

- bodies that block the antioxidant effect of high-density lipoprotein-cholesterol; the EXPLORE clinical trial[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(5):1002-1010.
- [42] VUILLEUMIER N, REBER G, JAMES R, et al. Presence of autoantibodies to apolipoprotein A-1 in patients with acute coronary syndrome further links autoimmunity to cardiovascular disease[J]. J Autoimmun, 2004, 23(4):353-360.
- [43] SOEP J B, MIETUS-SNYDER M, MALLOY M J, et al. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2004, 51(3):451-457.
- [44] HOLVOET P, VANHAECKE J, JANSSENS S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease[J]. Circulation, 1998, 98(15):1487-1494.
- [45] GOMEZ-ZUMAQUERO J M, TINAHONES F J, DE RAMON E, et al. Association of biological markers of activity of systemic lupus erythematosus with levels of anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies [J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43(4):510-513.
- [46] LOPEZ P, RODRIGUEZ-CARRIO J, MARTINEZ-ZAPICO A, et al. Serum levels of anti-PON1 and anti-HDL antibodies as potential biomarkers of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(11):2194-2206.
- [47] O'NEILL S G, GILES I, LAMBRIANIDES A, et al. Antibodies to apolipoprotein A- I , high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(3):845-854.
- [48] GEORGE J, HARATS D, GILBURD B, et al. Immunocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques; potential implications for lesion progression[J]. Circulation, 1999, 99(17):2227-2230.
- [49] XU Y, KONG X, ZHOU H, et al. oxLDL/ $\beta$ 2GP I /anti- $\beta$ 2GPI complex induced macrophage differentiation to foam cell involving TLR4/NF-kappa B signal transduction pathway[J]. Thromb Res, 2014, 134(2):384-392.
- [50] SMITH C K, VIVEKANANDAN-GIRI A, TANG C, et al. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9):2532-2544.
- [51] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9):1580-1588.
- [52] AHMAD H M, SARHAN E M, KOMBER U. Higher circulating levels of oxLDL/% of LDL are associated with subclinical atherosclerosis in female patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(5):617-623.
- [53] YU X H, FU Y C, ZHANG D W, et al. Foam cells in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424:245-252.
- [54] KUDINOV V A, ZAKHAROVA T S, TORKHOVSKAYA T I, et al. Improving of HDL capacity for macrophages cholesterol efflux after plasma incubation with phospholipid nanoparticles[J]. Biomed Khim, 2018, 64(3):253-256.

(收稿日期:2021-01-19 修回日期:2021-09-01)

• 综 述 •

## 铁死亡在胃癌中的研究进展\*

王 黎<sup>1</sup>综述, 严 萍<sup>2</sup>, 李雪梅<sup>2</sup>, 范红平<sup>2</sup>, 樊玉娟<sup>1</sup>, 赵卫东<sup>1△</sup> 审核

1. 大理大学临床医学院, 云南大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院, 云南大理 671000

**摘 要:**铁死亡作为一种新型细胞死亡方式, 其机制主要与机体铁状态、细胞谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Gpx4) 的消耗、活性氧的产生、过氧化脂质沉积有关。胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 而目前关于胃癌的铁死亡研究仍较少。该文总结了铁死亡发生的相关机制以及与肿瘤间的关系, 重点对胃癌相关分子和铁死亡间的关系及一些作用于铁死亡途径的抗胃癌药物进行综述, 以期为今后胃癌发生、发展机制的研究以及抗癌药物的研发提供方向。

**关键词:**铁死亡; 抗癌药物; 胃癌

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 21. 023

**文章编号:**1673-4130(2021)21-2662-05

**中图法分类号:**R735. 2

**文献标志码:**A

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960363);云南省高层次卫生计生技术人才培养经费资助项目(H-2019045);云南省地方本科高校基础研究联合专项项目(202001BA070001-040 & 202001BA070001-055)。

△ 通信作者, E-mail: wdzhao@dali. edu. cn。

本文引用格式:王黎, 严萍, 李雪梅, 等. 铁死亡在胃癌中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21):2662-2666.

