

• 综 述 •

铁死亡与胃癌的研究进展*

李瑞林¹, 张彩虹^{2△}, 刘 刚², 周 迪¹, 郭 雪¹综述, 左 媛¹审校

1. 内蒙古医科大学第二附属医院医学检验中心, 呼和浩特 010030; 2. 内蒙古医科大学
附属医院检验科, 呼和浩特 010050

摘 要:铁死亡, 作为一种铁依赖的细胞调节坏死, 其在生物学过程中的调控机制与凋亡、自噬和坏死有所不同。铁死亡的发生主要在于铁超载和活性氧(ROS)的过量生成引起的严重脂质过氧化, 造成细胞的死亡。近年来的研究证实, 铁死亡参与胃癌的发生发展进程, 可能成为胃癌防治的新靶点。本文就铁死亡及其与胃癌的相互作用进展进行综述。

关键词:铁死亡; 胃癌; 脂质过氧化; 活性氧

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.019

中图法分类号:R735

文章编号:1673-4130(2023)03-0351-05

文献标志码:A

Research progress of Ferroptosis and gastric cancer*

LI Ruilin¹, ZHANG Caihong^{2△}, LIU Gang², ZHOU Di¹, GUO Xue¹, ZUO Yuan¹

1. Medical Laboratory Center, the Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010030, China; 2. Laboratory Department, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Abstract: Ferroptosis is a new type of iron dependent cell regulated necrosis. Its regulatory mechanism in biological process is different from apoptosis, autophagy and necrosis. The occurrence of ferroptosis mainly lies in the serious lipid peroxidation caused by iron overload and the production of reactive oxygen species (ROS), resulting in cell death. Recent studies have shown that ferroptosis is involved in the occurrence and development of gastric cancer and may become a new target for the treatment of gastric cancer. This paper reviews the progress of ferroptosis and its interaction with gastric cancer.

Key words: ferroptosis; gastric cancer; lipid peroxidation; reactive oxygen species

在正常生理状态下, 多不饱和脂肪酸(PUFA)经常会被脂氧合酶氧化, 但立即被谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)及其辅因子谷胱甘肽(GSH)还原^[1]。然而, 当GPX4被抑制或GSH被耗尽时, PUFA不能被及时还原, 使脂质过氧化物在细胞中过度积累, 导致细胞死亡, 这种死亡方式称为铁死亡^[2-3]。这一新型的细胞死亡方式, 广泛参与神经退行性疾病、器官缺血性疾病、癌症^[3]。肿瘤的治疗一直是世界的难点, 胃癌的发病率在所有恶性肿瘤中位居第5位, 但死亡率却居第3位, 这与胃癌的复发、转移和耐药性相关^[4-5]。本文阐述了胃癌与铁死亡的相关机制, 旨在为胃癌的诊治提供新思路。

1 铁死亡的调控途径

铁死亡细胞的主要特征是线粒体浓缩, 双层膜通

透性增加, 线粒体嵴减少或缺失。铁代谢与脂质作用会产生有毒的活性氧(ROS), 体内的抗氧化剂会清除ROS, 保持稳态, 但细胞脂质过氧化物的过多积累, 就会触发细胞质膜破裂, 导致铁死亡。有关铁死亡的调控途径如下。

1.1 Xc-GSH 依赖性途径 调节铁死亡的主要途径是谷氨酸-胱氨酸转运体-Xc系统, 转运体系Xc由溶质载体家族7成员11(SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(SLC3A2)组成。GPX4具有重要的抗铁死亡作用, 将细胞内的有毒脂质过氧化物转化为无毒脂质醇, GSH是GPX4的辅因子, 是调节铁死亡的关键成分, 而GSH的合成依赖Xc系统^[6]。

