

System Xc⁻在肿瘤中的调控研究进展

陈意¹, 温海滨², 谭宁³, 魏兵^{1*}

(¹桂林医学院临床医学院, 桂林 541001; ²广西壮族自治区江滨医院肾脏内科, 南宁 530021;

³桂林医学院基础医学院, 桂林 541199)

摘要: 铁死亡是一种新的调节性细胞死亡形式, 这个过程由铁依赖的活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累引起。细胞内的ROS主要受还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)调控。GSH是细胞内主要的抗氧化剂, 是由system Xc⁻从细胞外摄入胱氨酸, 再经过一系列反应合成的。System Xc⁻是细胞膜上的一种胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白, 在调控细胞铁死亡过程中发挥关键作用。已有的研究证实, system Xc⁻在多种类型的肿瘤中呈异常高表达, 并与肿瘤的生长、侵袭、转移和耐药性等方面密切相关。本文将介绍system Xc⁻在铁死亡中的作用, 重点阐述system Xc⁻在肿瘤细胞中的表达以及形成调控机制, 以期能为肿瘤治疗提供新的思路。

关键词: 铁死亡; 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体; 活性氧; 还原型谷胱甘肽

Research progress on the system Xc⁻ regulation in tumor

CHEN Yi¹, WEN Haibin², TAN Ning³, WEI Bing^{1*}

(¹Clinical Medicine College, Guilin Medical University, Guilin 541001, China; ²Department of Nephrology, the Jiang Bin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; ³Basic Medicine College, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract: Ferroptosis is a new form of regulatory cell death, which is induced by iron-dependent accumulation of reactive oxygen species (ROS). Intracellular ROS is mainly regulated by reduced glutathione (GSH). GSH is the predominant antioxidant inside the cell, its synthesis is mediated by the extracellular cystine, which is uptaken into cells by system Xc⁻. Then the cystine converts into cysteine, and generates GSH through a series of reactions. System Xc⁻ is a cystine/glutamate antiporter on the cell membrane, which plays a critical role in regulating ferroptosis. Many studies have confirmed that system Xc⁻ is abnormally highly expressed in a variety of cancers, which is closely related to growth, invasion, metastasis and drug resistance of tumor cells. This review will introduce the role of system Xc⁻ in ferroptosis, focusing on the regulation mechanism of expression and formation of system Xc⁻ in tumor cells in order to provide new ideas for cancer treatment.

Key Words: ferroptosis; system Xc⁻; reactive oxygen species; reduced glutathione

2003年, Dolma等^[1]发现了一种新的小分子化 合物——Erastin, 其能诱导RAS癌基因突变的肿瘤

收稿日期: 2022-03-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160699); 广西自然科学基金项目(2020JJA140128); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20201164)

第一作者: E-mail: 1071882640@qq.com

*通信作者: E-mail: conquer2012@163.com

细胞发生迅速且不可逆的、非凋亡性的细胞死亡；一种新的细胞死亡方式开始呈现在人们面前。2008年，Yang等^[2]发现了新的化合物——RSL3，能够与Erastin相同的作用诱导细胞死亡，并且还发现铁螯合剂和抗氧化剂维生素E能够抑制这种细胞死亡模式，说明铁和活性氧(reactive oxygen species, ROS)参与了该细胞死亡过程。2012年，Dixon等^[3]在研究Erastin致死RAS癌基因突变的肿瘤细胞的机制时，根据其特征，正式将这种细胞死亡方式命名为铁死亡。

细胞铁死亡具有自己独特的形态学、基因学、生物化学特征，其形态学特征主要表现为线粒体外膜破裂、膜密度增加、线粒体嵴减少或消失；基因学特征主要表现为一些特征基因的表达水平发生变化，如谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)表达下调，转铁蛋白受体1、核受体共激活因子4、酰基辅酶A合成酶长链4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)表达上调；生化特征主要表现为：(1)积累了大量铁和ROS；(2)胱氨酸摄取减少、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)减少等。铁死亡可以通过两条主要途径启动：外源性或转运蛋白依赖途径，以及内源性或酶调节途径。外源性途径是通过抑制细胞膜转运蛋白，如胱氨酸/谷氨酸转运蛋白(system Xc⁻)或激活铁转运蛋白、转铁蛋白和乳转铁蛋白启动的；内源性途径是通过阻断细胞内GPX4等抗氧化酶激活的^[4]。

目前的研究发现，细胞内GSH的生成与胱氨酸/谷氨酸逆向转运体功能状态密切相关^[5]，提示system Xc⁻在细胞发生铁死亡过程中具有最关键的限速作用。本文将对system Xc⁻在肿瘤细胞中的表达调控，以及目前肿瘤治疗中靶向system Xc⁻的药物作一综述，以期肿瘤治疗提供新的思路。

