrogen peroxide[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 68(100): 87-100.
- [28] DIETRICH C, HOFMANN T G. Ferroptosis meets cell-cell contacts[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2462.
- [29] FENG H, STOCKWELL B R. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis?[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203.
- [30] HAN Y K, KIM J S, LEE G B, et al. Oxidative stress following acute kidney injury causes disruption of lung cell cilia and their release into the bronchoalveolar lavage fluid and lung injury, which are exacerbated by Idh2 deletion[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102077.
- [31] HUANG F, YANG R, XIAO Z, et al. Targeting ferroptosis to treat cardiovascular diseases: A new continent to be explored[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 737971.
- [32] LI Q, LI Q Q, JIA J N, et al. Baicalein exerts neuroprotective effects in FeCl(3)-induced posttraumatic epileptic seizures via suppressing ferroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 638.

- [33] LEE H, ZHUANG L, GAN B. Energy stress inhibits ferroptosis via AMPK[J]. *Mol Cell Oncol*, 2020, 7(4): 1761242.
- [34] SHA W, HU F, XI Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612.
- [35] ORLANDO U D, GARONA J, RIPOLL G V, et al. The functional interaction between Acyl-CoA synthetase 4, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 controls tumor growth: A novel therapeutic target[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40794.
- [36] TANG Y, ZHOU J, HOOI S C, et al. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: Essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1390-1396.
- [37] LI Z, DING T, PAN X, et al. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 knockdown-mediated liver lysophosphatidylcholine accumulation promotes very low density lipoprotein production by enhancing microsomal triglyceride transfer protein expression[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(24): 20122-20131.
- [38] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [39] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [40] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [41] WANG S J, LI D, OU Y, et al. Acetylation is crucial for p53-mediated ferroptosis and tumor suppression[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(2): 366-373.
- [42] KOTSCHI S, JUNG A, WILLEMSSEN N, et al. NFE2L1-mediated proteasome function protects from ferroptosis[J]. *Mol Metab*, 2022, 57: 101436.
- [43] OU Y, WANG S J, LI D, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(44): E6806-E6812.
- [44] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [45] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [46] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [47] MA Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426.
- [48] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [49] PI J, ZHANG Q, WOODS C G, et al. Activation of Nrf2-mediated oxidative stress response in macrophages by hypochlorous acid[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 226(3): 236-243.
- [50] SUZUKI T, MOTOHASHI H, YAMAMOTO M. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(6): 340-346.
- [51] ZEMACH A, KIM M Y, HSIEH P H, et al. The arabidopsis nucleosome remodeler DDM1 allows DNA methyltransferases to access H1-containing heterochromatin[J]. *Cell*, 2013, 153(1): 193-205.
- [52] YU W, MCINTOSH C, LISTER R, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in LSH mutant reveals de-repression of repeat elements and redundant epigenetic silencing pathways[J]. *Genome Res*, 2014, 24(10): 1613-1623.
- [53] TAO Y, XI S, SHAN J, et al. Lsh, chromatin remodeling family member, modulates genome-wide cytosine methylation patterns at nonrepeat sequences[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(14): 5626-5631.
- [54] MYANT K, TERMANIS A, SUNDARAM A Y, et al. LSH and G9a/GLP complex are required for developmentally programmed DNA methylation[J]. *Genome Res*, 2011, 21(1): 83-94.
- [55] JIANG Y, MAO C, YANG R, et al. EGLN1/c-Myc induced lymphoid-specific helicase inhibits ferroptosis through lipid metabolic gene expression changes[J]. *Theranostics*, 2017, 7(13): 3293-3305.
- [56] MATZINGER P. An innate sense of danger[J]. *Semin Immunol*, 1998, 10(5): 399-415.
- [57] KRYSKO D V, GARG A D, KACZMAREK A, et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 860-875.
- [58] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(2): 97-111.
- [59] EFIMOVA I L, CATANZARO E, VAN DER MEEREN L, et al. Vaccination with early ferroptotic cancer cells induces efficient antitumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001369.
- [60] WEN Q, LIU J, KANG R, et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 278-283.
- [61] GHIRINGHELLI F, APETO L, TESNIERE A, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors[J]. *Nat Med*, 2009, 15(10): 1170-1178.