1.2 铁死亡抑制蛋白1(Fep1)依赖途径 Fep1依赖途径, 被报道是一种新的且独立于GPX4调控铁死亡

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82060567)。

△ 通信作者, E-mail: 13514710870@163.com。

的途径。FSP1 是该途径中主要的铁死亡抑制蛋白,它与辅酶 Q10 协同作用催化泛醌转化为泛醇,防止细胞膜脂质过氧化^[7-8]。

1.3 二氢口酸脱氢酶(DHODH)依赖途径 MAO 等^[9]于 2021 年发现了 DHODH 依赖途径,DHODH 也通过将泛醌还原成泛醇来介导铁死亡,这种现象在线粒体中独特存在^[9]。

1.4 电压依赖性阴离子通道(VDACs) 位于线粒体外膜上,是运输离子和代谢产物的重要通道。异常开放的 VDACs 会导致线粒体代谢增加,ROS 生成增多,脂质过氧化作用增强,最终导致铁死亡^[10]。

2 铁死亡的关键调节因子

2.1 铁稳态 细胞内铁的平衡主要由铁的储存和输出来决定。铁调节蛋白 1(IRP-1)和铁调节蛋白 2(IRP-2)是参与铁代谢的重要转录因子,可靶向调节运输铁的转铁蛋白(TF)和转铁蛋白受体 1(TFR1)。相反,铁卟啉,又称溶质载体家族 40 成员 1(SLC40A1),主要调控铁的输出,被认为是铁死亡的负调节因子^[11]。除了通过铁转运系统调节细胞铁水平外,游离细胞铁也可以通过铁的储存来调节。铁蛋白是 IRP1 和 IRP2 的另一个靶点,与游离细胞铁结合,防止细胞发生铁死亡^[12]。通过降低铁的贮存或者增加铁的摄取来调控细胞铁水平,可导致铁超载,最终导致铁死亡。铁是一种氧化还原剂,易与 H₂O₂ 发生芬顿(Fenton)反应,产生对细胞具有氧化损伤的羟自由基,诱导脂质过氧化。许多研究表明,铁代谢相关的基因是铁死亡不可缺少的元素。YANG 等^[13]观察到,磷酸化酶激酶催化亚基 γ 2(PHKG2)通过调节游离 Fe²⁺ 离子水平正向调控铁死亡,而抑制 PHKG2 的表达则表现出铁螯合效应。核受体共激活因子 4(NCOA4)可将铁蛋白运送到自噬体,通过降解铁蛋白,释放游离铁到细胞质中。下调 NCOA4 的表达可降低人胰腺癌细胞(PANC1)和人纤维肉瘤细胞(HT-1080)对铁死亡的敏感性。此外,如 NRF2、热休克蛋白 β -1 和 CDGSH 含铁硫结构域蛋白 1(CISD1),也可以影响细胞对铁死亡的敏感性^[14]。

2.2 GSH 稳态 GSH 是细胞内的重要抗氧化剂,是由 L-谷氨酸、L-半胱氨酸和甘氨酸合成的,因此这些氨基酸的浓度会影响细胞内 GSH 浓度。系统 XC 主要介导细胞内 L-谷氨酸和胞外 L-胱氨酸的交换,胱氨酸被还原为半胱氨酸,促进 GSH 的合成,维持 GSH 稳态。有研究表明,在氧化应激下,胱硫氨酸- β 合成酶通过促进蛋氨酸转化为半胱氨酸,从而促进 GSH 的合成^[15-16]。因此,即使细胞内 Xc 系统被抑制,通过转硫途径也可合成半胱氨酸,也说明 Xc 系统

抑制剂不能完全杀死细胞。

OTTESTAD-HANSEN 等^[17]的研究表明谷氨酸的摄取和 GSH 的合成可能通过影响 Xc 系统,介导铁死亡的发生。erastin、磺胺嘧啶(SAS)、高浓度的谷氨酸及 Xc 体系的小分子抑制剂,可阻碍细胞摄取半胱氨酸,破坏细胞内 GSH 稳态,导致细胞内 GSH 的缺乏和铁死亡^[18]。而用 β -巯基乙醇将胱氨酸转化为半胱氨酸后,半胱氨酸可被转运到细胞旁路系统 Xc 中,因此, β -巯基乙醇处理可以阻止 Xc 系统诱导的细胞死亡^[19]。

