

• 论 著 •

鼻咽癌组织中 GPX4 和 SLC7A11 的表达及临床意义*

王春艳, 赵兴泉, 徐 鑫

四川绵阳四〇四医院/绵阳市第一人民医院耳鼻咽喉科, 四川绵阳 621000

摘 要:目的 探讨鼻咽癌(NPC)组织中谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)的表达及临床意义。方法 将 2016 年 3 月至 2017 年 3 月于本院诊治的 98 例 NPC 患者纳入研究作为 NPC 组,同期因鼻中隔偏曲接受手术治疗的患者作为对照组。采用免疫组化检测 NPC 组织和正常鼻黏膜组织中 GPX4、SLC7A11 的表达情况。采用 Spearman 秩相关分析癌组织中 GPX4、SLC7A11 表达的相关性。比较不同 NPC 临床参数患者之间 GPX4、SLC7A11 表达阳性率。采用 Kaplan-Meier 法分析 GPX4、SLC7A11 表达对 NPC 患者生存预后的影响。采用单因素及多因素 Cox 回归分析 NPC 患者生存预后的影响因素。结果 NPC 组织中 GPX4、SLC7A11 表达阳性率分别为 75.51%(74/98)、73.47%(72/98),分别高于正常鼻黏膜组织中的 11.67%(7/60)、13.33%(8/60),差异均有统计学意义($P<0.001$)。NPC 组织中 GPX4 与 SLC7A11 表达呈正相关($r=0.724, P<0.001$)。不同临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况及放疗敏感性 NPC 患者癌组织中 GPX4、SLC7A11 表达阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。GPX4 阳性及阴性表达组的 5 年总体生存率分别为 66.22%(49/74)、91.67%(22/24);GPX4 阳性表达组累积生存明显低于阴性表达组(Log-rank $\chi^2=5.822, P<0.001$)。SLC7A11 阳性及阴性表达组 5 年总体生存率分别为 66.67%(48/72)、88.46%(23/26);SLC7A11 阳性表达组累积生存明显低于阴性表达组(Log-rank $\chi^2=5.041, P=0.012$)。临床分期Ⅲ~Ⅳ期($HR=1.608, 95\%CI:1.225\sim2.112$)、淋巴结转移($HR=1.917, 95\%CI:1.319\sim2.799$)、GPX4 阳性($HR=1.839, 95\%CI:1.228\sim2.753$)、SLC7A11 阳性($HR=1.738, 95\%CI:1.246\sim2.426$)是影响 NPC 患者生存预后的独立危险因素。结论 NPC 中 GPX4、SLC7A11 表达水平升高,两者与不良临床病理特征有关,是 NPC 患者预后评估的潜在标志物。

关键词:鼻咽癌; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 溶质载体家族 7 成员 11; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.002 **中图法分类号:**R446.8;R739.63

文章编号:1673-4130(2024)05-0517-06 **文献标志码:**A

Expression and clinical significance of GPX4 and SLC7A11 in nasopharyngeal carcinoma*

WANG Chunyan, ZHAO Xingquan, XU Xin

Department of Otorhinolaryngology, Sichuan Mianyang 404 Hospital/Mianyang First People's Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of glutathione peroxidase 4 (GPX4) and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) tissues. **Methods** Ninety-eight NPC patients who were treated in the hospital from March 2016 to March 2017 were enrolled in the study as the NPC group, and the patients who underwent surgical treatment for nasal septal deviation during the same period were enrolled as the control group. Immunohistochemistry was used to detect the expression of GPX4 and SLC7A11 proteins in NPC tissue and normal nasal mucosa tissue. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation of GPX4 and SLC7A11 protein expression in cancer tissue. The positive rates of GPX4, SLC7A11 protein expression between patients with different NPC clinical parameters were compared. The influences of GPX4, SLC7A11 expression on the survival prognosis of NPC patients were analyzed by using Kaplan-Meier method. The influencing factors of survival prognosis of NPC patients were analyzed by using unifactorial and multifactorial Cox regression. **Results** The positive expression rates of GPX4 and SLC7A11 in NPC tissue were 75.51% (74/98) and 73.47% (72/98), respectively, which were higher than 11.67% (7/60) and 13.33% (8/60) in normal nasal mucosa tissue, and the differences were sta-