# Research advance of ferroptosis in gastric cancer\*

WANG Li<sup>1</sup>, YAN Ping<sup>2</sup>, LI Xuemei<sup>2</sup>, FAN Hongping<sup>2</sup>, FAN Yujuan<sup>1</sup>, ZHAO Weidong<sup>1△</sup>

1. Clinical Medical College, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

**Abstract:** As a new way of cell death, the mechanism of ferroptosis is mainly related to the state of iron, consumption of cellular glutathione peroxidase 4 (Gpx4), production of reactive oxygen species and the deposition of lipid peroxides. Gastric cancer is a common malignant tumor, but there are few studies on ferroptosis of gastric cancer. This article summarizes the related mechanism of ferroptosis occurrence and its relationship with tumor, and focuses on the reviews of the relationship between gastric cancer-related molecules and ferroptosis, as well as some anti-gastric cancer drugs that act on the pathway of ferroptosis in order to provide the direction for the study of the mechanism of occurrence and development of gastric cancer and the research and development of antineoplastic drugs in the future.

**Key words:** ferroptosis; antineoplastic drugs; gastric cancer

胃癌(GC)是一种常见的消化系统肿瘤。据 2018 年全球癌症数据统计,胃癌的发病率在恶性肿瘤中排第 5 位,病死率排在第 3 位<sup>[1]</sup>。胃癌的危险因素包括幽门螺杆菌感染、年龄、吸烟、饮酒、饮食、EB 病毒感染、遗传背景等<sup>[2]</sup>。然而,胃癌的发生、发展机制尚未完全明确,深入了解胃癌的发病机制将有助于寻找药物作用的新靶点,提供新的临床治疗途径。目前,随着细胞死亡相关研究的深入,铁死亡作为一种新型调节性细胞死亡模式逐渐受到关注。铁死亡在形态学、分子机制、免疫特征上不同于其他类型的细胞死亡,如凋亡、程序性坏死、自噬等<sup>[3]</sup>。已有文献证明,铁死亡参与多种癌症的调节,包括胃癌<sup>[4]</sup>。但目前铁死亡与胃癌相关的研究仍较少,因此,本文就铁死亡的机制以及与胃癌的相关研究进展作一综述。

## 1 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖调节形式的细胞死亡,包括活性氧(ROS)激活、铁离子聚集、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)系统激活、半胱氨酸摄取减少和谷胱甘肽耗竭<sup>[5]</sup>等过程。铁死亡的特征是铁离子依赖性的过氧化脂质在细胞膜上过度积聚,导致细胞坏死,这个过程可以被铁死亡调节剂谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Gpx4)所抑制。铁死亡细胞在形态学上表现出膜完整性的丧失,伴随细胞核肿胀和线粒体皱缩、膜密度增加和线粒体外膜破裂<sup>[6]</sup>。铁死亡的典型诱导途径是 Gpx4 活性丧失而导致的谷胱甘肽系统功能障碍。谷胱甘肽的抗氧化作用能够减少脂质过氧化,它的合成依赖半胱氨酸,主要由 system x<sub>c</sub><sup>-</sup> 提供<sup>[7]</sup>。

## 2 铁死亡机制

铁在调节 ROS 的产生和脂质过氧化中的酶活性等方面起着重要作用。据研究发现,细胞内活性铁在诱导铁死亡的过程中会增加<sup>[8]</sup>,铁死亡的发生受到铁代谢调节因子转铁蛋白(TF)、转铁蛋白受体(TFRC)的严格调控<sup>[9]</sup>。另外,TF-TfR1 轴和 IRE-IRP2 调控可能参与铁死亡的启动<sup>[10]</sup>。半胱氨酸的获取、谷胱甘肽的生物合成和 Gpx4 的正常功能是铁死亡的核心,