GPX4 是调控铁死亡进程的主要过氧化物酶,对防止铁死亡至关重要。GPX4 抑制剂 RSL3 是一种参与铁死亡调控的小分子化合物,通过共价键直接靶向抑制 GPX4 的活性。GSH 是 GPX4 的辅助因子,其缺乏症也可间接阻滞 GPX4 的功能^[6]。因此,GSH 的耗竭和 GPX4 的抑制在铁死亡过程中起着非常重要的作用。

2.3 多不饱和脂肪酸稳态 脂肪酸(FAs)主要包括多不饱和脂肪酸(PUFAs)、饱和脂肪酸(SFAs)和单不饱和脂肪酸(MUFAs)。参与调节 PUFA 合成膜磷脂的脂酶可触发铁死亡,主要脂酶有 ACSL4、LPCAT3、15-LOX/PEBP1 等。铁死亡主要发生在质膜磷脂酰乙醇胺(PES)中,它由两个特定的脂肪酸链——花生四烯酸(AA)和肾上腺素(Ada)组成^[20]。长链脂肪酸蛋白 5(ELOVL5)和脂肪酸去饱和酶 1(FADS1)可阻断脂肪酸伸长,阻碍 AA 和 Ada 的合成,能有效抑制铁死亡^[5]。

酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4),是一种重要的脂代谢调节因子,是脂肪酸分解代谢的关键酶,ACSL4 可以激活长链多不饱和脂肪酸并参与膜磷脂的合成,如 ACSL4 促进 AA 和 Ada 酯化为 PE。虽然溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(LPCAT3)也能催化酰化的 AA 插入到膜磷脂中并触发铁死亡,而与 ACSL4 相比,其对铁死亡的影响较小^[21]。值得注意的是,在质膜上用 MUFA 代替 PUFA,可以抑制脂质 ROS 的积累,防止铁死亡^[22]。

脂肪氧合酶(LOX)是一种非血红素、含铁的酶效应蛋白,介导铁死亡相关过氧化物的形成。目前的研究表明,LOX 主要与 PEBP1 形成复合物,PEBP1 通过变构调节 LOX,使其调节铁死亡信号通路 sn2-15-氢过氧基-二十碳四烯基-磷酸二乙醇胺(sn2-15-HpETE-PE),从而引发铁死亡^[23]。LOX/PEBP1 复合物在多种不饱和脂肪酸中是如何选择特定的脂肪酸进行氧化的机制仍然未知,还需后续的进一步研究。

3 铁死亡在胃癌中的作用

胃癌的大多数患者是在晚期诊断的,对于晚期患者,放化疗和手术治疗仍不理想,治疗效果差,耐药性增加。诸多研究发现多个铁死亡相关基因可作为胃癌患者的诊断和预后指标,有助于胃癌的诊断和治疗,LIU 等^[24]发现了 GABARAPL1、ZFP36、DUSP1、TXNIP、NNMT、MYB、PSAT1 和 CXCL2;HUO 等^[25]发现了 AKAP12、DUSP1、EFNA3、LOX、PIM1、SERPINE1、STC1 和 ZFP36;CHEN 等^[26]发现了 NADPH 氧化酶 4 (NOX4)、NOX5、SLC1A5、GLS2、MYB、TGFB1、NF2、ZFP36、DUSP1、SLC1A4 和 SP1;JIANG 等^[27]发现了 TCFB1、MYB、NFE2L2、ZFP36、TF、SLC1A5、NF2 和 NOX4;黄玉等^[28]NOX4、NOX5、GLS2、MYB、TGFBR、DUSP1、SLC1A4、NF2。

