

活性氧的抗肿瘤作用机制及其在肿瘤治疗中的应用

梁润森^{1,2}, 严逸非², 陈家辉², 郑梓楷², 严志成², 李祥勇^{1*}

(¹广东医科大学生物化学与分子生物学教研室, 湛江 524023; ²广东医科大学第一临床医学院, 湛江 524023)

摘要: 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类含氧的化学活性物质。近些年来, 随着ROS相关信号通路逐渐被发现, 其作为体内重要的代谢产物在调节细胞信号传导和维持体内平衡中发挥的重要作用也越来越被人们重视。目前认为, 肿瘤细胞由于其旺盛的代谢活动, 其细胞内往往具有较高水平的ROS。因此, 通过调节肿瘤细胞内的ROS水平来探索抗肿瘤新途径被认为是肿瘤治疗研究中的重要方向。为全面了解ROS在肿瘤治疗中的作用, 本文拟从ROS来源及其与肿瘤的相关性、ROS抗肿瘤作用机制、ROS在肿瘤治疗中的作用和ROS在肿瘤诊断中的应用四个方面进行综述。

关键词: 活性氧; 肿瘤; 细胞死亡

Antitumor mechanism of reactive oxygen species and its application in tumor therapy

LIANG Runsen^{1,2}, YAN Yifei², CHEN Jiahui², ZHENG Zikai², YAN Zhicheng², LI Xiangyong^{1*}

(¹Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China;

²The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Reactive oxygen species (ROS) are a class of chemically active substances containing oxygen. In recent years, with the discovery of multiple ROS-related signaling pathways, ROS, as an important metabolite in the body, has been found to play important roles in regulating cell signal transduction and maintaining homeostasis. At present, it is believed that tumor cells often have relatively high ROS levels due to their vigorous metabolism, and the development of new anti-tumor approaches by leveraging the ROS level in tumor cells is considered as an important direction for the treatment of tumors. This paper will provide a comprehensive review on the origin of ROS and their correlation with tumors, their anti-tumor mechanisms, and roles in tumor treatment as well as their application in tumor diagnosis.

Key Words: reactive oxygen species; cancer; cell death

目前, 癌症已逐渐成为威胁人类健康和降低生活质量的严重疾病之一。统计全球癌症流行病学的数据库数据发现, 2020年全球新发100万例(不包括非黑素瘤皮肤癌)癌症患者, 并且有近1 000万

例癌症患者死亡, 其中肺癌是癌症死亡的主要原因, 估计有180万人(18%)死亡, 其次是结肠直肠癌(9.4%)、肝癌(8.3%)、胃癌(7.7%)和女性乳腺癌(6.9%)^[1]。癌症已成为人类死亡的第二大因素, 积

收稿日期: 2022-10-15

基金项目: 广东省普通高校特色创新项目(2021KTSCX034); 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金项目(2022A1515012299); 广东医科大学大学生创新创业训练计划项目(S202110571035); 广东医科大学大学生创新实验项目(ZYZF005)

第一作者: E-mail: 1832619791@qq.com

*通信作者: E-mail: xyl75@126.com

器运送至溶酶体并降解的过程, 这一过程在调控肿瘤代谢中起重要作用。2018年, Wang等^[11]发现, 用大黄素处理结肠癌细胞会引起结肠癌细胞线粒体功能障碍和增加ROS积累量, 进一步的研究发现大黄素可通过诱导ROS依赖的自噬方式来诱导结肠癌细胞发生死亡。Xie等^[12]发现, ROS含量升高会抑制核因子红系2相关因子2表达, 进而抑制p62蛋白的表达, 最终增强自噬标志物积累而诱发非小细胞肺癌细胞自噬。以上研究提示, ROS介导的细胞自噬在抑制肿瘤中发挥了重要作用。如不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)与自由基发生反应后使其转化为活性自由基, 发生脂质过氧化连锁反应, 进而通过AMP活化蛋白激酶/雷帕霉素机械靶蛋白通路^[13]和JNK-Bcl-2通路启动细胞自噬而促进细胞死亡^[14,15]。综上, ROS可通过诱导肿瘤细胞自噬发挥抗肿瘤作用。