而最终导致 Gpx4 抑制/失稳的条件会触发铁死亡。铁死亡产生的过氧化脂质被 system x<sub>c</sub><sup>-</sup>/谷胱甘肽/Gpx4 轴内源性对抗。其中,半胱氨酸是谷胱甘肽生物合成的限速底物,而谷胱甘肽是细胞中主要的抗氧化剂,因此阻碍细胞内半胱氨酸和谷胱甘肽的水平就能影响 Gpx4 的活性,从而发生铁死亡<sup>[11]</sup>。ROS 是体内一类氧的单电子还原产物。线粒体在电子传递链的正常代谢和能量产生中产生大量的 ROS<sup>[12]</sup>。有研究表明铁死亡中 ROS 的主要来源是 fenton 反应,即过量的 Fe<sup>2+</sup> 通过反应产生羟自由基<sup>[13]</sup>。ROS 生成和清除速率失衡便会导致氧化应激。过氧化脂质的沉积是由于 Gpx4 活性的丧失以及脂肪氧合酶对多不饱和脂肪酸的氧化作用。Gpx4 可通过谷胱甘肽将过氧化氢磷脂(PLOOH)直接还原为羟基脂(PLOH)。有研究发现,长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4)通过细胞膜过氧化磷脂的积累来启动铁死亡<sup>[14]</sup>。

## 3 铁死亡与肿瘤

肿瘤与铁死亡密切相关,许多的肿瘤细胞对铁死亡非常敏感<sup>[15]</sup>。肿瘤微环境在肿瘤发生、生长、转移等生物过程中起着至关重要的作用。在实体肿瘤中微环境是一个缺氧和酸性环境。许多与铁代谢相关的基因,包括铁运输(TFRC 和 SLC11A2)和铁储存(FTH)基因,都受到缺氧反应元件的调控<sup>[16]</sup>。抗肿瘤新药的研究主要集中在激活可替代的细胞死亡途径,以解决在癌细胞内代谢紊乱或在常规治疗过程中获得的耐药问题<sup>[17]</sup>。目前,铁死亡诱导剂已被用于癌症治疗,包括 Erastin、Sorafenib(弹性蛋白类似物)和 Safasalazine(SASP),它们以 system x<sub>c</sub><sup>-</sup> 为作用靶点抑制细胞半胱氨酸的摄取;还有一些分子直接与 Gpx4 结合,促进脂质过氧化,并导致 ROS 的致死性积累<sup>[18]</sup>。研究发现放疗会引起癌症患者的铁死亡,电离辐射能诱导 ROS 和 ACSL4 的表达,从而导致脂质过氧化,也能诱导铁死亡下调因子 SLC7A11 和 Gpx4 的表达。另外,铁死亡可能与肿瘤免疫存在关系,近年来开发的最有效的抗癌疗法之一是免疫检查点阻

断疗法,通过激活 T 细胞的自然肿瘤选择性杀伤活性来发挥作用<sup>[19]</sup>,有研究发现 CD8<sup>+</sup> T 细胞驱动肿瘤细胞中的铁死亡,CD8<sup>+</sup> T 细胞释放  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 能够下调 system x<sub>c</sub><sup>-</sup> 的表达,用 PD-L1 阻断的免疫检查点疗法治疗黑色素瘤小鼠,能够增加肿瘤细胞中过氧化脂质的产生<sup>[20]</sup>。

#### 4 铁死亡与胃癌

**4.1 铁异常与胃癌** 铁是人类生活的基本元素,只有一小部分膳食铁被吸收。体内的铁含量通常通过测量游离铁、铁蛋白、总铁结合力 (TIBC) 和转铁蛋白饱和度 (TS) 来评估。铁主要与血红蛋白结合,大约 30% 的铁以铁蛋白的形式储存。铁蛋白代表肝脏、脾脏和骨髓中的铁水平,在缺铁时减少,在肝病、感染、炎症等疾病中增加<sup>[21]</sup>。