1 铁死亡的调控机制

铁死亡是一种ROS依赖性细胞死亡方式，细胞内铁过载和脂质过氧化是导致铁死亡的两个关键生化事件。细胞内铁离子介导的芬顿反应生成

ROS，氧化膜上的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)形成脂质过氧化物；当细胞的抗氧化能力降低，不能够及时清除脂质ROS时，ROS生成与降解的稳态失调，细胞就会发生铁死亡。因此，铁死亡主要受铁代谢途径、脂质代谢途径、system Xc⁻-GSH-GPX4途径三个方面的调控。

1.1 铁代谢调控途径

铁是细胞内脂质过氧化物积累和执行铁死亡必需的条件之一。因此，铁的摄入、排出、储存和利用过程都会影响铁死亡的发生发展。外周循环中的Fe³⁺与转铁蛋白结合形成复合物后与细胞膜上的转铁蛋白受体1结合，进入细胞内的核内体，随后被金属还原酶还原为Fe²⁺。在二价金属离子转运蛋白1的介导下，Fe²⁺从核内体释放到细胞质。一部分Fe²⁺储存于不稳定铁池，过多的Fe²⁺则存储在铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)组成的铁蛋白中，未结合部分由铁转运蛋白排出胞外，参与体内铁再循环。过量的游离铁可以通过芬顿反应产生ROS，触发细胞铁死亡。铁反应元件结合蛋白2(iron response element binding protein 2, IREB2)是调控铁代谢的主要转录因子。沉默IREB2基因可显著增加FTL和FTH1的表达，减少细胞内的Fe²⁺含量，从而抑制Erastin诱导的铁死亡发生^[6]。细胞自噬也能通过影响铁代谢调控铁死亡，例如铁蛋白自噬通过降解铁蛋白释放游离铁，从而增加不稳定铁池的水平，促进细胞发生铁死亡^[7]。

1.2 脂质代谢调控途径

细胞膜或细胞器膜上的PUFAs含有碳碳双键，易受到脂质过氧化的影响，是执行铁死亡所必需的另一个条件^[8]。因此，PUFAs在细胞内的含量和位置决定了铁死亡发生的剧烈程度。PUFAs随后在ACSL4和溶血卵磷脂酰基转移酶3的作用下被酯化为磷脂，再经过ROS氧化生成脂质过氧化物。脂质组学研究发现，含有花生四烯酸或其延伸产物肾上腺酸的磷脂酰乙醇胺是被氧化并驱使细胞铁死亡的核心磷脂成分^[9]。在Fe²⁺存在的情况下，脂质过氧化物与Fe²⁺形成有毒性的脂质过氧化自由基，造成细胞膜损伤，诱导细胞发生铁死亡。

1.3 System Xc⁻-GSH-GPX4途径

System Xc⁻是位于细胞膜上的一种不依赖

Na⁺的胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白, 它由SLC7A11和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)组成。SLC7A11与system Xc⁻的转运活性有关, 能够特异性地转运胱氨酸和谷氨酸, SLC3A2主要作为伴侣蛋白发挥作用^[5]。System Xc⁻排出胞内一分子谷氨酸的同时摄入一分子胱氨酸。在细胞内, 胱氨酸被迅速还原为半胱氨酸, 接着半胱氨酸与谷氨酸、甘氨酸通过一系列化学级联反应合成GSH。GSH是GPX4的必要辅助因子, 两者协同发挥抗氧化作用, 将细胞内的毒性脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇, 保护细胞免受氧化损伤^[10]。当system Xc⁻被抑制时, 细胞内GSH合成减少, GPX4活性随之降低, 细胞氧化还原稳态进而被破坏, 促使脂质过氧化物蓄积, 诱发细胞铁死亡^[11]。

2 肿瘤细胞中system Xc⁻的形成调控

为了保证在维持肿瘤细胞氧化还原稳态的过程中发挥正常的功能, system Xc⁻的表达和活性受多种机制的严格调控, 包括转录调控、转录后调控、翻译后修饰及复合体形成调控。本文将讨论这些不同的调控机制如何调节system Xc⁻在肿瘤细胞中的形成。