2.2 ROS诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞内发生的一种高度保守、自主有序的死亡方式, 在维持细胞内环境稳态中起至关重要的作用。多细胞生物往往通过细胞凋亡来清除发育过程中不需要的细胞, 或者中和DNA损伤的细胞, 这是正常细胞防止癌变的重要手段。目前, 被普遍接受的ROS诱导肿瘤细胞凋亡的主要途径可归纳为线粒体途径、凋亡信号通路途径和钙离子通路途径。

2.2.1 线粒体途径

ROS是常见的凋亡刺激因子之一。研究发现, 当细胞内某个线粒体释放ROS时, 被释放出来的ROS会刺激线粒体通透性过渡孔的开放, 进而刺激临近的线粒体释放ROS, 最终导致ROS的大批量释放^[16]。大量ROS集聚会使线粒体的完整性以及功能被破坏, 进而降低线粒体膜电位, 减少ATP的产生, 从而导致线粒体将其内部的细胞色素C释放到细胞质中, 最终激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteinyI Aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)或Caspase-9, 诱发细胞凋亡^[17]。

2.2.2 凋亡信号通路

核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)蛋白家族是一个强大而重要的蛋白家族, 其参与炎症、应激反应和细胞死亡。ROS可促进细胞脂质过氧化的发生, 通过促进NF- κ B的抑制蛋白I κ B

(inhibitor of NF- κ B)降解而提高NF- κ B活性, 进而激活Caspase-3通路, 诱导肿瘤细胞发生凋亡^[18], 而NF- κ B通路中的NF- κ B抑制蛋白激酶可以通过诱导抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)失活来降低Bcl-2对Caspase-3的负性调控, 间接促进肿瘤细胞凋亡^[19]。Zhu等^[20]研究表明, ROS负性调控磷脂酰肌醇激酶、蛋白激酶B和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的表达, 所以ROS的增加会通过磷脂酰肌醇激酶、蛋白激酶B和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路间接激活了Caspase-3诱导睾丸间质细胞凋亡。此外, 研究发现, ROS可与细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、Jun N端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38基因一起激活丝裂原激活蛋白激酶, 进而激活Caspase信号通路来诱导细胞凋亡^[21]。

2.2.3 Ca^{2+} 离子通路

细胞胞质中 Ca^{2+} 浓度的升高是诱发细胞凋亡的一个重要因素, 其往往通过活化凋亡相关蛋白激酶或核酸酶参与细胞凋亡过程。Huang等^[22]在双酚A诱导人颗粒样肿瘤细胞凋亡的研究中发现, 双酚A处理后的细胞中ROS和 Ca^{2+} 的浓度都明显升高, 而且系列对比实验也证明双酚A诱导的人颗粒样肿瘤细胞凋亡是通过ROS/ Ca^{2+} -凋亡信号调节激酶1-JNK途径发生的。Wang等^[23]在表面活性蛋白与人肝癌的相关研究中发现, 内质网应激因ROS的产生而被触发, 进而增加 Ca^{2+} 水平与抑制ERK, 从而诱导人肝癌细胞凋亡。然而, Tan等^[24]观察到, ROS的产生可分为两个阶段, 第二阶段的ROS能在很大程度上导致 Ca^{2+} 积累, 而 Ca^{2+} 水平升高, 如若协同谷胱甘肽(glutathione, GSH)的下降则引发大量的ROS在线粒体产生, 而产生的ROS也会通过相互作用进一步持续增加细胞内的 Ca^{2+} 浓度, 这提示ROS与 Ca^{2+} 存在明显的相互作用, 但两者的具体指向关系尚不确定。

2.3 ROS诱导肿瘤细胞焦亡

细胞焦亡又称细胞炎症性坏死, 是一种由Gasdermin家族蛋白介导发生的程序性细胞坏死, 在肿瘤治疗中起一定的作用。如前面所述, ROS可通过NF- κ B、JNK等多种途径活化Caspase-3, 诱导其切割Gasdermin E蛋白, 进而使Gasdermin E蛋白

