

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.011

铁死亡调控机制及其在非小细胞肺癌治疗中应用的研究进展

Research progress on the regulatory mechanism of ferroptosis and its application in the treatment of non-small cell lung cancer

孙新格 综述; 潘战宇, 姜战胜 审阅(天津医科大学肿瘤医院 中西医结合科, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] 铁死亡是一种近年来发现的与凋亡和坏死及自噬不同的程序性细胞死亡方式,其主要发生机制是在二价铁或脂氧合酶的作用下,催化细胞中高表达的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,从而诱导细胞死亡。铁死亡参与了多种疾病的发生,如肿瘤、类风湿性关节炎、神经退行性疾病、缺血再灌注和心脏相关疾病等。肺癌是世界上致死率最高的恶性肿瘤,其治疗策略在不断更新。近年来,越来越多的研究结果显示,铁死亡与非小细胞肺癌(NSCLC)之间有着紧密的联系。一些在NSCLC的发生发展和治疗中起重要调节作用的分子(如KRAS、TP53、EGFR等),同样在铁死亡的发生中也发挥作用。此外,在NSCLC中,铁死亡与化学治疗、放射治疗及免疫治疗也有着密切联系,一些临床前研究证实铁死亡可作为一种“催化剂”,与上述治疗方式联合应用可明显增强治疗效果,为NSCLC的治疗提供了新的研究方向。

[关键词] 铁死亡;非小细胞肺癌(NSCLC);肿瘤治疗;靶点

[中图分类号] R734.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)10-0944-06

肺癌是世界上最常见的癌症相关死亡原因之一^[1],其主要有两种类型:非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌,其中NSCLC约占所有新诊断肺癌的85%^[2],是肺癌主要的病理类型。DIXON等^[3]于2012年首次发现并提出“铁死亡(ferroptosis)”——一种与凋亡、坏死和自噬不同的细胞死亡方式,其主要特点是异常的脂质过氧化及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累^[4]。在铁死亡的细胞中,线粒体通常表现为体积减小、膜密度增加以及嵴减少或消失。虽然,铁死亡在肿瘤的发生中可能起到促进或抑制双重的调控作用^[5-6],但小分子药物诱导铁死亡可能是一种潜在的抗肿瘤治疗策略^[7]。越来越多的研究结果^[8-10]显示,铁死亡在NSCLC中发挥着重要的调控作用。因此,本文论述了铁死亡的发生机制及调控网络、NSCLC的相关调节基因(如KRAS、TP53、EGFR等)在铁死亡中的作用,以及铁死亡与化学治疗、放射治疗和免疫治疗之间的关系,旨在为NSCLC的治疗提供新的研究方向。

1 铁死亡的发生机制及调控网络

铁死亡作为一种程序性细胞死亡方式,其发生机制由多种途径组成,常见的途径有谷胱甘肽(glutathione, GSH)依赖性和非依赖性抗氧化途径、脂质过氧化及铁代谢。本节将从这四个方面详细阐述铁死亡的发生机制及调控网络。

1.1 GSH依赖性抗氧化途径

胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(system X_c⁻)-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)途径在调节铁死亡中起着核心作用。system X_c⁻由溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)和SLC7A11两个主要成分组成,以1:1的比例调控细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸的交换,并将进入细胞的胱氨酸转化为半胱氨酸。临床前研究结果^[3,11]表明,一些小分子,如铁死亡诱导剂erastin、索拉非尼(sorafenib)、谷氨酸盐和柳氮磺胺嘧啶等,可以通过抑制system X_c⁻或SLC7A11的活性,从而在体内和体外诱导铁死亡。针对调节SLC7A11的表达和/或活性等方面,许多研究已经提出了几种重要的分子机制来调节铁死亡。在转录水平上,SLC7A11在癌细胞中被某些转录因子,如人核因子红细胞2相关因子2(human nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2)^[12]等上调,同时,SLC7A11也可能被某些转录因子如TP53^[13]等下调。

GPX4是一种含硒酶,可以利用GSH直接抑制细胞膜的过氧化。在此过程中,GSH被氧化为氧化型

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金资助项目(No.81803914);天津市医学重点学科(专科)建设项目(No.TJYXZDXK-009A)