* 基金项目:四川省卫生健康委员会适宜技术推广项目(19SYJS15)。
作者简介:王春艳,女,主治医师,主要从事鼻咽癌、喉癌的相关研究。

tistically significant ($P < 0.001$). GPX4 expression was positively correlated with SLC7A11 expression in NPC tissues ($r = 0.724, P < 0.001$). There were significant differences in the positive expression rates of GPX4 and SLC7A11 in NPC patients with different clinical stages, tumor differentiation, lymph node metastasis state and radiotherapy sensitivity ($P < 0.05$). The 5-year overall survival rates of GPX4 positive and negative expression groups were 66.22% (49/74) and 91.67% (22/24), respectively; the cumulative survival of GPX4 positive expression group was significantly lower than that of GPX4 negative expression group (Log-rank $\chi^2 = 5.822, P < 0.001$). The 5-year overall survival rates of SLC7A11 positive and negative expression groups were 66.67% (48/72) and 88.46% (23/26), respectively; the cumulative survival of SLC7A11 positive expression group was significantly lower than that of SLC7A11 negative expression group (Log-rank $\chi^2 = 5.041, P = 0.012$). Clinical stage III—IV ($HR = 1.608, 95\% CI: 1.225—2.112$), lymph node metastasis ($HR = 1.917, 95\% CI: 1.319—2.799$), GPX4 positive ($HR = 1.839, 95\% CI: 1.228—2.753$) and SLC7A11 positive ($HR = 1.738, 95\% CI: 1.246—2.426$) were independent risk factors affecting the survival prognosis of NPC patients. **Conclusion** The expression levels of GPX4 and SLC7A11 increase in NPC, which are related to poor clinicopathological features and are potential markers for the prognosis evaluation of NPC patients.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; glutathione peroxidase 4; solute carrier family 7 member 11; prognosis

鼻咽癌(NPC)是头颈部常见恶性肿瘤,全世界每年新发 12.8 万例,死亡 5 万例^[1]。对于早期 NPC 患者可通过放疗联合化疗提高生存率,但对于晚期患者,已错失最佳治疗机会,5 年生存率仅 50%^[2]。谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)具有催化过氧化物、脂质氢过氧化物还原的功能,保护细胞免受氧化及脂质过氧化损伤,与精子及骨骼正常发育过程有关^[3]。既往研究发现,GPX4 在前列腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤组织中表达水平升高,其通过清除肿瘤细胞内活性氧,避免脂质过氧化,抑制肿瘤细胞铁死亡的发生^[4]。溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)是一种多通道跨膜蛋白,能够不依赖钠离子逆向转运氨基酸,调节细胞外胱氨酸的摄取^[5]。有研究发现,SLC7A11 在胶质瘤中表达水平升高,其通过促进肿瘤细胞胱氨酸摄取,抑制肿瘤细胞铁死亡,促进肿瘤的发生发展及耐药性形成^[6]。目前 NPC 中 GPX4、SLC7A11 的表达情况及临床意义尚不清楚。本研究检测 NPC 中 GPX4、SLC7A11 的表达,探讨两者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 3 月至 2017 年 3 月于本院诊治的 98 例 NPC 患者纳入研究作为 NPC 组。其中男 61 例、女 37 例,年龄 34~77 岁,平均(63.4±6.1)岁,有吸烟史者 40 例,病理类型包括角化性鳞状细胞癌 20 例、非角化性(分化型)28 例、非角化性(未分化型)50 例,临床分期包括 I~II 期 32 例、III~IV 期 66 例,高分化程度 30 例、中分化程度 33 例、低分化程度 36 例,合并淋巴结转移 43 例。纳入标准:(1)经病理活检明确为 NPC;(2)初发且首次诊治,既往无抗肿瘤治疗史;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他器官的恶性肿瘤或鼻咽部其他类型肿瘤;(2)合并精神障碍性疾病;(3)合并严重的肝、肾衰竭。另选取同期于本院治疗的 60 例因鼻中隔偏曲接受手术