产生N端段, N端段凭借其打孔功能诱导细胞渗透压发生改变, 进一步驱使细胞不断膨胀和细胞膜破裂, 最终细胞内容物被释放而发生细胞焦亡。Zhou等^[25]研究发现, 提高ROS水平可以激活线粒体外膜蛋白Tom20, 然后把Bcl-2相关蛋白X招募到线粒体中导致细胞色素C被释放到细胞质中, 进而激活半胱天冬酶-3, 最终通过诱导Gasdermin E蛋白裂解来引发黑色素瘤细胞的焦亡。Teng等^[26]在多叶素VI诱导非小细胞肺癌细胞发生焦亡的研究中指出, ROS可以直接通过NF- κ B通路促进NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3的形成, 进而活化Caspase-1, 作用于Gasdermin D途径, 诱发非小细胞肺癌细胞发生焦亡。除此之外, Caspase-1活化的白细胞介素18、白细胞介素1 β 也会起到加强细胞焦亡的作用^[27]。值得注意的是, 细胞自噬、细胞凋亡和细胞焦亡存在很多共同通路, 它们可相互作用发挥抑制肿瘤的作用。

2.4 ROS诱导肿瘤细胞铁死亡

铁死亡是一种与铁依赖有关, 以谷胱甘肽GSH耗损和活性氧ROS积累为特征的不同于细胞自噬、凋亡的死亡方式^[28]。在形态学上, 铁死亡与其他细胞死亡模式存在很大区别, 主要表现为线粒体的明显收缩、膜密度增加、线粒体减少或消失, 提示铁死亡在肿瘤防治中发挥着独特的作用。从一定意义上讲, GSH耗损默认发生ROS堆积, 只要ROS积累到一定程度, 就会发生铁死亡。目前认为, ROS诱导肿瘤细胞铁死亡主要通过抗氧化酶GPX4途径、铁依赖途径和PUFAs途径来实现。

2.4.1 抗氧化酶GPX4与铁死亡

谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的主要作用是抑制脂质过氧化物的形成。GPX4能将谷胱甘肽GSH转化为氧化谷胱甘肽, 并将具有细胞毒性的脂质过氧化物还原为相应的醇, 故在铁死亡过程中作为关键调节因子发挥重要作用^[29]。研究发现, 抑制GPX4会导致ROS的增加, 进而诱导铁死亡^[30]。此外, Chen等^[31]的研究表明, *p53*基因与铁死亡密切相关, 其能下调GPX4水平进而诱导铁死亡。研究发现, 硒代半胱氨酸是GPX4活性基团的必需氨基酸之一, 其需要被硒代半胱氨酸tRNA插入到GPX4中才能使GPX4发挥作用, 然而甲羟戊酸盐途径可以通过调节硒

代半胱氨酸tRNA的成熟来影响GPX4的合成, 从而调节铁死亡的发生^[32]。综上, 大量研究结果表明, GPX4负性调控ROS在铁死亡中发挥着重要又关键的作用。因此, 通过抑制GPX4增强ROS途径开发肿瘤治疗药物是一个很好的思路。

2.4.2 铁依赖与铁死亡

铁是组成人体的重要成分, 在维持细胞代谢平衡中发挥着重要作用。人体内铁的来源包括肠道吸收和红细胞降解, Fe^{2+} 可被铜蓝蛋白氧化成 Fe^{3+} , Fe^{3+} 与细胞膜上的转铁蛋白结合形成 TF-Fe^{3+} , 其通过膜蛋白TF受体1形成复合物以内吞该复合物^[33], 进入细胞内的 Fe^{3+} 会被前列腺6跨膜上皮抗原3还原为 Fe^{2+} , 然后储存在不稳定的铁池和铁蛋白中, 铁蛋白由二价金属转运蛋白1或转铁调节蛋白家族8/14介导^[29]。这种内部铁的回收严格控制细胞中的铁稳态, 一旦平衡被打破, 则很可能发生铁死亡。研究发现, 细胞内的铁蛋白被激发自噬降解, 往往会增加不稳定铁池的数量, 不稳定铁池会促进ROS积累, 进而诱发铁死亡^[34]。进一步的研究发现, 较高水平的铁转运蛋白增加会增加铁介导的ROS水平, 进而诱发细胞铁死亡^[35]。以上结果表明, 铁依赖途径是ROS诱导肿瘤细胞铁死亡的重要途径之一, 在肿瘤治疗中发挥着不可替代的作用。