[作者简介] 孙新格(1997—),女,硕士生,主要从事肿瘤学研究, E-mail: sunxinger0@163.com

[通信作者] 姜战胜, E-mail: zhjiang@tmu.edu.cn

谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG), 谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)再将 GSSG 重新还原为 GSH。同时, GSH 对细胞内氧化还原的平衡也起着重要作用。因此, GSH 的消耗将阻碍 GPX4 介导的抗氧化防御, 从而导致细胞脂质 ROS 的积累, 积累的 ROS 对细胞膜具有毒性作用。研究结果^[14-17]证实, SLC7A11 上游的抑制可以影响 GPX4 活性, 并通过抑制其合成或增强其蛋白质降解来降低其蛋白质的表达。

1.2 GSH 非依赖性抗氧化途径

不同的 GSH 非依赖系统可以通过不同的机制防御铁死亡。辅酶 Q10(CoQ10)是线粒体电子传递链的一个组成部分, 可以作为线粒体和细胞膜的抗氧化剂。线粒体凋亡诱导因子 2(apoptosis inducing factor mitochondria associated 2, AIFM2)除了可以在线粒体中起到促凋亡的作用, 还可以在细胞膜上发挥氧化还原酶的作用, 将 CoQ10 还原为 CoQ10 的还原形式——泛醇——可以捕捉自由基以抑制脂质过氧化, AIFM2 的肉豆蔻酰化介导了这种从促凋亡到抗铁死亡的转变^[17-18]。AIFM2 在细胞膜上抑制铁死亡的另一个功能是通过激活 ESCRT-III 机制从而修复细胞膜^[19]。与 AIFM2 不同, 二氢乳清酸脱氢酶通过将线粒体中的 CoQ10 还原为泛醇来抑制铁死亡^[20]。虽然这些发现表明, 不同细胞器中 CoQ10 的产生都具有抑制铁死亡的能力, 但这种防御机制是否具有肿瘤特异性尚不清楚。

1.3 脂质过氧化

铁死亡中最典型的代谢特征表现为细胞内脂质过氧化的积累, 生物膜中的脂质过氧化会引起细胞膜的氧化损伤, 最终导致细胞死亡。脂质过氧化主要发生在多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)中, 而在 PUFA 中含有多个双键, 很容易受到 ROS 的攻击。在脂质过氧化过程中, 有一些参与脂质代谢的酶是铁死亡的正向调节因子。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)通过促进 PUFA 合成为 PUFA-CoA, 从而激活 PUFA^[21-23]。随后, 在经过 ACSL4 驱动酯化后, 溶血磷脂转移酶 3 将 PUFA 融合成磷脂, 形成 PUFA 的磷脂(PUFA-PL)^[23]。脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)通过介导 PUFA 的直接氧化参与调节铁死亡, 这一发现得到了相关研究^[24]的证实, 采用 LOX 抑制剂可以有效抑制 erastin 或铁死亡激活剂 RSL3 诱导的铁死亡。虽然细胞色素 P450 氧化还原酶^[25-26]和 NADPH 氧化酶^[27-28]等酶也参与了铁死亡中的脂质过氧化, 但它们对肺癌细胞铁死亡的潜在影响尚未确定。

1.4 铁代谢

细胞内大部分的铁是以游离态 Fe^{2+} 的形式存在, 或以 Fe^{3+} 的形式储存在铁蛋白中。 Fe^{2+} 与过氧化氢(H_2O_2)通过芬顿(Fenton)反应生成可以攻击细胞膜上 PUFA 的羟基自由基。铁蛋白是主要的铁储存蛋白, 可防止 Fe^{2+} 被 H_2O_2 氧化。相反, 在肺癌细胞等许多细胞模型中^[29], 铁蛋白也通过选择性自噬(称为铁蛋白自噬菌体)的降解来促进铁死亡^[30-31]。事实上, 许多可以改变铁摄取、储存、利用和输出的细胞过程, 都有可能影响细胞对铁死亡的敏感性。然而, 关于体内铁代谢(如铁吸收和组织分布)对铁死亡影响的整体机制尚不清楚。

2 铁死亡与 NSCLC 的相关调节基因

许多调节基因, 如 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten ratsarcoma viral oncogene homology, KRAS)、肿瘤蛋白 53(tumor protein 53, TP53)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、NFE2L2、丝氨酸-苏氨酸酪氨酸激酶 1(serine-threonine tyrosine kinase 1, STYK1)等, 在 NSCLC 的发生(图 1)中扮演着重要的角色, 参与铁死亡的发生, 在 NSCLC 的治疗中也发挥作用。