治疗的患者作为对照组。对照组和 NPC 组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核批准通过。纳入研究者或直系亲属家属能够配合本研究,对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化检测 GPX4、SLC7A11 表达 取 NPC 组织和对照组正常组织,采用常规的甲醛溶液固定及石蜡包埋,切片机切片,制作成石蜡切片后进行免疫组化染色。兔抗两步法免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥公司,货号 PV-6000。简要步骤:二甲苯脱蜡后梯度乙醇水化,采用柠檬酸钠溶液进行抗原热修复,过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,3%羊血清封闭,一抗 4℃孵育过夜,一抗 GPX4、SLC7A11 稀释比均为 1:1 000,一抗均购自美国 Abcam 公司,货号分别为 ab125066、ab37185。镜下观察免疫组化染色情况,然后进行染色强度评分:未染色为 0 分,浅黄色 1 分,棕褐色颗粒 2 分。染色面积评分:阳性面积<25%为 1 分,阳性面积介于 25%~50%为 2 分,阳性面积>50%为 3 分。通过计算染色强度和染色面积评分的乘积得到免疫组化染色评分^[7],评分≥2 分判定为染色阳性,<2 分判定为阴性。

1.2.2 治疗、疗效评价及随访 所有患者均接受调强放射治疗,原发灶放疗总剂量 66~72 Gy,转移淋巴结 64~70 Gy,每日 1 次,每周 5 次,共 30 次或 31 次。III~IV 期患者同时接受顺铂为基础的诱导+同步化疗或辅助化疗。诱导或辅助化疗方案为多西他赛 70 mg·m⁻²/d(第 1 天)+顺铂 25 mg·m⁻²/d(第 1~3 天)+5 氟尿嘧啶 500 mg·m⁻²/d(第 1~4 天)。同步化疗方案为顺铂 25 mg·m⁻²/d(第 1~3 天)。疗效评价参照 Recist1.1 标准^[8],完全缓解(CR):鼻咽部肿块消失,阳性淋巴结缩小到<10 mm;

部分缓解(PR):鼻咽部肿块直径缩小 30%;疾病进展(PD):鼻咽部肿块直径增大 20%或出现新发病灶;疾病稳定(SD):鼻咽部肿块直径变化介于 PR 和 PD 之间。所有患者同步放化疗结束后第 6 个月采用电子鼻内镜、鼻咽颈部 MRI 等影像学检查进行复查,对 CR 或 PR 者定义为放疗敏感组($n=60$),对 SD 或 PD 者定义为放疗抵抗组($n=38$)。所有患者在治疗后的第 1 年内每 3 个月随访 1 次,第 2 年开始每隔 1 年进行 1 次随访,以门诊或电话方式进行随访,最后随访截止时间为 2022 年 4 月 1 日。随访内容为患者的生存状态、临床症状、影像学检查结果等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关分析 NPC 组织中 GPX4、SLC7A11 表达的相关性。Kaplan-Meier 法分析 GPX4、SLC7A11 表达对 NPC 患者生存预后的影响(Log-rank 检验)。Cox 回归分析影响 NPC 患者预后的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结 果

2.1 NPC 组织与正常鼻黏膜组织中 GPX4、SLC7A11 的表达情况 NPC 组织中 GPX4、SLC7A11 棕黄色的阳性染色位于细胞质和细胞膜。NPC 组织中 GPX4、SLC7A11 表达阳性率分别为 75.51%(74/98)、73.47%(72/98),分别高于正常鼻黏膜组织的 11.67%(7/60)、13.33%(8/60),差异均有统计意义($\chi^2=60.715, 57.632, P<0.001$)。见图 1。

2.2 NPC 组织中 GPX4、SLC7A11 表达的相关性 Spearman 秩相关分析显示,NPC 组织中 GPX4 与 SLC7A11 表达呈正相关($r=0.724, P<0.001$)。

2.3 不同临床病理特征患者 NPC 组织中 GPX4、

SLC7A11 表达阳性率比较 不同临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况及放疗敏感性 NPC 患者癌组织中 GPX4、SLC7A11 表达阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.4 GPX4、SLC7A11 表达对 NPC 患者生存预后的影响 截至随访结束(共 6 个月),患者的中位随访时间为 54 个月(7~60 个月),死亡 27 例,5 年总体生存率为 72.45%(71/98)。GPX4 阳性及阴性表达组的 5 年总体生存率分别为 66.22%(49/74)、91.67%(22/24);Kaplan-Meier 法分析显示,GPX4 阳性表达组累积生存率低于阴性表达组(Log-rank $\chi^2=5.822, P<0.001$)。SLC7A11 阳性及阴性表达组 5 年总体生存率分别为 66.67%(48/72)、88.46%(23/26);SLC7A11 阳性表达组累积生存率低于阴性表达组(Log-rank $\chi^2=5.041, P=0.012$)。见图 2。