2.1 System Xc⁻的正向转录调控

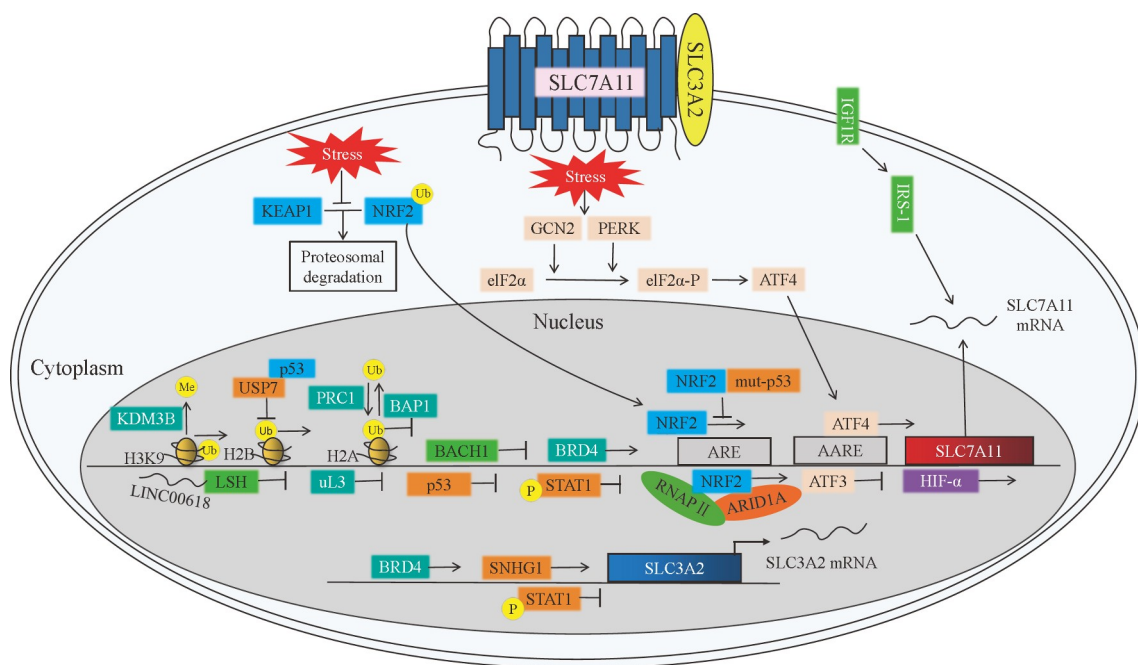
System Xc⁻的功能主要依赖于SLC7A11, 所以SLC7A11的转录调控是system Xc⁻活性重要的决定因素之一。氨基酸剥夺、亲电试剂、氧化应激^[12,13]等应激条件可以诱导SLC7A11表达, 恢复细胞内部的氧化还原稳态, 使细胞得以继续增殖^[5], 而转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF4)、NRF2是介导应激条件诱导SLC7A11转录的两种主要转录因子(图1)。

ATF4是转录激活因子/环腺苷酸反应元件结合蛋白(activating transcription factor/cyclic AMP response element binding protein, ATF/CREB)家族的一员。在应激条件下, 如氨基酸剥夺时, ATF4和SLC7A11基因启动子区域的氨基酸反应元件(amino acid response elements, AAREs)相结合, 促进SLC7A11转录^[12]。ATF4的翻译依赖ATF4 mRNA的5'端的两个短上游开放阅读框(upstream open

reading frames, uORFs)。在非应激条件下, 核糖体翻译5'端的uORF1, 然后再沿着ATF4 mRNA翻译下游的uORF2。uORF2与ATF4 mRNA的起始密码子重叠, 因此ATF4 mRNA的翻译受到抑制^[14]。在应激条件下, 如氨基酸剥夺时, 真核起始因子2α(eukaryotic initiation factor 2α, eIF2α)中的一种上游激酶——一般性调控阻遏蛋白激酶2(general control non-derepressible 2, GCN2)被激活^[15], 使eIF2α磷酸化, 抑制ATF4 uORF的mRNA翻译, ATF4 mRNA表达增加。因此, 氨基酸剥夺是通过GCN2-eIF2α-ATF4通路对SLC7A11进行转录调控的(图1)。在乳腺癌中, 紫杉醇治疗后, 诱导细胞产生综合应激反应并且促进PKR样内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)和GCN2磷酸化eIF2α, 进而促进ATF4介导的SLC7A11转录^[16](图1)。

NRF2是另一种促进SLC7A11转录的转录因子, 介导细胞在氧化应激条件下的抗氧化反应。非氧化应激条件下, E3泛素连接酶复合物cullin 3的底物衔接蛋白——Kelch-ECH相关蛋白1(Kelch ECH-associated protein 1, KEAP1)与NRF2结合, 使NRF2泛素化, 然后被蛋白酶体迅速降解^[17]。氧化应激条件下(如亲电试剂和ROS), KEAP1的半胱氨酸残基被氧化, 于是KEAP1构象发生改变, 阻碍了与NRF2的结合, 使NRF2不被降解。NRF2进入细胞核内, 与SLC7A11基因启动子区域的抗氧化反应元件(antioxidant response elements, AREs)结合, 促进SLC7A11转录^[17](图1)。

此外, 还有多种因子也参与了system Xc⁻的正向转录调控(图1)。AT丰富结合域1A(AT-rich interactive-domain 1A, ARID1A)是一种在多种癌症类型中经常发生突变的基因, 编码SWI/SNF染色质重塑复合物的一个亚单位, ARID1A通过促进SWI/SNF染色质重塑复合物向SLC7A11的转录起始位点募集, 并通过结合NRF2和RNA聚合酶II启动SLC7A11转录^[18]。缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)是一种主要调控细胞对低氧反应的转录因子。在化疗后的三阴性乳腺癌细胞中, HIF-1α直接与SLC7A11的第三内含子结合, 增加SLC7A11的mRNA水平^[19]。在雌激素受体