2.1 KRAS

KRAS 突变, 尤其是 KRAS-G12C 突变是肺癌中常见的突变, 并且与不良预后和治疗耐药有关。有临床前研究结果^[32-33]表明, 两种经典的铁死亡小分子诱导剂 erastin 和 RSL3 对于 KRAS 突变的肿瘤细胞有较高的致死率, 其中包括各种肺癌细胞(如 Calu-1 细胞)。与正常细胞相比, RAS 可以通过上调转铁蛋白受体 1(transferrin receptor protein 1, TfR1)的表达来增加细胞内铁的积累^[33]。SLC7A11 在 KRAS 突变的肺腺癌患者中呈现过表达; 研究^[34]发现, SLC7A11 的抑制剂——HG106 能够显著降低胱氨酸摄取和细胞内 GSH 的合成, 同时显著抑制肿瘤的生长和延长荷瘤小鼠的生存期。

2.2 TP53

TP53 突变是 NSCLC 形成的重要驱动基因。除了在凋亡中起作用外, TP53 也在非凋亡性细胞死亡中起重要作用, 其中包括铁死亡。TP53 可以通过抑制 SLC7A11 的表达来抑制胱氨酸的摄取, 从而诱导铁死亡以抑制肺癌的生长^[13]。需要注意的是, TP53 在铁死亡中的作用是双向的, 关键取决于它的基因靶点或结合蛋白。例如, TP53 在结直肠癌细胞中通过蛋白-蛋白相互作用抑制 DPP4 介导的 NOX 活化^[27]发挥抗铁死亡的作用。然而在肺癌细胞中, TP53 转录的增加可以引起 SLC7A11 表达的抑制, 从而导致 GSH 的消耗, 进而在 H1299 细胞中诱导铁死亡^[13]。

NFE2L2是细胞保护反应的关键调节因子,作为主

STYK1 是受体酪氨酸激酶家族的一员,可以通过激活 AKT/GSK3 β 途径诱导上皮间质转化并促进 NSCLC 转移^[48]。STYK1 的表达升高也与 NSCLC 患者的不良预后相关^[49]。临床前研究^[50]发现,STYK1 是 NSCLC 细胞中铁死亡的抑制因子,STYK1 的过度表达上调了 GPX4 蛋白的表达,导致肺癌 SW900 细胞对铁死亡的敏感性降低。然而,STYK1 如何介导 GPX4 上调的详细机制尚不清楚。一种可能性是通过泛素-蛋白酶体系统而非自噬的 STYK1 依赖性降解^[51],从而参与 GPX4 降解的调节。



顺铂(cisplatin, CDDP)是NSCLC患者化疗方案

中的基石,CDDP耐药也严重影响患者的OS^[52]。研究结果^[53]证明,铁死亡能够协同CDDP来增强对NSCLC细胞的杀伤作用,为其临床应用开辟了新的治疗策略。CDDP可在肺癌A549细胞中诱导脂质活性氧的生成及细胞死亡,并且这一现象可被铁死亡抑制剂ferrostatin-1所逆转。还有研究^[45]证明,erastin或索拉非尼可以通过抑制NRF2/xCT导致CDDP耐药的NSCLC细胞的铁死亡,低剂量CDDP联合erastin或索拉非尼可有效清除CDDP耐药的NSCLC细胞;体内实验结果显示,erastin或索拉非尼能够抑制裸鼠异种移植瘤的生长,提示erastin或索拉非尼诱导的铁死亡可能为CDDP治疗失败的NSCLC患者提供了新的方向。

3.2 放射治疗

放射治疗也是NSCLC的主要治疗方法之一。然而对辐射(irradiation, IR)的抵抗往往导致较差的抗癌结果。Erastin在一定程度上可以通过诱导GPX4介导的铁死亡来降低NSCLC的辐射抗性^[54]。在体外实验中,分别用erastin、IR或erastin与IR联合干预肺癌细胞,结果发现联合治疗组癌细胞死亡率比单独使用erastin或IR治疗组都明显提高。其中原因一方面是由于erastin抑制了肺癌细胞中GPX4的表达,进而使细胞对IR更加敏感;另外一方面是IR可以通过诱导ROS的产生及ACSL4^[55]、SLC7A11和GPX4的表达,从而诱导铁死亡。