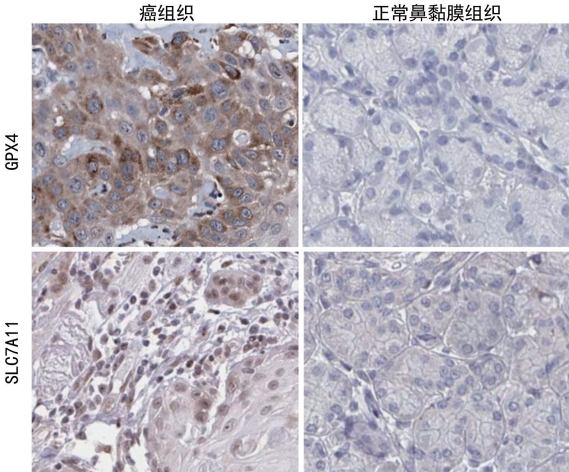


图 1 NPC 组织与正常鼻黏膜组织中 GPX4、SLC7A11 的表达(×200)

表 1 不同临床病理特征 NPC 中 GPX4、SLC7A11 表达阳性率比较[n(%)]

项目	n	GPX4 表达			SLC7A11 表达		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
性别			0.207	0.649		0.312	0.576
男	61	47(77.09)			46(75.41)		
女	37	27(72.97)			26(70.27)		
年龄(岁)			0.870	0.351		2.098	0.148
≤60	41	29(70.73)			27(24.00)		
>60	57	45(78.95)			45(29.79)		
吸烟史			0.737	0.391		2.828	0.093
有	40	32(80.00)			33(82.50)		
无	58	42(72.41)			39(67.24)		
病理类型			4.672	0.097		4.515	0.105
角化性鳞状细胞癌	20	16(80.00)			18(90.00)		
非角化性分化型	28	17(60.71)			16(57.14)		
非角化性未分化型	50	41(82.00)			38(76.00)		

续表 1 不同临床病理特征 NPC 中 GPX4、SLC7A11 表达阳性率比较[n(%)]							
项目	n	GPX4 表达			SLC7A11 表达		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
肿瘤分化程度			6.331	0.042		7.802	0.020
高分化	30	19(63.33)			18(60.00)		
中分化	33	23(69.69)			22(66.67)		
低分化	36	32(88.89)			32(88.89)		
临床分期			9.532	0.002		4.843	0.028
I ~ II 期	32	18(56.25)			19(59.38)		
III ~ IV 期	66	56(84.85)			53(80.30)		
淋巴结转移			7.456	0.006		4.632	0.031
有	43	38(88.37)			36(83.72)		
无	56	36(64.29)			36(64.29)		
放疗敏感			9.243	0.002		11.059	0.001
是	60	39(65.00)			37(61.67)		
否	38	35(92.11)			35(92.11)		

2.5 影响 NPC 患者预后的因素分析 以 NPC 患者预后为因变量,包括生存状态(1=死亡,0=生存)、生存时间(d)。将年龄(1= ≥ 60 岁,0= < 60 岁)、性别(1=男,0=女)、吸烟史(1=有,0=无)、肿瘤分化程度(1=低分化,0=高中分化)、病理类型(1=非角化性未分化型及分化型,0=角化性鳞状细胞癌)、淋巴结转移(1=有,0=无)、临床分期(1=III ~ IV 期,0=I ~ II 期)、GPX4(1=阳性,0=阴性)、SLC7A11(1=

阳性,0=阴性)作为自变量。单因素 Cox 回归分析显示,临床分期、淋巴结转移、GPX4、SLC7A11 是影响 NPC 患者预后的因素($P < 0.05$)。将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示,临床分期 III ~ IV 期、淋巴结转移、GPX4、SLC7A11 是 NPC 患者生存预后的独立影响因素。见表 2、3。