图1 System Xc⁻的转录调控

阳性的乳腺癌细胞中, I 型胰岛素样生长因子受体(type I insulin-like growth factor receptor, IGF-IR)通过下游的胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)介导*SLC7A11* mRNA的增加, 维持细胞氧化还原状态, 促进癌细胞增殖^[20]。Sui等^[21]发现, 溴结构域和超末端结构家族蛋白——溴结构域蛋白质4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)在多种类型的肿瘤中表达上调, *SLC7A11*和*SLC3A2*等与铁死亡相关的基因的转录也随之增加, 这与癌症患者的预后不良密切相关。LncRNA SNHG1通过和*SLC3A2*启动子结合, 促进*SLC3A2*转录, 导致肝癌细胞对索拉非尼产生耐药性^[22]。KDM3B是组蛋白H3赖氨酸9(lysine 9 on histone 3, H3K9)的去甲基化酶, 可以通过降低H3K9甲基化水平并上调SLC7A11的表达, 增强对Erastin诱导的铁死亡的抗性^[23]。

2.2 System Xc⁻的负向转录调控

*p53*基因是一种常见的抑癌基因, 主要通过诱导凋亡、衰老和细胞周期阻滞等方式抑制肿瘤生长。研究发现, *p53*蛋白可以通过抑制SLC7A11转录, 阻碍肿瘤细胞对胱氨酸的摄取, 促进细胞发生铁死亡^[24](图1)。另外, 突变型*p53*蛋白通过与

NRF2相互作用, 抑制NRF2的活性, 从而抑制SLC7A11转录, 使肿瘤细胞更容易遭受氧化损伤^[25](图1)。

在*p53*突变型多重耐药肺癌细胞中, 核糖体蛋白uL3的表达下调, uL3与*SLC7A11*基因启动子的结合减少, 从而削弱uL3对*SLC7A11*基因启动子的抑制作用, 促进SLC7A11转录, 维持细胞的氧化还原稳态^[26](图1)。因此, 通过恢复uL3蛋白的水平, SLC7A11的转录受到抑制, 细胞内ROS水平增加, 药物就能对已经产生耐药性的肿瘤细胞再次起作用。

转录激活因子3(activating transcription factor 3, ATF3)是ATF/CREB家族中的另一个成员。与ATF4的作用相反, 非应激条件下, ATF3以同源二聚体的形式与*SLC7A11*启动子位点BS-1、BS-2结合来抑制启动子的活性, 下调SLC7A11的表达水平, 影响system Xc⁻的活性, 最终促进Erastin诱导的铁死亡发生^[27](图1)。

BTB-CNC异体同源体1(BTB and CNC homology 1, BACH1)是一种主要调控氧化应激、血红素和铁代谢等过程的转录因子, 可以与*SLC7A11*基因的调控区结合, 抑制其转录, 促进细胞发生铁死亡^[28]。有研究发现, 靶向肿瘤铁死亡

相关代谢的基因可以提高肿瘤免疫疗法的治疗效果^[29]。CD8⁺ T细胞释放出来的 γ 干扰素与细胞表面特异性受体结合后可以磷酸化激活Janus激酶,从而招募并磷酸化信号转导与转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1),使其以二聚体的形式进入细胞核内与*SLC7A11*和*SLC3A2*基因结合,抑制两者的转录,促进细胞内ROS的积累和铁死亡的发生(图1)。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类含有200个核苷酸以上的非编码RNA,它具有多种生物学功能,如调控肿瘤的发生与发展。LncRNA LINC00618被认为是白血病肿瘤发生中的潜在肿瘤抑制因子,其机制是招募淋巴特异性解旋酶(lymphoid-specific helicase, LSH)到*SLC7A11*的启动子区域,抑制SLC7A11转录,诱发细胞铁死亡^[30](图1)。

组蛋白泛素化是表观遗传学在system Xc⁻负向转录调控中的一种重要形式(图1)。BRCA1相关蛋白1(BRCA1-associated protein 1, BAP1)是泛素C端水解酶亚家族的一员,其主要功能是对泛素化组蛋白H2A(histone 2A ubiquitination, H2Aub)的第119位赖氨酸进行去泛素化。研究发现,BAP1通常作用于*SLC7A11*启动子上的H2Aub来抑制SLC7A11的转录,增强细胞对铁死亡的敏感性^[31]。然而,进一步研究发现,另一种泛素连接酶——多梳抑制复合物1(polycomb repressive complex 1, PRC1)通过促进*SLC7A11*启动子上的组蛋白H2A第119位赖氨酸泛素化,以抑制SLC7A11的转录^[32]。这表明BAP1和PRC1通过动态调节*SLC7A11*启动子上的组蛋白H2A泛素化水平,协同抑制SLC7A11的表达。泛素特异性蛋白酶7(ubiquitin specific peptidase 7, USP7)是一种泛素化组蛋白H2B(histone 2B ubiquitination, H2Bub)的去泛素化酶。p53通过和USP7相互作用及促进USP7核易位,减少H2Bub的蛋白质水平,进而抑制SLC7A11转录^[33]。