- [62] ELLIOTT M R, CHEKENI F B, TRAMPONT P C, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance[J]. *Nature*, 2009, 461(7261): 282-286.
- [63] YU B, CHOI B, LI W, et al. Magnetic field boosted ferroptosis-like cell death and responsive MRI using hybrid vesicles for cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3637.
- [64] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550.
- [65] DAI E, HAN L, LIU J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2069-2083.
- [66] XIA Y, RAO L, YAO H, et al. Engineering macrophages for cancer immunotherapy and drug delivery[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(40): e2002054.
- [67] KAPRALOV A A, YANG Q, DAR H H, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 278-290.
- [68] KISHTON R J, SUKUMAR M, RESTIFO N P. Metabolic regulation of T cell longevity and function in tumor immunotherapy[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 94-109.
- [69] DRIJVERS J M, GILLIS J E, MUIJLWIJK T, et al. Pharmacologic screening identifies metabolic vulnerabilities of CD8(+) T Cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(2): 184-199.
- [70] MA X, XIAO L, LIU L, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8(+) T cell effector function and impairs their antitumor ability[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 1001-1012.
- [71] MURI J, THUT H, BORNKAMM G W, et al. B1 and marginal zone B cells but not follicular B2 cells require Gpx4 to prevent lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(9): 2731-2744.
- [72] REUTER S, GUPTA S C, CHATURVEDI M M, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1603-1616.
- [73] CHEN C J, HUANG H S, CHANG W C. Depletion of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase up-regulates arachidonate metabolism by 12S-lipoxygenase and cyclooxygenase 1 in human epidermoid carcinoma A431 cells[J]. *Faseb J*, 2003, 17(12): 1694-1696.
- [74] LI C, DENG X, XIE X, et al. Activation of glutathione peroxidase 4 as a novel anti-inflammatory strategy[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1120.
- [75] ZHOU Y, QUE K T, ZHANG Z, et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 pathway[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 4012-4022.
- [76] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 14-24.
- [77] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [78] KATIKANENI A, JELCIC M, GERLACH G F, et al. Lipid peroxidation regulates long-range wound detection through 5-lipoxygenase in zebrafish[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(9): 1049-1055.
- [79] RIEGMAN M, SAGIE L, GALED C, et al. Ferroptosis occurs through an osmotic mechanism and propagates independently of cell rupture[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(9): 1042-1048.
- [80] PEDRERA L, ESPIRITU R A, ROS U, et al. Ferroptotic pores induce Ca(2+) fluxes and ESCRT-III activation to modulate cell death kinetics[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5): 1644-1657.
- [81] WU J, MINIKES A M, GAO M, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 402-406.
- [82] ZANCONATO F, CORDENONSI M, PICCOLO S. YAP/TAZ at the roots of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 783-803.
- [83] ZHAO B, WEI X, LI W, et al. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2747-2761.
- [84] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [85] LI Y, ZENG X, LU D, et al. Erastin induces ferroptosis via ferroportin-mediated iron accumulation in endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(4): 951-964.
- [86] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363.
- [87] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [88] ZHANG Y, TAN H, DANIELS J D, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(5): 623-633.
- [89] GOUT P W, BUCKLEY A R, SIMMS C R, et al. Sulfasalazine, a potent suppressor of lymphoma growth by inhibition of the x(c)-cystine transporter: a new action for an old drug[J]. *Leukemia*, 2001, 15(10): 1633-1640.
- [90] GUAN J, LO M, DOCKERY P, et al. The xc-cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-

- cell lung cancer: Use of sulfasalazine[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(3): 463-472.
- [91] LO M, LING V, LOW C, et al. Potential use of the anti-inflammatory drug, sulfasalazine, for targeted therapy of pancreatic cancer[J]. *Curr Oncol*, 2010, 17(3): 9-16.
- [92] LI Y, YAN H, XU X, et al. Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 323-333.
- [93] SHAW A T, WINSLOW M M, MAGENDANTZ M, et al. Selective killing of K-ras mutant cancer cells by small molecule inducers of oxidative stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(21): 8773-8778.
- [94] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [95] HASSANNIA B, WIERNICKI B, INGOLD I, et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3341-3355.
- [96] WOO J H, SHIMONI Y, YANG W S, et al. Elucidating compound mechanism of action by network perturbation analysis[J]. *Cell*, 2015, 162(2): 441-451.
- [97] ZHOU L, CHEN J, LI R, et al. Metal-polyphenol-network coated prussian blue nanoparticles for synergistic ferroptosis and apoptosis via triggered GPX4 inhibition and concurrent in situ bleomycin toxification[J]. *Small*, 2021, 17(47): e2103919.
- [98] VISWANATHAN V S, RYAN M J, DHRUV H D, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 453-457.
- [99] SHIMADA K, SKOUTA R, KAPLAN A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497-503.
- [100] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.
- [101] CHANG L C, CHIANG S K, CHEN S E, et al. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 416: 124-137.
- [102] MA S, HENSON E S, CHEN Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2307.
- [103] KIM S E, ZHANG L, MA K, et al. Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth[J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 977-985.
- [104] HUANG Y, DAI Z, BARBACIORU C, et al. Cystine-glutamate transporter SLC7A11 in cancer chemosensitivity and chemoresistance[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7446-7454.
- [105] HUARTE M. The emerging role of lncRNAs in cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1253-1261.
- [106] WANG M, MAO C, OUYANG L, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2329-2343.
- [107] JIANG N, ZHANG X, GU X, et al. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 30.
- [108] LI G, YANG J, ZHAO G, et al. Dysregulation of ferroptosis may involve in the development of non-small-cell lung cancer in Xuanwei area[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6): 2872-2884.
- [109] KIEFMANN M, TANK S, KELLER P, et al. IDH3 mediates apoptosis of alveolar epithelial cells type 2 due to mitochondrial Ca(2+) uptake during hypocapnia[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3005.
- [110] CHEN P, WU Q, FENG J, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in *Dendrobium* extract, inhibits lung cancer cell growth and migration via calcium/calmodulin-dependent ferroptosis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 51.
- [111] ZHOU Y, SHEN Y, CHEN C, et al. The crosstalk between autophagy and ferroptosis: What can we learn to target drug resistance in cancer?[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(4): 630-646.
- [112] KAZAN H H, URFALI-MAMATOGLU C, GUNDUZ U. Iron metabolism and drug resistance in cancer[J]. *Biomaterials*, 2017, 30(5): 629-641.
- [113] LIU Q, WANG K. The induction of ferroptosis by impairing STAT3/Nrf2/GPx4 signaling enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(11): 1245-1256.
- [114] GUO J, XU B, HAN Q, et al. Ferroptosis: A novel anti-tumor action for cisplatin[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 445-460.
- [115] LIU W, ZHOU Y, DUAN W, et al. Glutathione peroxidase 4-dependent glutathione high-consumption drives acquired platinum chemoresistance in lung cancer-derived brain metastasis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(9): e517.
- [116] LANG X, GREEN M D, WANG W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673-1685.
- [117] MATSUOKA S, BALLIF B A, SMOGORZEWSKA A, et al. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage[J]. *Science*, 2007, 316(5828): 1160-1166.
- [118] COBLER L, ZHANG H, SURI P, et al. xCT inhibition sensitizes tumors to γ -radiation via glutathione reduction[J].