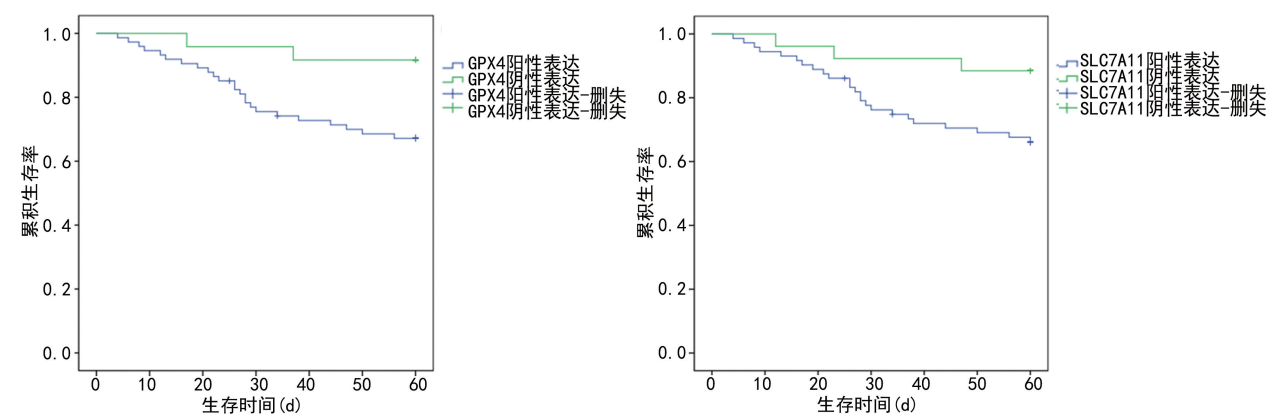


图 2 Kaplan-Meier 法分析 GPX4、SLC7A11 表达对 NPC 患者预后的影响

表 2 单因素 Cox 回归分析影响 NPC 患者预后的因素						
因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	0.140	0.110	1.620	0.341	1.150	0.927~1.427
性别	0.186	0.174	1.143	0.538	1.204	0.856~1.694
吸烟史	0.265	0.180	2.167	0.291	1.303	0.916~1.855
病理类型	0.245	0.206	1.414	0.346	1.278	0.853~1.913
肿瘤分化程度	0.377	0.253	2.220	0.261	1.458	0.888~2.394
淋巴结转移	0.470	0.162	8.417	< 0.001	1.600	1.165~2.198
临床分期	0.565	0.184	9.429	< 0.001	1.759	1.227~2.523
GPX4	0.621	0.178	12.171	< 0.001	1.861	1.313~2.638
SLC7A11	0.274	0.068	16.236	< 0.001	1.315	1.151~1.503

表 3 多因素 Cox 回归分析影响 NPC 患者预后的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.651	0.191	11.617	<0.001	1.917	1.319~2.799
临床分期	0.475	0.139	11.678	<0.001	1.608	1.225~2.112
GPX4	0.609	0.206	8.740	<0.001	1.839	1.228~2.753
SLC7A11	0.553	0.170	10.582	<0.001	1.738	1.246~2.426

3 讨 论

NPC 是鼻咽腔的恶性肿瘤。NPC 解剖位置隐匿,恶性程度高,容易出现淋巴结转移,多数患者初诊时已为局部晚期。NPC 对放疗敏感,放疗是 NPC 的首选治疗方案,但由于不同患者对放疗的敏感度存在差异,部分患者对放疗存在抵抗,表现为放疗后仍有部分肿瘤组织未完全消退,短时间内会发生肿瘤复发或转移,严重影响患者的生存率^[9]。深入研究 NPC 的病理机制,寻找新的能够评估放疗敏感性及预后的生物标志物,对于选择合适的个体化治疗方案,具有重要意义。