2.3 System Xc⁻的转录后调控

转录后调控是指mRNA在转录之后进行的一系列修饰和加工,包括mRNA前体的剪接和加工、

mRNA由细胞核进入细胞质的过程及定位、mRNA的稳定性及降解等多个方面。

无义介导的mRNA降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)最早是由Losson等^[34]在酵母中发现的,它是真核生物中常见的mRNA质量监控机制之一。NMD除了能识别并降解含有提前终止密码子的mRNA以外,还可以选择性地降解非突变的mRNA,如蛋白质产物能在应激反应中起作用的mRNA。研究证实,各种细胞应激通过磷酸化eIF2 α 抑制NMD^[35]。NMD受到抑制后,直接导致*SLC7A11* mRNA的稳定性上调,也可以抑制NMD介导的*ATF4* mRNA降解,间接促进SLC7A11表达,使细胞在应激条件下存活^[36](图2)。

MicroRNA(miRNA)是一类含有20~25个核苷酸的非编码RNA,与Argonaute(AGO)蛋白相互作用,形成RNA诱导沉默复合体,通过序列互补原则,引导AGO蛋白到达mRNAs的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)的靶点,直接抑制mRNA的翻译或增加降解^[37]。研究发现,miRNA-26b可以通过靶向SLC7A11 3'-UTR中的位点CS1和CS2,抑制SLC7A11表达^[38]。在膀胱癌细胞中,miRNA-27a表达下调,SLC7A11表达随之增加,细胞内GSH水平升高,化疗药物诱导的DNA加合物形成减少,导致膀胱癌细胞产生耐药性^[39]。MiRNA-382-5p通过抑制SLC7A11表达,介导利多卡因在乳腺癌和卵巢癌细胞中诱发的铁死亡^[40]。MiRNA-375可以通过直接下调SLC7A11的表达,抑制口腔鳞癌细胞的增殖和侵袭^[41](图2)。

CircRNA含有大量能与miRNA特异性结合的miRNA应答元件,发挥竞争性内源RNA的作用,与靶miRNA结合,即具有miRNA海绵作用,通过吸附并抑制miRNA的功能,间接上调miRNA下游靶基因的表达水平^[42]。如circEPSTI1通过与miR-375、miR-409-3p、miR-515-5p结合,上调SLC7A11的表达,促进宫颈癌的发展^[43];喉癌中的circ_0120175通过与miR-330-3p结合而增强SLC7A11的表达,促进肿瘤的发展^[44](图2)。

蛋白质对mRNA也有直接调控作用。异黏蛋白(metadherin, MTDH)是一种单程跨膜蛋白,主要表达于内质网和核周间隙,在多种类型的肿瘤中呈高表达,参与肿瘤的增殖、凋亡逃避和治疗