2.4.3 PUFAs与铁死亡

目前普遍认为, PUFAs在肿瘤治疗中发挥着重要作用, 包括DHA、n-3和n-6系多不饱和脂肪酸等。Lee等^[36]认为PUFAs, 如磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱等能引起脂质过氧化, 从而导致ROS增加而引发铁死亡。研究认为, n-3和n-6系PUFAs对处于酸性环境的癌细胞有选择性的细胞毒性作用, 而且会优先诱导它们发生脂质过氧化, 同时n-3和n-6系PUFAs在酸中毒状态下发挥的细胞毒性作用是由铁死亡引起的^[37]。以上结果提示, PUFAs/脂质过氧化/ROS也是诱导肿瘤细胞铁死亡的一条重要通路。

3 ROS在肿瘤治疗中的作用

3.1 ROS在放射治疗中的应用

核DNA是电离辐射的主要靶标, 通过电离引起DNA损伤(遗传毒性应激)。电离辐射通过刺激ROS的产生间接诱导DNA损伤, 这种损伤在一般

情况下与DNA双链断裂相关,这种方式可以直接而致命地杀伤肿瘤细胞^[38]。研究表明,电离辐射通过对DNA糖骨架的高能损伤来诱导双链DNA断裂,但也通过细胞中产生的自由基诱导双链DNA断裂^[38]。而进一步的研究结果显示,辐照的蛋白质能够氧化诱导增加树突状细胞疫苗中肿瘤裂解物/细胞的免疫原性^[39]。因此,为了使放射治疗靶向更加精准,放射增敏剂被广泛开发,并以提升ROS积累水平的方式被用作辅助治疗。例如,Chen等^[40]开发了一种Gd掺杂的二氧化钛纳米增敏剂,在X射线照射时纳米增敏剂触发ROS在线粒体中积累的“多米诺骨牌效应”,ROS的累积导致线粒体通透性转变,并最终诱导不可逆的细胞凋亡。然而,ROS在肿瘤放疗中的深层应用有待进一步开发,其作为肿瘤细胞中重要的损伤介质,若是能够在肿瘤细胞ROS的水平检测方面有所突破,也许将会成为临床评价肿瘤发展以及调整放疗剂量的重要参考依据。

3.2 ROS在化学治疗中的作用

传统的化疗药物如蒽环类药物和铂配位复合物,会产生极高水平的ROS。顺铂是一种经典的常规抗癌药物,被认为是诱导线粒体依赖性ROS反应的药物,可显著增强线粒体DNA损伤引起的细胞毒性作用^[41]。耳毒性为顺铂类药物常见的副作用之一,其作用机制为顺铂介导的NADPH氧化酶3活化和ROS的产生:ROS是促进信号转导与转录激活因子1活化的激活剂,其刺激炎症过程,激活的STAT1与活性p53的关联促进耳蜗细胞的凋亡^[42]。因此,这种由ROS水平升高导致的耳毒性,通常由激活内源性抗氧化系统的药物或抗氧化剂来预防或治疗,用以对抗可能发生的听力损伤。除副作用外,耐药性也成为限制和影响传统化学药物治疗疗效的重要因素,例如卡铂、奥沙利铂等传统肿瘤治疗药物可以诱导ROS的产生,进而增强肿瘤初期进展中的化疗效果^[43]。一些联合用药方式的出现能够给予化疗在肿瘤方面新的拓展,使其副作用和诱导耐药性得到明显改善。有研究表明,细胞内GSH的损失使癌细胞更容易受到氧化应激和化疗剂的影响,因此,降低癌细胞中的GSH水平已被证明可以成功增强顺铂的治疗效果,甚至逆转耐药性^[44]。此外,也有研究指出,NADPH氧

化酶、谷氨酸/胱氨酸抗转运蛋白xCT、硫氧还蛋白还原酶、核红细胞2相关因子2等甚至能够作为化合物调节细胞ROS水平,进而促进肿瘤多重耐药性癌细胞死亡,或使肿瘤多重耐药性癌细胞对某些化疗药物敏感^[45]。综上,靶向ROS调控有望提高患者化学治疗的疗效。