3.3 免疫治疗

临床前研究发现,免疫治疗激活后的CD8⁺T细胞可以通过增加肿瘤细胞中脂质过氧化物的产生,来促进肿瘤细胞铁死亡,从而提高抗肿瘤效果^[11];具体机制是CD8⁺T细胞释放的IFN- γ 下调system X_c的表达^[56],使细胞对胱氨酸的摄取及GPX4的合成底物GSH的减少,从而促进肿瘤细胞的脂质过氧化,最终引发铁死亡。此外,研究结果^[57]表明,CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞的活性和功能受脂质过氧化和铁死亡的调控。人活化的CD4⁺T细胞中几乎缺乏SLC7A11,而在T细胞激活过程中能够上调SLC7A11。其次,T细胞的激活和增殖需要减少细胞外微环境来维持细胞内GSH水平;GPX4基因缺失或使用GPX4抑制剂可诱导T细胞脂质过氧化和铁死亡。因此,T细胞促进肿瘤细胞铁死亡是一种新型的抗肿瘤机制,免疫检查点抑制剂与铁死亡诱导剂的联合治疗有望成为一种新型的肿瘤治疗方法。

4 结 语

作为一种具有独特发生机制的铁依赖的程序性死亡方式,铁死亡在临床前的抗肿瘤治疗中已引起

了广泛关注,同时探索出了越来越多的关于靶向铁死亡的治疗策略。NSCLC是中国最常见的恶性肿瘤之一,虽然近年来其相关治疗方面取得了重大突破,但它仍然存在治疗难点。本文详细论述了铁死亡的发生机制,EGFR、KRAS和TP53等NSCLC中重要的调节分子在铁死亡中的作用及铁死亡与NSCLC治疗的关系。虽然目前关于铁死亡在NSCLC中的研究主要集中在临床前细胞和动物水平,但是铁死亡与NSCLC现有治疗方式间的密切关系已经受到越来越多的关注。因此,如何将铁死亡这一机制及其相关研究药物应用到NSCLC的临床治疗中显得尤为重要,也是未来的研究方向。

[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. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] OSER M G, NIEDERST M J, SEQUIST L V, *et al.* Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin[J/OL]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): e165-e172[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470698/>. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71180-5.
- [3] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J/OL]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367386/>. DOI:10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [4] DIXON S J, STOCKWELL B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death[J]. Nat Chem Biol, 2014, 10(1): 9-17. DOI:10.1038/nchembio.1416.
- [5] DAI E Y, HAN L, LIU J, *et al.* Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA sensor pathway[J/OL]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6339[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732843/>. DOI:10.1038/s41467-020-20154-8.
- [6] BADGLEY M A, KREMER D M, MAURER H C, *et al.* Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice[J/OL]. Science, 2020, 368(6486): 85-89[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7681911/>. DOI:10.1126/science.aaw9872.
- [7] CHEN X, KANG R, KROEMER G, *et al.* Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5): 280-296. DOI:10.1038/s41571-020-00462-0.
- [8] LIU M, FAN Y M, LI D Y, *et al.* Ferroptosis inducer erastin sensitizes NSCLC cells to celastrol through activation of the ROS-mitochondrial fission-mitophagy axis[J/OL]. Mol Oncol, 2021, 15(8): 2084-2105[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8334255/>. DOI:10.1002/1878-0261.12936.
- [9] LOU J S, ZHAO L P, HUANG Z H, *et al.* Ginkgetin derived from Ginkgo biloba leaves enhances the therapeutic effect of cisplatin via ferroptosis-mediated disruption of the Nrf2/HO-1 axis in EGFR wild-type non-small-cell lung cancer[J]. Phytomedicine, 2021, 80: 153370. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153370.
- [10] WU C Y, YANG Y H, LIN Y S, *et al.* Dihydroisotanshinone I