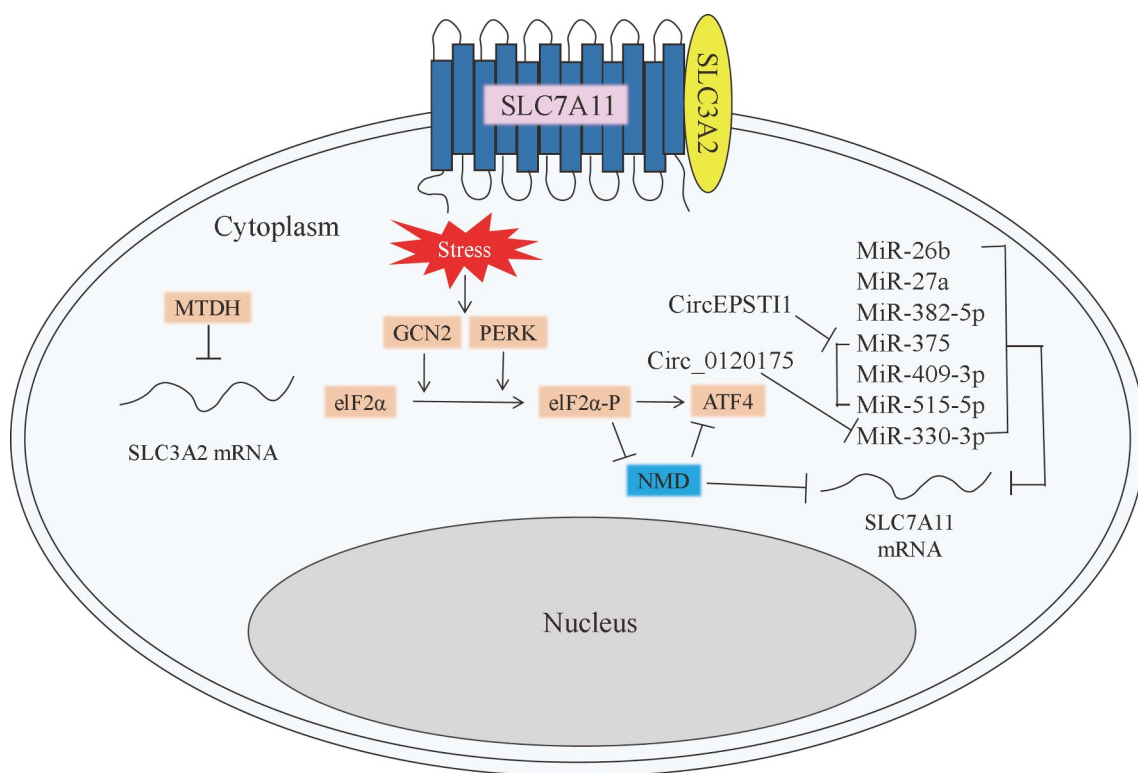


图2 System Xc 的转录后调控

抵抗^[45]。研究发现, MTDH能够通过SLC3A2 mRNA跨膜结构域的下游部分相互作用, 抑制其翻译, 增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性^[46](图2)。

2.4 System Xc 的翻译后修饰调控

翻译后修饰是指翻译中或者翻译后在蛋白质的特定氨基酸上添加或删减修饰官能团, 从而改变蛋白质性质的过程。System Xc 的翻译后修饰主要包括磷酸化、泛素化等。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2(mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过磷酸化各种下游靶点, 将生长因子信号与细胞增殖和存活等过程整合起来^[47]。Gu等^[48]发现, mTORC2通过与SLC7A11相互结合, 磷酸化SLC7A11位于细胞质区域N端的丝氨酸26以响应生长因子刺激, 抑制SLC7A11的活性(图3)。

研究发现, 膜相关RING-CH(membrane-associated RING-CH, MARCH)泛素连接酶通过介导SLC3A2泛素化相关的蛋白酶体降解, 减少活化的CD8⁺ T细胞表达SLC3A2, 进而限制CD8⁺ T细胞的增殖和克隆^[49]。因此, 有望通过靶向SLC3A2对

血液系统的恶性肿瘤进展进行干预。蛋白酪氨酸磷酸酶受体J(protein tyrosine phosphatase receptor type J, PTPRJ)也是通过泛素化蛋白酶体途径降解SLC3A2, 进而抑制肺癌细胞的增殖^[50](图3)。相反, 卵巢肿瘤样蛋白酶B1(ovarian tumor domain-containing protease, OTUB1)通过抑制SLC7A11的泛素化水平, 增加SLC7A11的表达及稳定性, 减少肿瘤细胞铁死亡的发生^[51](图3)。

2.5 System Xc 复合体形成调控

SLC7A11是N端和C端都位于胞浆的12次跨膜蛋白, 而SLC3A2是N端位于胞浆、C端位于胞外的单次跨膜蛋白^[5], 2个亚基通过二硫键连接。研究发现, 当SLC3A2的基因发生断裂时, SLC7A11的表达水平显著降低^[52], 表明SLC3A2能够维持SLC7A11蛋白的稳定性, 只有SLC7A11和SLC3A2结合起来形成稳定的复合体, 才能使system Xc 正常发挥功能。

CD44是一种 I 型跨膜蛋白, 作为细胞黏附分子和透明质酸受体发挥作用。根据外显子表达方式的不同, CD44蛋白分为CD44标准体(CD44 standard, CD44s)和CD44变异体(CD44 variant,

CD44v)两类。先前的研究发现, CD44v能够与SLC7A11相互结合, 提高SLC7A11在细胞膜上的稳定性, 促进胃肠道癌细胞增殖^[53]。此外, CD44s可以增强OTUB1-SLC7A11的相互结合, 即CD44s

与SLC7A11的C端结构域, OTUB1与SLC7A11的N端结构域相互结合, 形成三聚体复合物, 进而显著提高SLC7A11的稳定性^[51](图4)。另外, 在三阴性乳腺癌细胞中, 黏蛋白1 C末端亚单位(mucin 1