部分铁死亡相关基因直接调控 GPX4/GSH 系统。例如,MYB 是一种原癌转录因子,调节 GPX4 在铁死亡过程中的表达^[29]。磷酸转氨酶 1 (PSAT1) 通过促进 GSH 合成而抑制铁死亡^[30]。SLC1A5 是摄取谷氨酰胺的必要条件,谷氨酰胺是合成 GSH 的关键底物^[31]。此外,调控 ROS 和脂质过氧化物合成的基因也被确定为铁死亡的生物标志物,如 LOX、NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 和 ZFP36。据报道,RNA 结合蛋白 ZFP36 可调节细胞对脂质过氧化的反应,保护细胞免于铁死亡^[32],ZFP36 作为几项研究的共有基因,与胃癌的临床预后有密切关系。在这些独立研究中,虽然铁死亡相关的基因有很大的差异,但胃癌与铁死亡的密切关系是不容忽视的,目前还不清楚这些相关基因对胃癌具体的早期诊断作用。

在胃癌细胞中,GPX4 的表达较正常肠细胞低,表现出对铁死亡更加敏感。研究表明,抑制 GPX4 的活性有效地诱导胃癌细胞铁死亡。阿帕替尼是血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR2) 的小分子抑制剂,它降低了胃癌细胞 GPX4 的表达,抑制了转录因子甾醇调节元件结合蛋白 1 α (SREBP-1 α) 的表达已被证明是治疗胃癌的有效药物^[33]。近期研究表明,穿心莲通过调节铁死亡相关基因具有抗胃癌作用^[34]。另一个调节胃癌铁死亡的治疗靶点是 Xc⁻转运体系。作为一种经典的铁死亡诱导剂,伊拉斯汀通过抑制 SLC7A11/XCT 系统,触发铁死亡,抑制胃癌细胞的存活^[35]。ZHANG 等^[36]研究表明,麦冬皂苷 B 通过阻断 GPX4/xCT 依赖的铁死亡途径诱导胃癌细胞死亡。

在胃癌中,除了 GPX4/GSH 系统外,直接参与铁死亡调控的多种功能蛋白也发生了显著变化。例如,硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 可将饱和脂肪酸转

化为 MUFA,SCD1 的高表达与胃癌细胞的生长和铁死亡的抑制有关,可作为预测胃癌预后的生物标志物^[37]。在间充质型胃癌细胞中,极长链脂肪酸蛋白 5 (ELOVL5) 和脂肪酸去饱和酶 1 (FADS1) 的表达上调,AA 和 Ada 的合成增多,表现出对铁死亡更敏感^[5]。此外,铁死亡也是由转录因子间接调节的,胞质多腺苷酸结合蛋白 (CPEB) 是调节 mRNA 翻译的关键因子,CPEB 的低表达与胃癌的转移有关^[38]。CPEB1 的减少增加了激活转录因子 4 (ATF4) 抑制剂 Twist1 的表达,从而减弱了 ATF4/GSH 特异性 γ -谷氨酰转氨酶 1 (CHAC1) 通路^[38]。CHAC1 的降低是为了抑制 GSH 的降解,进一步保护胃癌细胞免于铁死亡。

此外,miRNA 和环状 RNA 的失调也与铁死亡相关的胃癌有关。例如,大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷 (PG) 通过 miR-103a-3p/磷酸谷氨酰胺酶 (GLS2) 通路增加 GLS2 的表达而促进铁死亡^[39]。GLS2 是 p53 诱导调节因子,将谷氨酰胺转化为谷氨酸,用于 GSH 的合成。因此,miR-103a-3p 通过改变细胞 GSH 水平来调控胃癌。此外,左旋丁哌卡因是一种局部麻醉剂,通上调 miR-489-3p,作用于 SLC7A11/xCT 靶点来抑制胃癌^[40]。有研究发现,miRNAs 和环状 RNAs 可被外泌体转运,通过旁分泌信号在肿瘤微环境中调节铁死亡,如癌症相关成纤维细胞分泌的外泌体 miR-522 可通过调控花生四烯酸酯氧合酶 15 (ALOX15) 来间接调控细胞的铁死亡^[41]。近期,许多研究表明,与铁死亡相关的长链非编码 RNA 即 Lnc RNA 也参与胃癌的调控,可能成为胃癌的诊断和预后标志物^[42-43]。