GPX4 属于谷胱甘肽过氧化物酶家族成员,具有含硒半胱氨酸的亚硒蛋白催化中心,能够还原过氧化氢,抑制脂质过氧化等生物学功能。YEE 等^[10]发现,胶质瘤中 GPX4 的表达上调能够通过抑制肿瘤细胞脂质过氧化,促进肿瘤中性粒细胞浸润,导致肿瘤免疫逃逸及恶性进展。本研究中,NPC 组织中 GPX4 的表达升高,并与临床分期、分化程度及淋巴结转移有关,表明 GPX4 的表达上调促进 NPC 的发生发展。NPC 中 GPX4 表达上调的机制可能与 Wnt 信号通路的激活有关^[11]。WANG 等^[12]研究发现,胃癌中 Wnt 信号通路的激活能够促进 β -连环蛋白/TCF4 转录复合物直接结合 GPX4 的启动子区并诱导 GPX4 的表达。ZOU 等^[13]发现,肿瘤细胞的缺氧微环境导致糖脂代谢紊乱,肿瘤细胞内产生大量脂质过氧化物,GPX4 通过还原脂质过氧化物及活性氧,将其转化为无毒的产物蓄积于肿瘤细胞内,避免肿瘤细胞铁死亡的发生,促进肿瘤细胞的增殖及侵袭。本研究中,GPX4 表达与 NPC 患者放疗敏感性有关,提示 GPX4 有助于评估 NPC 患者放疗的敏感性。分析其原因,可能是 GPX4 的表达上调抑制放疗诱导的铁死亡的发生。有研究表明,放射治疗能够诱导活性氧产生,导致脂质过氧化,而 GPX4 的表达上调消除了放射治疗诱导的铁死亡,提高肿瘤的抗辐射能力,而用铁死亡诱导剂抑制肿瘤细胞中 GPX4 的表达后,能够恢复放疗抵抗性肿瘤细胞的放疗敏感性^[14]。本研究发现,GPX4 阳性表达 NPC 患者生存预后较差,是患者预后不良的独立危险因素,提示 GPX4 是一种新的评估 NPC 预后的生物标志物。YUAN 等^[15]报道,GPX4 与转化生长因子 β 激活激酶结合形成复合物,促进下游丝裂原活化蛋白激酶和核因子 κ B 通路的激活,促进 NPC 肿瘤细胞

的恶性增殖和化疗耐药性的形成。

铁死亡是由 Xc 胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白系统失活引起铁依赖性脂质过氧化导致的,是一种新的程序性非凋亡性细胞死亡。SLC7A11 又称为 xCT,是 Xc 氨基酸逆向转运系统的重要组成部分,其通过摄取胱氨酸并将谷氨酸转运到细胞外。越来越多的研究表明,SLC7A11 在肺癌等恶性肿瘤中表达上调,导致细胞内谷胱甘肽水平升高,促进肿瘤细胞的侵袭迁移及化疗耐药性的形成^[16]。本研究中,NPC 组织中 SLC7A11 表达水平升高,并与临床分期、分化程度及淋巴结转移有关,提示 SLC7A11 的表达上调促进 NPC 肿瘤的发生及疾病进展。NPC 中 SLC7A11 表达上调与 EB 病毒感染有关。YUAN 等^[15]研究发现,NPC 中 EB 病毒感染通过激活 p62/核因子 E2 相关因子 2 信号通路,在转录水平上调 SLC7A11 表达,抑制肿瘤铁死亡的发生。此外,SLC7A11 还能够通过促进胱氨酸摄取和谷胱甘肽生物合成,抑制肿瘤细胞氧化应激损伤,避免铁死亡的发生,促进肿瘤细胞的增殖^[17]。本研究中,SLC7A11 表达与放疗敏感性有关。其原因可能是 SLC7A11 的表达上调抑制放疗诱导铁死亡的发生。有研究发现,肝癌中 SLC7A11 的 N 端结构域能够被细胞因子信号转导抑制因子 2 的 SH2 结构域特异性识别及泛素化降解,而细胞因子信号转导抑制因子 2 的表达缺失导致 SLC7A11 蛋白稳定性增加,抑制肿瘤铁死亡并导致肿瘤放射抵抗性的发生^[18]。本研究还发现,SLC7A11 阳性表达的 NPC 患者生存预后较差,是 NPC 患者不良预后的独立危险因素,提示检测 NPC 组织中 SLC7A11 的表达有助于 NPC 患者临床预后预测,是新的预后判断的标志物。ZHANG 等^[19]报道,利用小分子药物抑制 SLC7A11 的表达后,通过抑制雷帕霉素靶蛋白通路,促进肿瘤细胞铁死亡的发生,并增强对放化疗治疗的敏感性。因此,以 SLC7A11 为靶点的治疗可能是新的 NPC 治疗策略,有助于改善患者的临床预后。本研究中,NPC 组织中 GPX4 与 SLC7A11 的表达呈正相关,提示两者共同参与 NPC 的肿瘤进展过程。其原因是两者共同参与抑制 NPC 肿瘤细胞铁死亡。SLC7A11 作为氨基酸转运蛋白,其表达升高能促进谷胱甘肽合成,谷胱甘肽在 GPX4 催化下,还原肿瘤细胞内活性氧,避免肿瘤细胞铁死亡的发生^[20]。因此,两者在 NPC 中协同促进肿瘤的发生和进展。