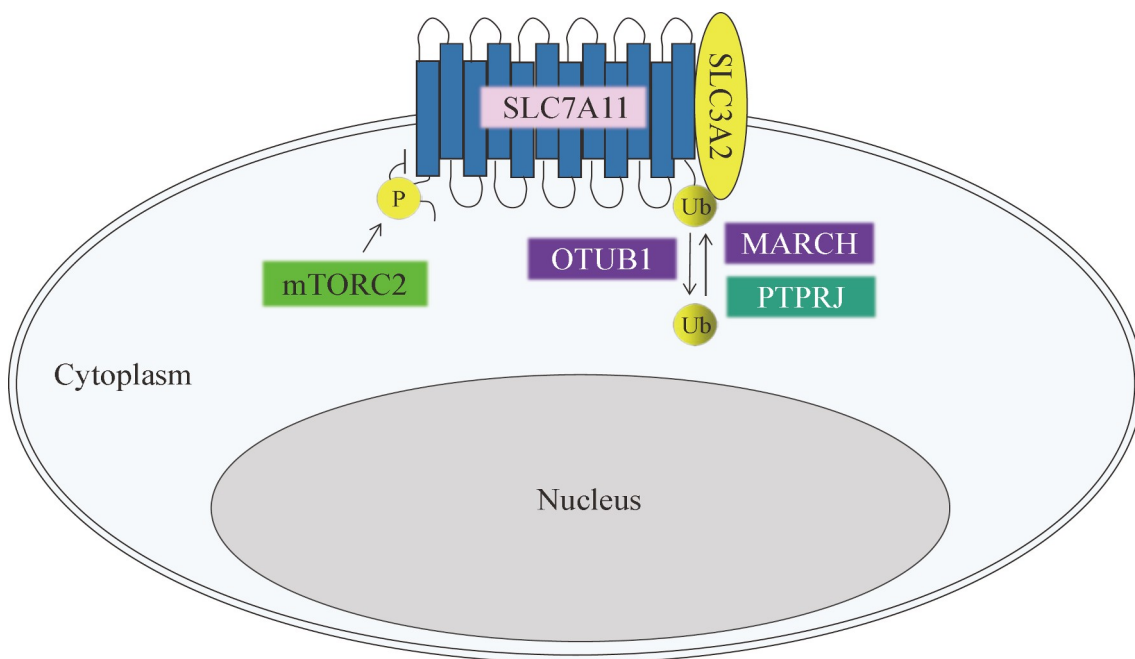


图3 System Xc⁻的翻译后修饰

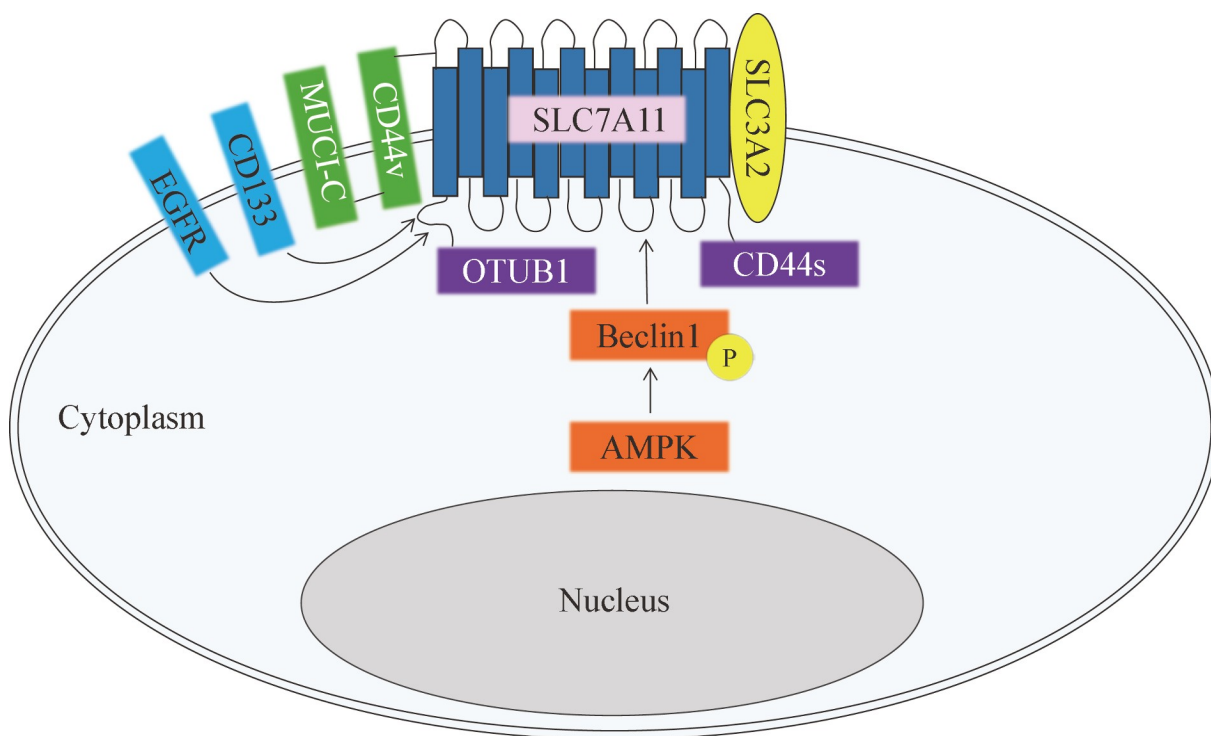


图4 System Xc⁻复合体形成调控

C-terminal subunit, MUC1-C)在胞内与CD44v相互结合, CD44v在胞外与SLC7A11相互结合, 即通过形成另一种复合物MUC1-C-CD44v-SLC7A11, 增加SLC7A11的稳定性^[54](图4)。因此, CD44s-SLC7A11-OTUB1或MUC1-C-CD44v-SLC7A11复合物均可有效降低铁死亡的敏感性, 促进肿瘤细胞生长。