- induced ferroptosis and apoptosis of lung cancer cells[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 139: 111585. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111585.
- [11] WANG W M, GREEN M, CHOI J E, *et al.* CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J/OL]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533917/>. DOI:10.1038/s41586-019-1170-y.
- [12] CHEN D L, TAVANA O, CHU B, *et al.* NRF2 is a major target of ARF in p53-independent tumor suppression[J/OL]. *Mol Cell*, 2017, 68(1): 224-232.e4[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5683418/>. DOI:10.1016/j.molcel.2017.09.009.
- [13] JIANG L, KON N, LI T Y, *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J/OL]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455927/>. DOI:10.1038/nature14344.
- [14] ZHANG Y L, SWANDA R V, NIE L T, *et al.* mTORC1 couples cyst (e)ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1589[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952727/>. DOI: 10.1038/s41467-021-21841-w.
- [15] ZHU S, ZHANG Q H, SUN X F, *et al.* HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 2064-2077[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392369/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-1979.
- [16] WU Z M, GENG Y, LU X J, *et al.* Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 2996-3005[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386716/>. DOI:10.1073/pnas.1819728116.
- [17] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, *et al.* The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J/OL]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883167/>. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.
- [18] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, *et al.* FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698. DOI:10.1038/s41586-019-1707-0.
- [19] DAI E Y, ZHANG W L, CONG D, *et al.* AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(4): 966-971. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.01.066.
- [20] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, *et al.* DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J/OL]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8895686/>. DOI:10.1038/s41586-021-03539-7.
- [21] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98. DOI:10.1038/nchembio.2239.
- [22] KAGAN V E, MAO G W, QU F, *et al.* Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J/OL]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506843/>. DOI:10.1038/nchembio.2238.
- [23] YUAN H, LI X M, ZHANG X Y, *et al.* Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1338-1343. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.08.124.
- [24] 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 USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- [25] 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/OL]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-369.e10[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321093/>. DOI:10.1016/j.molcel.2020.11.024.
- [26] ZOU Y L, LI H X, GRAHAM E T, *et al.* Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis[J/OL]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302-309[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353921/>. DOI:10.1038/s41589-020-0472-6.
- [27] XIE Y C, ZHU S, SONG X X, *et al.* The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692-1704. DOI:10.1016/j.celrep.2017.07.055.
- [28] YANG W H, HUANG Z Q, WU J L, *et al.* A TAZ-ANGPTL4-NOX2 axis regulates ferroptotic cell death and chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 79-90[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942206/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-19-0691.
- [29] SUI S Y, ZHANG J, XU S P, *et al.* Ferritinophagy is required for the induction of ferroptosis by the bromodomain protein BRD4 inhibitor (+)-JQ1 in cancer cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 331[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6465411/>. DOI:10.1038/s41419-019-1564-7.
- [30] GAO M H, MONIAN P, PAN Q H, *et al.* Ferroptosis is an autophagic cell death process[J/OL]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034113/>. DOI: 10.1038/cr.2016.95.
- [31] HOU W, XIE Y C, SONG X X, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J/OL]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428 [2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968231/>. DOI:10.1080/15548627.2016.1187366.
- [32] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, *et al.* Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296. DOI:10.1016/s1535-6108(03)00050-3.
- [33] YANG W S, STOCKWELL B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245. DOI:10.1016/j.chembiol.2008.02.010.
- [34] HU K W, LI K, LV J, *et al.* Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J/OL]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1752-1766[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108883/>. DOI: 10.1172/JCI124049.
- [35] ZHANG T, SUN B B, ZHONG C X, *et al.* Targeting histone deacetylase enhances the therapeutic effect of Erastin-induced ferroptosis in EGFR-activating mutant lung adenocarcinoma[J/OL]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(4): 1857-1872[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8107764/>. DOI: 10.21037/tlcr-21-303.
- [36] ZHANG C F, WANG C M, YANG Z Y, *et al.* Identification of GPX4 as a therapeutic target for lung adenocarcinoma after EGFR-TKI resistance[J/OL]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(5): 786-