综上所述,NPC 中 GPX4、SLC7A11 表达水平升高,两者表达与临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及放疗敏感性有关,共同参与 NPC 的发生、发展。GPX4、SLC7A11 阳性表达的 NPC 患者生存预后较差,GPX4、SLC7A11 是评估 NPC 患者预后的潜在标志物。临床医生可根据癌组织中 GPX4、SLC7A11 表达对患者放疗敏感性及预后进行预测,从而积极治疗,改善患者临床预后。但本研究未对 NPC 中 GPX4、SLC7A11 促进肿瘤进展的分子机制进行研究,拟后续通过细胞、分子生物学实验,进一步揭示两者的临床应用价值。

参考文献

[1] CHEN Y P, CHAN A, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.

[2] 刘同欣, 孙权权, 陈晶, 等. 多西他赛联合奈达铂在局部晚期鼻咽癌中的近远期疗效、安全性及预后分析[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(23): 150-155.

[3] JIA M, QIN D, ZHAO C, et al. Redox homeostasis maintained by GPX4 facilitates STING activation[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7): 727-735.

[4] LIU Y, WANG Y, LIU J, et al. Interplay between MTOR and GPX4 signaling modulates autophagy-dependent ferroptotic cancer cell death[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1/2): 55-63.

[5] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.

[6] ZHAO X, ZHOU M, YANG Y, et al. The ubiquitin hydrolase OTUB1 promotes glioma cell stemness via suppressing ferroptosis through stabilizing SLC7A11 protein[J]. *Bio-engineered*, 2021, 12(2): 12636-12645.

[7] JIANG N, NIU G, PAN Y H, et al. CBX4 transcriptionally suppresses KLF6 via interaction with HDAC1 to exert oncogenic activities in clear cell renal cell carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2020, 53(6): 1026-1032.

[8] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.

[9] 顾伟国, 余锋, 毛巧, 等. 外周血炎症指标对 99 例复发转移鼻咽癌预后因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(13): 946-951.

[10] YEE P P, WEI Y, KIM S Y, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5424-5430.

[11] LIANG T S, ZHENG Y J, WANG J, et al. MicroRNA-506 inhibits tumor growth and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through the inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating LHX2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 97-102.

[12] WANG Y, ZHENG L, SHANG W, et al. Wnt/ β -catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(11): 2190-2202.

[13] ZOU Y, PALTE M J, DEIK A A, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1617-1634.

[14] 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.

[15] YUAN L, LI S, CHEN Q, et al. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1513-1527.

[16] LU X, KANG N, LING X, et al. MiR-27a-3p promotes non-small cell lung cancer through SLC7A11-mediated-ferroptosis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(9): 7593-7999.

[17] KOPPULA P, ZHANG Y, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 12-21.

[18] CHEN Q, ZHENG W, GUAN J, et al. SOCS2-enhanced ubiquitination of SLC7A11 promotes ferroptosis and radiosensitization in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 15(4): 147-156.

[19] ZHANG L, LIU W, LIU F, et al. IMCA induces ferroptosis mediated by slc7a11 through the AMPK/mTOR pathway in colorectal cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 20(8): 1675-1683.

[20] KIM D H, KIM W D, KIM S K, et al. TGF- β 1-mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 406-415.

(收稿日期:2023-09-16 修回日期:2023-12-29)

(上接第 516 页)

[17] 区跃坚, 朱凯, 刘逢佳. 种植体周围炎龈沟液 miR-146a、miR-155 表达及其与骨吸收的关系[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(6): 891-895.

[18] XIA Z, MENG F, LIU Y, et al. Decreased miR-128-3p alleviates the progression of rheumatoid arthritis by up-regulating the expression of TNFAIP3[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180540.

[19] CHEN S, LI B. MiR-128-3p post-transcriptionally inhibits WISP1 to suppress apoptosis and inflammation in human articular chondrocytes via the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 96368 9720939131.

(收稿日期:2023-08-20 修回日期:2023-12-20)