3.3 ROS和免疫治疗

ROS是免疫细胞作用过程中必不可少的一环。研究发现,使用抗程序性细胞死亡蛋白-1配体药物与光敏剂吡咯菁绿(在光动力治疗期间激活时产生ROS)对肿瘤进行组合治疗,不仅有效增加了CD8⁺ T细胞的肿瘤浸润、损害了原发性和转移性肿瘤生长^[46],还促进了ROS介导的肿瘤微环境中嗜中性粒细胞的细胞毒性作用。然而,研究发现,NK细胞中L-犬尿氨酸诱导的细胞凋亡主要通过ROS介导的途径发生,此举促进了NK细胞的凋亡,而在非酒精性脂肪性肝病中,ROS逆转了非酒精性脂肪性肝病导致的肝CD4⁺ T淋巴细胞减少的状况,延迟了肝细胞癌的发生^[47]。以上结果表明,内源性ROS在肿瘤相关免疫细胞中可发挥重要作用。

3.4 ROS和纳米技术治疗

近年来,纳米技术因其独特的优势被广泛地应用于肿瘤防治中,其中包括通过多种方式靶向调控细胞ROS水平实现治疗肿瘤的效果。

3.4.1 靶向ROS识别技术实现肿瘤治疗

由于肿瘤细胞会产生大量ROS,可利用纳米抗肿瘤药物的特异性识别功能提高治疗效果。2020年,Li等^[48]开发了一种兼具自靶向激活和ROS循环放大功能的pH/ROS级联响应无载体纳米前药,该药物可响应肿瘤细胞内源性ROS按需释放维生素E琥珀酸酯,并作用于线粒体呼吸链复合物2产生外源性ROS,通过正反馈循环加速纳米前药的解体,使药物可以在肿瘤部位释放。Xiang等^[49]设计了一种新型的酶激活聚合物前药纳米组装系统,它可以识别肿瘤细胞产生的大量ROS,并选择性地药物释放于肿瘤细胞中,进而有效提高了治疗效果。

3.4.2 促进ROS水平提高肿瘤治疗效果

基于ROS具有抗肿瘤作用的特点,不少团队将纳米技术与ROS结合,上调肿瘤细胞ROS,提高

抗肿瘤的作用。Wang等^[50]构建了一种连续性细胞间递送的纳米系统,该系统可使肿瘤细胞特异性地产生ROS,提高肿瘤治疗效率。2020年,Zhang等^[51]提出了一类新型的载有酶的磁性纳米凝胶,它是一种可活化和程序控制的嗜中性粒细胞模拟物,可控制细胞内单线态氧上调,从而进行癌症治疗。2021年,Xu等^[52]设计了一种ROS激活的自增强型超分子纳米前药,利用肉桂醛作为外源性ROS诱导与ROS响应型递药系统相结合,通过正反馈级联放大策略,实现显著增敏的ROS响应能力和增效减毒的肿瘤特异性治疗。无独有偶,2022年,Liu等^[53]设计了无需外部能量刺激即可特异性地在肿瘤部位通过级联反应生成大量ROS的“纳米炸弹”,它可以有效激活机体的抗肿瘤效应,抑制肿瘤转移与复发。

3.4.3 辅助肿瘤基因治疗

纳米技术与ROS的结合,还具有辅助肿瘤基因治疗的效果。有研究发现,小干扰RNA纳米药物进入肿瘤细胞后,肿瘤微环境中高浓度的ROS可以使小干扰RNA得以有效释放^[54]。此外,纳米颗粒还能通过ROS响应药物释放行为和增强的光动力疗法效率。作为一种新型的癌症治疗剂,纳米颗粒正在协同化学光动力开展治疗癌症的研究^[55]。综上所述,纳米技术可通过对ROS的调控达到治疗肿瘤的效果。

4 ROS在肿瘤诊断中的作用

4.1 ROS在近红外荧光技术诊断癌细胞或癌组织中的应用

早期的肿瘤诊断对于肿瘤的有效治疗和预后往往至关重要。然而,早期肿瘤诊断的敏感性和准确度却一直是个困扰。过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)作为ROS中的重要成员,在一定浓度范围内可通过调控细胞增殖相关基因的表达诱导细胞癌变,故通常情况下 H_2O_2 在癌细胞中的总体水平比正常细胞高,因此可通过检测 H_2O_2 水平的变化来辅助诊断癌细胞或癌组织^[56]。近红外成像技术(near infrared, NIR)因具有实时、动态、高灵敏度的特性和较强的组织穿透能力,在癌症早期诊断和高灵敏度肿瘤手术中发挥了巨大作用^[57]。Li等^[58]研究证实了一种作用于二氰亚甲基-