- Oncotarget, 2018, 9(64): 32280-32297.
- [119] SLEIRE L, SKEIE B S, NETLAND I A, et al. Drug repurposing: Sulfasalazine sensitizes gliomas to gamma knife radiosurgery by blocking cystine uptake through system Xc-, leading to glutathione depletion[J]. Oncogene, 2015, 34(49): 5951-5959.
- [120] NAGANE M, KANAI E, SHIBATA Y, et al. Sulfasalazine, an inhibitor of the cystine-glutamate antiporter, reduces DNA damage repair and enhances radiosensitivity in murine B16F10 melanoma[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195151.
- [121] 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.
- [122] SHIBATA Y, YASUI H, HIGASHIKAWA K, et al. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225931.
- [123] PAN X, LIN Z, JIANG D, et al. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis[J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 3001-3008.
- [124] LI Y, YANG J, GU G, et al. Pulmonary delivery of theranostic nanoclusters for lung cancer ferroptosis with enhanced chemodynamic/radiation synergistic therapy[J]. Nano Lett, 2022, 22(3): 963-972.
- [125] WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. Nature, 2019, 569(7755): 270-274.
- [126] ZHANG F, LI F, LU G H, et al. Engineering magnetosomes for ferroptosis/immunomodulation synergism in cancer[J]. ACS Nano, 2019, 13(5): 5662-5673.
- [127] HSIEH C H, HSIEH H C, SHIH F S, et al. An innovative NRF2 nano-modulator induces lung cancer ferroptosis and elicits an immunostimulatory tumor microenvironment[J]. Theranostics, 2021, 11(14): 7072-7091.
- [128] MA P, XIAO H, YU C, et al. Enhanced cisplatin chemotherapy by iron oxide nanocarrier-mediated generation of highly toxic reactive oxygen species[J]. Nano Lett, 2017, 17(2): 928-937.
- [129] ALIM I, CAULFIELD J T, CHEN Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke[J]. Cell, 2019, 177(5): 1262-1279.
- [130] ROBE P A, MARTIN D H, NGUYEN-KHAC M T, et al. Early termination of ISRCTN45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 372.

难治性癫痫的遗传学病因研究进展

薛楚鹏, 李承燕, 刘 玲, 黄炳龙, 敖 当* (广东医科大学附属医院儿童医学中心, 广东湛江 524001)

摘 要: 近年来随着高通量测序的运用, 越来越多癫痫患者能被找到病因, 其中遗传学病因占 40%。目前已发现 900 多个基因与癫痫有关, 大多涉及离子通道, 针对病因治疗能达到标本兼治的目的。该文就难治性癫痫的遗传学病因研究进展进行了综述。

关键词: 难治性癫痫; 遗传学病因; 离子通道; 受体门控通道

中图分类号: R 742.19; R 394.34 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2023) 04-0455-05

Advances in genetic etiology of refractory epilepsy

XUE Chu-peng, LI Cheng-yan, LIU Ling, HUANG Bing-long, AO Dang* (Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: With the application of high-throughput sequencing in recent years, the causes can be identified for more and more epilepsy patients, of which the genetic cause accounted for 40%. At present, more than 900 genes have been found to be related to epilepsy, most of which involved ion channels. Cause-targeted treatment can achieve the purpose of addressing both

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2019A1515110564), 广东医科大学附属医院临床研究项目 (LCY2020DL01)

作者简介: 薛楚鹏 (1995-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 739150284@qq.com

通信作者: 敖 当 (1967-), 男, 硕士, 主任医师, E-mail: aodang@21cn.com