在全球范围内,超过 50% 的人感染了幽门螺杆菌。而幽门螺杆菌诱导的胃癌也可通过铁死亡的激活而减轻。miR-375 曾被报道能通过降低 Janus 激酶 2-信号转导和转录激活因子 3 (JAK2-STAT3) 抑制幽门螺杆菌诱导的胃癌^[44]。最近的一项研究发现,miR-375 可直接抑制谷氨酸/胱氨酸反转运体 SLC7A11/xCT,降低细胞内 GSH 水平,触发了铁死亡过程^[45]。

已有研究报道,胃癌等肿瘤患者癌组织或血清中的生长分化因子 GDF15 (GDF15) 水平升高,而且 GDF15 水平升高与肿瘤患者预后不良有关,表明 GDF15 有望成为肿瘤进展的预测指标^[46]。CHEN 等^[46]研究表明,敲低胃癌细胞 MGC803 中 GDF15,可使 SLC7A11 表达降低进而抑制 system Xc⁻活性,促进 erastin 诱导的胃癌细胞铁死亡。

4 结 语

综上所述,铁死亡与胃癌有密切关系,很可能成

为胃癌预后和治疗的新靶点,化疗药物的耐药性成为胃癌患者治疗的一大问题,激活转录因子 3(ATF3)可能通过阻断 Nrf2/Keap1/xCT 信号通路诱导铁死亡,增加胃癌细胞对顺铂的敏感性,为耐药患者提供了一种有效的治疗方法^[47]。铁死亡在调控细胞死亡中有重要的作用,需继续研究其对肿瘤的调控机制,研制靶向药物,高效有选择性的杀死肿瘤细胞。

参考文献

- [1] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. *Cancer cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] SHAO Y, JIA H, LI S, et al. Comprehensive analysis of ferroptosis-related markers for the clinical and biological value in gastric cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 7007933.
- [5] LEE J Y, NAM M, SON H Y, et al. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(51): 32433-32442.
- [6] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185.
- [7] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The Co Q oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [8] DOLL S, FREITAS FP, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-8.
- [9] MAO C, LIU X, ZHANG Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [10] CHEN Y, LIU Y, LAN T, et al. Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(13): 4712-4720.
- [11] DING R, YANG M, WANG X, et al. Genetic architecture of feeding behavior and feed efficiency in a duroc pig population[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 220.
- [12] XU C, LIU Z, XIAO J. Ferroptosis: a double-edged sword in gastrointestinal disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12403.
- [13] 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.
- [14] YANG F, SUN S Y, WANG S, et al. Molecular regulatory mechanism of ferroptosis and its role in gastrointestinal oncology: progress and updates[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(1): 1-18.
- [15] HAO S, LIANG B, HUANG Q, et al. Metabolic networks in ferroptosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5405-5411.
- [16] XIE Y, LI J, KANG R, et al. Interplay between lipid metabolism and autophagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 431.
- [17] OTTESTAD-HANSEN S, HU Q X, FOLLIN-ARBELET V V, et al. The cystine-glutamate exchanger (xCT, Slc7a11) is expressed in significant concentrations in a subpopulation of astrocytes in the mouse brain[J]. *Glia*, 2018, 66(5): 951-970.
- [18] AHMED I, MANNO F A M, MANNO S H C, et al. Detection of lithium in breast milk and in situ elemental analysis of the mammary gland[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(9): 4184-4195.
- [19] DIVINE J G, DAGGY M W, DIXON E E, et al. Case series of exertional heat stroke in runners during early spring: 2014 to 2016 cincinnati flying pig marathon[J]. *Curr Sports Med Rep*, 2018, 17(5): 151-158.
- [20] 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.
- [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.
- [22] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432. e9.
- [23] ZHAO J, O'DONNELL V B, BALZAR S, et al. 15-Lipoxygenase 1 interacts with phosphatidylethanolamine-binding protein to regulate MAPK signaling in human airway epithelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(34): 14246-14251.
- [24] LIU G, MA J Y, HU G, et al. Identification and validation of a novel ferroptosis-related gene model for predicting the prognosis of gastric cancer patients[J]. *PLoS ONE*, 2021, 16: e0254368.
- [25] HUO J, WU L, ZANG Y. Eight-gene prognostic signature associated with hypoxia and ferroptosis for gastric cancer with general applicability[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(11): 875-890.
- [26] CHEN B, XU X, ZHU S, et al. The novel ferroptosis-re-