4H-吡喃荧光团的、针对 H_2O_2 的双光子激发近红外荧光开启探针TPNR- H_2O_2 ,可用于溶液的检测,这种针对ROS荧光的探针具有检测荧光强(近红外荧光增强13.2倍)、响应速度快(40 min内完成)、高灵敏度(DL72.48 nm)和较低的细胞自荧光干扰等特点,故可长时间成像细胞内的 H_2O_2 ,加强了对 H_2O_2 水平的检测,从而提高了肿瘤细胞的诊断效率。2021年,Liu等^[4]采用 β -LAP结合硅罗丹明的近红外荧光ROS探针PSIR3,实现了利用诱导荧光区分肿瘤组织和正常组织或炎症组织的目标。此外,一种作用在碳纳米点进行化学发光的NIR在体内检测 H_2O_2 方面具有高信噪比和低扰动的特性,故利用近红外光与过草酸的纳米集成可以对小鼠腹膜炎症细胞中的 H_2O_2 清晰成像,为炎症细胞和肿瘤细胞的诊断提供线索^[59]。

4.2 ROS反应性人工酶与笼状荧光团结合区分癌细胞

人工酶因其中原位交联形成组装结构,可触发前荧光团的酯键断裂,进而激活癌细胞内打开的荧光进行选择性诊断。通常情况下,肿瘤微环境中的ROS浓度较高,因此,可以利用人工酶通过细胞内ROS介导的硫醇基团氧化在细胞内形成大的聚集体,根据ROS水平的差异诊断并区分癌细胞。2022年,Di等^[60]据此设计了一种针对细胞内ROS作出反应的人工酶。综上所述,ROS反应性人工酶与笼状荧光团结合来区分癌细胞具有肿瘤诊断价值。

5 讨论

近年来,ROS在临床肿瘤治疗中发挥的作用越来越引起人们的关注,普遍认为ROS能通过诱导肿瘤细胞发生自噬、凋亡、焦亡和铁死亡等形式来抑制肿瘤细胞生长增殖。此外,靶向ROS进行肿瘤治疗可联合放射治疗、化学治疗、免疫治疗以及纳米技术等提高疗效,特别是在ROS联合放疗过程中,可通过X射线照射时纳米增敏剂触发ROS在线粒体中的积累形成“多米诺骨牌效应”,进而诱发肿瘤细胞发生不可逆的凋亡。同时,ROS联合近红外荧光技术在诊断癌细胞或癌组织中不仅有效提高了肿瘤临床的诊断能力,更展现了其在肿瘤诊断中的应用价值,具有广泛的应用前景。然而,ROS在肿瘤放疗中的深层应用尚需进一步开