研究表明身体铁状况与胃癌风险之间存在负相关,铁蛋白被认为是体内储存铁的最具特异性的分子<sup>[22]</sup>。铁负荷太大会导致 DNA 损伤,从而增加致癌风险。然而,也有证据表明,缺铁和贫血也可能导致氧化应激水平和 DNA 损伤增加,增加致癌风险,特别是一些铁依赖的正常生物过程和代谢途径因缺铁而功能异常 (例如癌症激活细胞的免疫反应、毒物的新陈代谢,以及 DNA 生物合成和修复的氧化还原调节过程)<sup>[23]</sup>。血清铁蛋白以及其他铁代谢标志物与胃癌发生风险呈负相关,这可能与胃癌早期病变导致的出血以及慢性胃炎引起的酸中毒或低氯血症有关。这些因素和机体铁状态在胃癌发生中的相互作用还需要进一步的研究。

**4.2 胃癌相关分子与铁死亡** Erastin 作为一种典型的铁死亡诱导剂,在胃癌细胞中能够诱导细胞铁死亡,并且半胱氨酸双加氧酶 1 (CDO1) 在这一过程中起着重要作用。研究发现,在体内外,沉默 CDO1 均能恢复细胞内谷胱甘肽水平,阻止 ROS 的产生,减少过氧化脂质的产生,并维持线粒体形态,从而抑制 Erastin 诱导的胃癌细胞铁死亡<sup>[24]</sup>。胃癌细胞 CDO1 的低表达可能是抵抗铁死亡的自我保护机制之一。另外有研究证实了小剂量 Erastin 对胃癌细胞的细胞毒性,引起 ROS 积累,降低了线粒体的转录活性和产生 ATP 能力从而导致细胞死亡<sup>[25]</sup>。Erastin 抑制 system x<sub>c</sub><sup>-</sup> 活性和减少细胞半胱氨酸获取,system x<sub>c</sub><sup>-</sup> 被发现在许多恶性肿瘤中上调,并与化疗耐药有关<sup>[26]</sup>。因此,深入了解 Erastin 相关作用机制有助于开发铁死亡介导的人类癌症治疗策略。

Perilipin2 (PLIN2) 又称脂肪分化相关蛋白 (AdRP),免疫组化显示 PLIN2 在胃癌组织中显著过表达。有研究发现,PLIN2 是抑制胃癌脂代谢异常所致的铁死亡过程中不可或缺蛋白。PLIN2 通过调节转录因子 PRDM11 和 IPO7 下调 ACSL3、ALOX15、LC3A、PRDM11 的表达来调节铁死亡途径<sup>[27]</sup>。经 PLIN2 刺激后 IPO7 水平升高,作为胃癌基因和细胞

输入蛋白,为细胞增殖提供能量,抵抗铁死亡。因此,PLIN2 可能成为一种潜在的胃肿瘤诊断和治疗靶点的生物标志物,特别是在肥胖患者肿瘤的预测方面。

microRNA (miRNA) 在包括胃癌在内的多种恶性肿瘤的发生、发展中起着重要的作用<sup>[28]</sup>。一些研究已经探索了 miRNA 在癌症中的治疗靶点,miRNA 能够引起铁死亡也已经得到证实<sup>[29]</sup>。有研究发现,miR-103a-3p 可作为恶性肿瘤早期诊断的生物标志物,miR-103a-3p 在胃癌中表达上调,抑制 miR-103a-3p 的表达会使患者有更好的预后<sup>[30]</sup>。敲除 miR-103a-3p 靶向分子谷氨酰胺酶 2 (GLS2) 能够抑制细胞活力,促进胃癌细胞铁死亡。miR-103a-3p 对 GLS2 表达的下调在胃癌中发挥抗肿瘤作用。这些发现为胃癌的治疗提供了新的治疗靶点。