- lated gene markers that can predict the survival in gastric cancer patients[J/OL]. Res Sq, 2020[2020-11-20](2022-07-21). <https://www.researchsquare.com/article/rs-111305/v1>
- [27] JIANG X, YAN Q, XIE L, et al. Construction and validation of a ferroptosis-related prognostic model for gastric cancer[J]. Oncol, 2021, 2021:6635526.
- [28] 黄玉, 邹燕梅, 孙伟, 等. 通过生物信息学分析筛选影响胃癌患者预后的铁死亡相关基因[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(5):597-602.
- [29] HAO S, YU J, HE W, et al. Cysteine dioxygenase 1 mediates erastin-induced ferroptosis in human gastric cancer cells[J]. Neoplasia, 2017, 19(12):1022-1032.
- [30] CHEN Y, ZHU G, LIU Y, et al. O-GlcNAcylated c-Jun antagonizes ferroptosis via inhibiting GSH synthesis in liver cancer[J]. Cell Signal, 2019, 63:109384.
- [31] LUO M, WU L, ZHANG K, et al. miR-137 regulates ferroptosis by targeting glutamine transporter SLC1A5 in melanoma[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(8):1457-1472.
- [32] ZHANG Z, GUO M, LI Y. RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. Autophagy, 2020, 16(8):1482-1505.
- [33] ZHAO L, PENG Y, HE S, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(3):642-654.
- [34] MA R, SHIMURA T, YIN C, et al. Antitumor effects of andrographis via ferroptosis-associated genes in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 22(1):523.
- [35] 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.
- [36] ZHANG L, LI C, ZHANG Y, et al. Ophiopogonin B induces gastric cancer cell death by blocking the GPX4/xCT-dependent ferroptosis pathway [J]. Oncol Lett, 2022, 23(3):104.
- [37] 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.
- [38] WANG J, WANG T, ZHANG Y, et al. CPEB1 enhances erastin-induced ferroptosis in gastric cancer cells by suppressing twist1 expression[J]. IUBMB Life, 2021, 73(9):1180-1190.
- [39] NIU Y, ZHANG J, TONG Y, et al. Physcion 8-O- β -glucopyranoside induced ferroptosis via regulating miR-103a-3p/GLS2 axis in gastric cancer[J]. Life Sci, 2019, 237:116893.
- [40] MAO S H, ZHU C H, NIE Y, et al. Levobupivacaine induces ferroptosis by miR-489-3p/SLC7A11 signaling in gastric cancer[J]. Front Pharm, 2021, 12:681338.
- [41] 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.
- [42] CHEN W, FENG Z, HUANG J, et al. Identification of ferroptosis-related long noncoding RNA and construction of a novel prognostic signature for gastric cancer[J]. Dis Markers, 2021, 2021:7724997.
- [43] XIAO S, LIU X, YUAN L, et al. A ferroptosis-related lncRNAs signature predicts prognosis and therapeutic response of gastric cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:736682.
- [44] MIAO L, LIU K, XIE M, et al. miR-375 inhibits Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis by blocking JAK2-STAT3 signaling[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(7):699-711.
- [45] NI H, QIN H, SUN C, et al. MiR-375 reduces the stemness of gastric cancer cells through triggering ferroptosis [J]. Stem Cell Res, Ther, 2021, 12(1):325.
- [46] CHEN L, QIAO L, BIAN Y, et al. GDF15 knockdown promotes erastin-induced ferroptosis by decreasing SLC7A11 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526(2):293-299.
- [47] FU D, WANG C, YU L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1):26.

(收稿日期:2022-07-10 修回日期:2022-11-22)