发, 以实现肿瘤细胞ROS水平检测的新突破, 这可为肿瘤治疗的临床评价以及肿瘤诊断提供重要的参考依据。值得一提的是, 虽然有研究认为相互作用的ROS和Ca²⁺升高与肿瘤细胞凋亡密切相关, 但两者之间的具体指向关系尚不明确, 值得后续进一步深入探讨。此外, ROS的抗肿瘤作用具有一定的浓度依赖性: 高浓度的ROS诱导肿瘤细胞死亡; 相反, 低浓度的ROS可能促进肿瘤细胞的生长^[8]。因此, 如何精准地控制ROS的治疗量是发挥其治疗肿瘤作用的关键, 如果能解决这个难题, ROS将会成为肿瘤治疗的新利器。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] Cheung EC, Vousden KH. The role of ROS in tumour development and progression. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(5): 280-297
- [3] Lundgren CAK, Sjöstrand D, Biner O, et al. Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(8): 788-793
- [4] Liu J, Liu M, Zhang H, et al. High-contrast fluorescence diagnosis of cancer cells/tissues based on β -lapachone-triggered ROS amplification specific in cancer cells. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(23): 12992-12998
- [5] Moloney JN, Cotter TG. ROS signalling in the biology of cancer. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80: 50-64
- [6] Li YR, Trush M. Defining ROS in biology and medicine. *ROS*, 2016, 1(1): 9-21
- [7] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363-383
- [8] Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton WW, et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(19): 8788-8793
- [9] Nieborowska-Skorska M, Kopinski PK, Ray R, et al. Rac2-MRC-cIII-generated ROS cause genomic instability in chronic myeloid leukemia stem cells and primitive progenitors. *Blood*, 2012, 119(18): 4253-4263
- [10] Nogueira V, Park Y, Chen CC, et al. Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis. *Cancer Cell*, 2008, 14(6): 458-470
- [11] Wang Y, Luo Q, He X, et al. Emodin Induces Apoptosis of colon cancer cells via induction of autophagy in a ROS-dependent manner. *Oncol Res*, 2018, 26(6): 889-899
- [12] Xie C, Zhou X, Liang C, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 266
- [13] Ma H, Guo R, Yu L, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of autophagy paradox and toxic aldehyde. *Eur Heart J*, 2011, 32(8): 1025-1038
- [14] He C, Wei Y, Sun K, et al. Beclin 2 functions in autophagy, degradation of G protein-coupled receptors, and metabolism. *Cell*, 2013, 154(5): 1085-1099
- [15] Haberzettl P, Hill BG. Oxidized lipids activate autophagy in a JNK-dependent manner by stimulating the endoplasmic reticulum stress response. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 56-64
- [16] He D, Ma Z, Xue K, et al. Juxtamembrane 2 mimic peptide competitively inhibits mitochondrial trafficking and activates ROS-mediated apoptosis pathway to exert anti-tumor effects. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 264
- [17] Tu Y, Zhou Y, Zhang D, et al. Light-induced reactive oxygen species (ROS) generator for tumor therapy through an ROS burst in mitochondria and AKT-inactivation-induced apoptosis. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(6): 5222-5230
- [18] Page S, Fischer C, Baumgartner B, et al. 4-Hydroxynonenal prevents NF- κ B activation and tumor necrosis factor expression by inhibiting I κ B phosphorylation and subsequent proteolysis. *J Biol Chem*, 1999, 274(17): 11611-11618
- [19] Bodur C, Kutuk O, Tezil T, et al. Inactivation of Bcl-2 through I κ B kinase (IKK)-dependent phosphorylation mediates apoptosis upon exposure to 4-hydroxynonenal (HNE). *J Cell Physiol*, 2012, 227(11): 3556-3565
- [20] Zhu S, Zhou J, Sun X, et al. ROS accumulation contributes to abamectin-induced apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway in TM3 Leydig cells. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(8): e22505
- [21] McElhanon KE, Bose C, Sharma R, et al. Gsta4 null mouse embryonic fibroblasts exhibit enhanced sensitivity to oxidants: role of 4-hydroxynonenal in oxidant toxicity. *Open J Apoptosis*, 2013, 02(1): 1-11
- [22] Huang M, Huang M, Li X, et al. Bisphenol A induces apoptosis through GPER-dependent activation of the ROS/Ca²⁺-ASK1-JNK pathway in human granulosa cell line KGN. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111429
- [23] Wang C, Liu C, Niu L, et al. Surfactin-induced apoptosis through ROS-ERS-Ca²⁺-ERK pathways in HepG2 cells.

- Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3): 1433-1439
- [24] Tan S, Sagara Y, Liu Y, et al. The regulation of reactive oxygen species production during programmed cell death. *J Cell Biol*, 1998, 141(6): 1423-1432
- [25] Zhou B, Zhang J, Liu X, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis. *Cell Res*, 2018, 28(12): 1171-1185
- [26] Teng JF, Mei QB, Zhou XG, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 193
- [27] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28(1): 137-161
- [28] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285
- [29] Li J, Cao F, Yin H, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88
- [30] Jelinek A, Heyder L, Daude M, et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis. *Free Radical Biol Med*, 2018, 117: 45-57
- [31] Chen D, Chu B, Yang X, et al. iPLA2 β -mediated lipid detoxification controls p53-driven ferroptosis independent of GPX4. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3644
- [32] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331
- [33] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003, 300(5624): 1439-1443
- [34] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893-1900
- [35] Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(9): 1426-1433
- [36] Lee JY, Kim WK, Bae KH, et al. Lipid metabolism and ferroptosis. *Biology (Basel)*, 2021, 10(3): 184
- [37] Dierge E, Debock E, Guilbaud C, et al. Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1701-1715.e5
- [38] Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, et al. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084
- [39] Vandenberk L, Garg AD, Verschuere T, et al. Irradiation of necrotic cancer cells, employed for pulsing dendritic cells (DCs), potentiates DC vaccine-induced antitumor immunity against high-grade glioma. *OncoImmunology*, 2016, 5(2): e1083669
- [40] Chen Y, Li N, Wang J, et al. Enhancement of mitochondrial ROS accumulation and radiotherapeutic efficacy using a Gd-doped titania nanosensitizer. *Theranostics*, 2019, 9(1): 167-178
- [41] Marullo R, Werner E, Degtyareva N, et al. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial redox status and bioenergetic functions. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81162
- [42] Sheth S, Mukherjee D, Rybak LP, et al. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 338
- [43] de Sa Junior PL, Camara DAD, Porcacchia AS, et al. The roles of ROS in cancer heterogeneity and therapy. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2467940
- [44] Niu B, Liao K, Zhou Y, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy. *Biomaterials*, 2021, 277: 121110
- [45] Cui Q, Wang JQ, Assaraf YG, et al. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer. *Drug Resist Updat*, 2018, 41: 1-25
- [46] Wang D, Wang T, Yu H, et al. Engineering nanoparticles to locally activate T cells in the tumor microenvironment. *Sci Immunol*, 2019, 4(37): eaau6584
- [47] Song H, Park H, Kim YS, et al. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(8): 932-938
- [48] Li Y, Lin J, Wang P, et al. Tumor microenvironment cascade-responsive nanodrug with self-targeting activation and ROS regeneration for synergistic oxidation-chemotherapy. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1): 182
- [49] Xiang J, Liu J, Liu X, et al. Enzymatic drug release cascade from polymeric prodrug nanoassemblies enables targeted chemotherapy. *J Control Release*, 2022, 348: 444-455
- [50] Wang B, Zhang H, An J, et al. Sequential intercellular delivery nanosystem for enhancing ROS-induced anti-tumor therapy. *Nano Lett*, 2019, 19(6): 3505-3518
- [51] Zhang Q, Wu J, Wang J, et al. A neutrophil-inspired supramolecular nanogel for magnetocaloric-enzymatic tandem therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(9): 3732-3738
- [52] Xu X, Zeng Z, Ding X, et al. Reactive oxygen species-activatable self-amplifying Watson-Crick base pairing-inspired supramolecular nanoprodug for tumor-specific therapy. *Biomaterials*, 2021, 277: 121128
- [53] Liu Y, Wang Y, Song S, et al. Cascade-responsive

- nanobomb with domino effect for anti-tumor synergistic therapies. [Natl Sci Rev](#), 2021, 9(3): nwab139
- [54] Zheng M, Liu Y, Wang Y, et al. ROS-responsive polymeric siRNA nanomedicine stabilized by triple interactions for the robust glioblastoma combinational RNAi therapy. [Adv Mater](#), 2019, 31(37): 1903277
- [55] Hao Y, Chen Y, He X, et al. Polymeric nanoparticles with ROS-responsive prodrug and platinum nanozyme for enhanced chemophotodynamic therapy of colon cancer. [Adv Sci \(Weinh\)](#), 2020, 7(20): 2001853
- [56] Okamoto M, Kawai K, Reznikoff CA, et al. Transformation *in vitro* of a nontumorigenic rat urothelial cell line by hydrogen peroxide. [Cancer Res](#), 1996, 56(20): 4649-4653
- [57] Hu Z, Fang C, Li B, et al. First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the visible and near-infrared-I/II windows. [Nat Biomed Eng](#), 2020, 4(3): 259-271
- [58] Li H, Yao Q, Fan J, et al. A two-photon NIR-to-NIR fluorescent probe for imaging hydrogen peroxide in living cells. [Biosens Bioelectron](#), 2017, 94: 536-543
- [59] Shen CL, Lou Q, Zang JH, et al. Near-infrared chemiluminescent carbon nanodots and their application in reactive oxygen species bioimaging. [Adv Sci \(Weinh\)](#), 2020, 7(8): 1903525
- [60] Di Y, Zhang E, Yang Z, et al. Selective fluorescence imaging of cancer cells based on ros-triggered intracellular cross-linking of artificial enzyme. [Angew Chem Int Ed Engl](#), 2022, 61(14): e202116457