环状 RNA (CircRNAs) 是一系列具有闭合环状结构的非编码 RNA。CircRNA 在调节包括胃癌在内的多种人类癌症的进展过程中起着至关重要的中介作用。比如 Circ-SFMBT2 在胃癌中增加,并且 Circ-SFMBT2 的增加促进了胃癌细胞的发展<sup>[31]</sup>。Circ-104916 通过抑制细胞生长和转移而在胃癌的发展中发挥抑制作用<sup>[32]</sup>。研究发现,Circ-0008035 在胃癌组织和细胞中表达升高,促进了胃癌细胞的生长。在 Erastin 或 RSL3 处理的胃癌细胞中,在 Circ-0008035 基因敲除后细胞发生铁死亡,细胞内铁、过氧化脂质、ROS 升高,线粒体膜电位降低<sup>[33]</sup>。还有研究表明,Circ-0008035 通过与 miR-375 相互作用促进胃癌的发生<sup>[34]</sup>。

**4.3 铁死亡与胃癌治疗** 肿瘤相关成纤维细胞 (CAF) 通过分泌包括外切体在内的多种生物活性物质,促进胃癌的进展和耐药。研究表明,花生四烯酸脂氧合酶 15 (ALOX15) 与胃癌中 ROS 产生以及过氧化脂质累积密切相关,exosome-miR-522 作为 ALOX15 的潜在抑制剂来源于肿瘤微环境中的 CAF<sup>[35]</sup>。另外,CD44 在人胃肠道癌细胞中高表达,它通过与 system x<sub>c</sub><sup>-</sup> 相互作用而参与 ROS 相关过程,表明 CD44 作为一个胃癌重要的标志物有望通过相关靶点药物诱导铁死亡治疗肿瘤<sup>[36]</sup>。顺铂和紫杉醇作为一线化疗药物通过激活 USP7/hnRNPA1 轴促进 CAF 分泌 miR-522,导致 ALOX15 抑制,减少癌细胞中脂质-ROS 的积聚,最终导致化疗敏感性降低<sup>[35]</sup>。

盐霉素和多西紫杉醇纳米粒的组合有效地抑制了携带胃癌异种移植的裸鼠的胃肿瘤干细胞数量<sup>[37]</sup>。有研究发现柳氮磺胺吡啶作为 system x<sub>c</sub><sup>-</sup> 抑制剂能够诱导铁死亡,可使肿瘤细胞对顺铂增敏,并显著抑制其生长<sup>[38]</sup>。硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 是脂肪酸合成酶 (FAS) 从头合成过程中的内质网相关酶,能够催化饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸。SCD1 在许多肿瘤中的表达明显升高,成为肿瘤发生过程中



的一个新的关键因子。有研究表明,SCD1 显示出促进肿瘤生长、加速胃癌细胞迁移和抗胃癌铁死亡的能力,其潜在机制可能与肿瘤干性改变和细胞周期相关蛋白调控有关<sup>[39]</sup>。大黄素甲醚 8-氧  $\beta$ -吡喃葡萄糖苷(PG)可诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,在多种肿瘤细胞中具有抗肿瘤作用。有研究发现,PG 通过上调细胞内 ROS、 $\text{Fe}^{2+}$  水平和丙二醛生成,诱导胃癌细胞铁死亡。PG 还显著提高了线粒体谷氨酰胺-谷氨酸转运体 GLS2 的蛋白水平, GLS2 的上调抑制了胃癌细胞的增殖和转移,促进了 PG 诱导的铁死亡<sup>[4]</sup>。机制上,PG 通过下调 miR-103a-3p 对 GLS2 表达的抑制作用,显著促进铁死亡和抗肿瘤作用<sup>[40]</sup>。