- 801[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9186177/>. DOI:10.21037/tlcr-22-318.
- [37] POURSAITIDIS I, WANG X M, CRIGHTON T, *et al.* Oncogene-selective sensitivity to synchronous cell death following modulation of the amino acid nutrient cystine[J/OL]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2547-2556[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368412/>. DOI:10.1016/j.celrep.2017.02.054.
- [38] SÉNOS DEMARCO R, UYEMURA B S, JONES D L. EGFR signaling stimulates autophagy to regulate stem cell maintenance and lipid homeostasis in the *Drosophila* testis[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(4): 1101-1116.e5. DOI:10.1016/j.celrep.2019.12.086.
- [39] SUN X F, OU Z H, CHEN R C, *et al.* Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J/OL]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4688087/>. DOI:10.1002/hep.28251.
- [40] TSUCHIHASHI K, OKAZAKI S, OHMURA M, *et al.* The EGF receptor promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transport system xc⁻ [J/OL]. *Cancer Res*, 2016, 76(10): 2954-2963[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873328/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2121.
- [41] ZHANG M Z, WANG Y, PAUEKSAKON P, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibition slows progression of diabetic nephropathy in association with a decrease in endoplasmic reticulum stress and an increase in autophagy[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 2063-2072. DOI:10.2337/db13-1279.
- [42] MA C S, LV Q M, ZHANG K R, *et al.* NRF2-GPX4/SOD2 axis imparts resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer cells[J/OL]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(4): 613-623[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8115089/>. DOI:10.1038/s41401-020-0443-1.
- [43] HAYES J D, MCMAHON M. NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(4): 176-188. DOI:10.1016/j.tibs.2008.12.008.
- [44] ITOH K, WAKABAYASHI N, KATO H Y, *et al.* Keap1 regulates both cytoplasmic-nuclear shuttling and degradation of Nrf2 in response to electrophiles[J]. *Genes Cells*, 2003, 8(4): 379-391. DOI: 10.1046/j.1365-2443.2003.00640.x.
- [45] LI Y, YAN H Y, XU X M, *et al.* Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 323-333[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923844/>. DOI:10.3892/ol.2019.11066.
- [46] WOHLHIETER C A, RICHARDS A L, UDDIN F, *et al.* Concurrent mutations in STK11 and KEAP1 promote ferroptosis protection and SCD1 dependence in lung cancer[J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 33(9): 108444[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7722473/>. DOI:10.1016/j.celrep.2020.108444.
- [47] MENG C J, ZHAN J, CHEN D L, *et al.* The deubiquitinase USP11 regulates cell proliferation and ferroptotic cell death via stabilization of NRF2 USP11 deubiquitinates and stabilizes NRF2 [J]. *Oncogene*, 2021, 40(9): 1706-1720. DOI:10.1038/s41388-021-01660-5.
- [48] HUANG Z, MA N, XIONG Y L, *et al.* Aberrantly high expression of NOK/STYK1 is tightly associated with the activation of the AKT/GSK3β/N-cadherin pathway in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 10299-10309[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885570/>. DOI:10.2147/OTT.S210014.
- [49] CHEN P, LI W M, LU Q, *et al.* Clinicopathologic features and prognostic implications of NOK/STYK1 protein expression in non-small cell lung cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 402[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051150/>. DOI:10.1186/1471-2407-14-402.
- [50] LAI Y Y, ZHANG Z P, LI J Z, *et al.* STYK1/NOK correlates with ferroptosis in non-small cell lung carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 659-666. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.09.032.
- [51] ZHOU C F, QIAN X H, HU M, *et al.* STYK₁ promotes autophagy through enhancing the assembly of autophagy-specific class III phosphatidylinositol 3-kinase complex I [J/OL]. *Autophagy*, 2020, 16(10): 1786-1806[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8386619/>. DOI:10.1080/15548627.2019.1687212.
- [52] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103: 356-387. DOI:10.1016/j.ejca.2018.07.005.
- [53] GUO J P, XU B F, HAN Q, *et al.* Ferroptosis: a novel anti-tumor action for cisplatin[J/OL]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 445-460[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912137/>. DOI: 10.4143/crt.2016.572.
- [54] PAN X F, LIN Z X, JIANG D X, *et al.* Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3001-3008 [2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365906/>. DOI:10.3892/ol.2019.9888.
- [55] LEI G, ZHANG Y L, 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. DOI:10.1038/s41422-019-0263-3.
- [56] LIN C H, LIN P P, LIN C Y, *et al.* Decreased mRNA expression for the two subunits of system xc⁻, SLC3A2 and SLC7A11, in WBC in patients with schizophrenia: evidence in support of the hypoglutamatergic hypothesis of schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 72: 58-63. DOI:10.1016/j.jpsychires.2015.10.007.
- [57] CHEN X, KANG R, KROEMER G, *et al.* Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126980/>. DOI:10.1084/jem.20210518.

[收稿日期] 2022-08-15

[修回日期] 2022-09-25

[本文编辑] 党瑞山