猕猴桃根(ACP)是一种中草药,猕猴桃属植物猕猴桃的根,具有抗肿瘤、免疫调节等功能,是已被批准的临床抗肿瘤药物。然而,ACP 对胃癌耐药的具体机制尚不清楚。研究发现,ACP 通过抑制 Gpx4 和 SLC7A11 蛋白而增加 ROS 的积累,调节细胞铁死亡<sup>[39]</sup>。丹参酮 II A 是从中草药丹参根茎中分离得到的一种活性药理成分。已有报道显示丹参酮 II A 对胃癌具有抗癌作用,能够影响胃癌 AGS 细胞的糖代谢,通过抑制表皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素样生长因子受体(IGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)的表达,阻断 PI3K/Akt/mTOR、Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路,抑制胃癌 AGS 细胞的生长<sup>[40]</sup>。丹参酮 II A 促进了脂质过氧化,上调了铁死亡的两个标志物 Ptg2 和 Chac1 的表达,导致细胞内谷胱甘肽和半胱氨酸水平下降,细胞内 ROS 水平升高, P53 基因敲除可减弱其诱导的脂质过氧化和铁死亡<sup>[41]</sup>。因此,丹参酮 II A 可能通过诱导 P53 上调而增强其介导的铁死亡来抑制胃癌的增殖。

## 5 小 结

铁死亡作为新发现的细胞死亡模式是目前研究的热点,关于铁死亡的生物学机制已经开展了许多研究。然而,铁死亡与肿瘤之间的关系仍然有待进一步研究,特别是在肿瘤微环境以及肿瘤免疫的相关领域。胃癌作为在我国发病率和病死率均第 2 位的恶性肿瘤,其发生、发展机制和诊断、治疗都被密切关注。本文阐述了铁死亡的相关机制以及与肿瘤发生、发展的关系,总结了目前胃癌相关生物分子介导的铁死亡过程以及一些作用于铁死亡途径的药物,为以后铁死亡的机制研究以及胃癌的治疗提供帮助。

## 参考文献

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [2] KUMAR S, METZ D, ELLENBERG S, et al. Risk factors

and incidence of gastric cancer after detection of helicobacter pylori infection; a large cohort study[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 527-536.

- [3] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(3): 369-379.
- [4] NIU Y, ZHANG J, TONG Y, et al. Physcion 8-O- $\beta$ -glucopyranoside induced ferroptosis via regulating miR-103a-3p/GLS2 axis in gastric cancer[J]. Life Sci, 2019, 237: 116893-116897.
- [5] ZHANG X, HUANG Z, XIE Z, et al. Homocysteine induces oxidative stress and ferroptosis of nucleus pulposus via enhancing methylation of GPX4[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 160: 552-565.
- [6] DOLL S, CONRAD M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison[J]. IUBMB Life, 2017, 69(6): 423-434.
- [7] HASSANNIA B, VAN C S, VANDEN B T. Ferroptosis: biological rust of lipid membranes[J]. Antioxid Redox Signal ACTIONS, 2021, 35(6): 487-509.
- [8] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [9] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 590226-590229.
- [10] DIXON S, LEMBERG K, LAMPRECHT M, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [11] SEIBT T, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 144-152.
- [12] WANG H, LIU C, ZHAO Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis[J]. Eur J Cell Biol, 2020, 99(1): 151058-151062.
- [13] KOPPENOL W, HIDER R. Iron and redox cycling. Do's and don'ts[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 3-10.
- [14] DOLL S, PRONETH B, TYURINAY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91-98.
- [15] YU H, GUO P, XIE X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(4): 648-657.
- [16] YE Z, LIU W, ZHUO Q, et al. Ferroptosis: final destination for cancer? [J]. Cell Prolif, 2020, 53(3): e12761.
- [17] SKOUPILOVÁ H, MICHALOVÁ E, HRSTKA R. Ferroptosis as a new type of cell death and its role in cancer treatment[J]. Klin Onkol, 2018, 31 (Suppl 2): 21-26.
- [18] XIA X, FAN X, ZHAO M, et al. The Relationship between ferroptosis and tumors: a novel landscape for therapeutic approach[J]. Curr Gene Ther, 2019, 19(2): 117-124.
- [19] STOCKWELL B, JIANG X. A physiological function for ferroptosis in tumor suppression by the immune system[J]. Cell Metab, 2019, 30(1): 14-15.
- [20] WANG W, GREEN M, CHOI J, et al. CD8 T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy

- [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274.
- [21] FONSECA-NUNES A, JAKSZYN P, AGUDO A. Iron and cancer risk; a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(1): 12-31.
- [22] FONSECA-NUNES A, AGUDO A, ARANDA N, et al. Body iron status and gastric cancer risk in the EURGAST study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(12): 2904-2914.
- [23] PRÁ D, RECH F S, PEGAS H J, et al. A possible link between iron deficiency and gastrointestinal carcinogenesis[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(4): 415-426.
- [24] HAO S, YU J, HE W, et al. Cysteine Dioxygenase 1 mediates erastin-induced ferroptosis in human gastric cancer cells[J]. *Neoplasia (New York, NY)*, 2017, 19(12): 1022-1032.
- [25] SUN Y, DENG R, ZHANG C. Erastin induces apoptotic and ferroptotic cell death by inducing ROS accumulation by causing mitochondrial dysfunction in gastric cancer cell HGC-27[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 2826-2832.
- [26] LO M, LING V, WANG Y, et al. The xc- cystine/glutamate antiporter; a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(3): 464-472.
- [27] SUN X, YANG S, FENG X, et al. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through over-expression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(2): 241-259.
- [28] SHOMALI N, MANSOORI B, MOHAMMADI A, et al. MiR-146a functions as a small silent player in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 238-245.
- [29] ZHANG K, WU L, ZHANG P, et al. MiR-9 regulates ferroptosis by targeting glutamic-oxaloacetic transaminase GOT1 in melanoma[J]. *Molr Carcinog*, 2018, 57(11): 1566-1576.
- [30] HU X, MIAO J, ZHANG M, et al. MiRNA-103a-3p Promotes Human Gastric Cancer Cell Proliferation by Targeting and Suppressing ATF7[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(5): 390-400.
- [31] SUN H, XI P, SUN Z, et al. Circ-SFMBT2 promotes the proliferation of gastric cancer cells through sponging miR-182-5p to enhance CREB1 expression[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 5725-5734.
- [32] LI J, ZHEN L, ZHANG Y, et al. Circ-104916 is downregulated in gastric cancer and suppresses migration and invasion of gastric cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3521-3529.
- [33] LI C, TIAN Y, LIANG Y, et al. Circ-0008035 contributes to cell proliferation and inhibits apoptosis and ferroptosis in gastric cancer via miR-599/EIF4A1 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 84-89.
- [34] HUANG S, ZHANG X, GUAN B, et al. A novel circular RNA hsa-circ-0008035 contributes to gastric cancer tumorigenesis through targeting the miR-375/YBX1 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2455-2462.
- [35] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43-51.
- [36] ELGENDY S, ALYAMMAHI S, ALHAMAD D, et al. Ferroptosis: an emerging approach for targeting cancer stem cells and drug resistance[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 155: 103095-103098.
- [37] LI L, CUI D, YE L, et al. Codelivery of salinomycin and docetaxel using poly (D, L-lactic-co-glycolic acid)-poly (ethylene glycol) nanoparticles to target both gastric cancer cells and cancer stem cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(9): 989-1001.
- [38] WANG C, SHI M, JI J, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. *Aging*, 2020, 12(15): 15374-15391.
- [39] GAO Z, DENG G, LI Y, et al. Actinidia chinensis Planch prevents proliferation and migration of gastric cancer associated with apoptosis, ferroptosis activation and mesenchymal phenotype suppression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110092-110095.
- [40] SU C. Tanshinone II A inhibits gastric carcinoma AGS cells by decreasing the protein expression of VEGFR and blocking Ras/Raf/MEK/ERK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2389-2396.
- [41] GUAN Z, CHEN J, LI X, et al. Tanshinone II A induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20201807-BSR20201817.

(收稿日期: 2020-12-28 修回日期: 2021-08-18)