研究发现, Bcl-2同源结构域蛋白(Bcl-2 homologous domain protein, Beclin1)通过结合SLC7A11, 直接阻断system Xc⁻活性, 从而促进铁死亡^[55]。机制上, AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)活化后, AMPK介导Beclin1在Ser90/93/96位点的磷酸化, 磷酸化的Beclin1可以与SLC7A11直接结合形成Beclin1-SLC7A11复合物, 阻碍SLC7A11与SLC3A2结合形成system Xc⁻, 诱导细胞铁死亡(图4)。此外, 在表达表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的胶质瘤细胞中, EGFR胞内结构域和SLC7A11的12个跨膜结构域的中心部分相互作用, 增加SLC7A11稳定性, 促进肿瘤生长和侵袭^[56](图4)。CD133是一种具有5次跨膜结构的糖蛋白, 也是肿瘤干细胞的表面标记物之一^[57]。研究表明, CD133⁺肝癌细胞通过稳定SLC7A11来增加细胞内的GSH水平, 进而对化疗药物产生耐药性^[58](图4)。

3 靶向system Xc⁻的抗肿瘤药物

大量证据表明, 与正常细胞相比, 肿瘤细胞内普遍具有更高的氧化应激水平。而细胞内过高水平的氧化应激长期存在会对DNA、蛋白质和脂质等造成氧化损伤, 不利于肿瘤细胞的生存。为了维持氧化还原稳态, 肿瘤细胞会通过多种途径来提高其抗氧化能力, 包括增加细胞内主要的非酶抗氧化剂GSH的含量。System Xc⁻是位于细胞膜上的氨基酸逆向转运蛋白, 是GSH合成的关键环节, 在多种肿瘤中呈现过表达^[9]。通过维持细胞内的氧化还原稳态, system Xc⁻与肿瘤的生长、侵袭、转移、耐药性、营养依赖性等方面密切相关, 因此system Xc⁻已然成为肿瘤治疗的热门靶点。

3.1 以system Xc⁻为作用靶点的化学合成药物

3.1.1 Erastin

Erastin是目前细胞培养研究中应用最广泛的SLC7A11抑制剂, 可直接靶向抑制system Xc⁻的表

达, 致使纤维肉瘤细胞发生铁死亡^[3]。此外, 两种Erastin衍生物——咪唑酮Erastin和哌嗪Erastin, 具有更好的水溶性和代谢稳定性, 可以抑制弥漫性大B细胞淋巴瘤、胰腺导管腺癌以及纤维肉瘤的生长^[59-61]。

3.1.2 柳氮磺胺吡啶

柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SAS)是一种广泛用于治疗类风湿关节炎等慢性炎症性疾病的抗炎药物。SAS在体内外能够特异性抑制system Xc⁻表达, 导致淋巴瘤细胞增殖受到显著抑制^[62], 因此, SAS在淋巴瘤细胞瘤的治疗中具有很高的应用潜力。此外, SAS还可以通过靶向同样的靶点来增强顺铂对结直肠癌和转移性膀胱癌的细胞毒性^[63,64]。

3.1.3 索拉非尼

索拉非尼是一种多激酶抑制剂, 主要用于晚期肾细胞癌、晚期肝细胞癌、分化型甲状腺癌的临床治疗^[65]。Li等^[66]发现, 索拉非尼可以通过靶向抑制system Xc⁻的表达, 从而诱导对顺铂耐药的非小细胞肺癌铁死亡, 增强顺铂的化疗效果。

3.1.4 布洛芬

布洛芬是临床最常用的一种非甾体抗炎药, 具有解热、镇痛等特性。有研究发现, 布洛芬通过抑制SLC7A11的表达, 诱导胶质瘤细胞发生铁死亡, 从而发挥抗癌作用^[67]。因此, 布洛芬可能是一种潜在的胶质瘤治疗药物。

3.2 以system Xc⁻为作用靶点的天然化合物

土荆皮乙酸(pseudolaric acid B, PAB)是一种从金钱松根皮和树干皮中分离的二萜酸。Wang等^[68]研究表明, PAB通过激活p53进而抑制SLC7A11的表达, 诱导胶质瘤细胞铁死亡。马钱子碱来源于马钱子科植物的种子, 属于生物碱类化合物, 是马钱子发挥药理作用的物质基础之一。研究发现, 马钱子碱通过ATF3介导SLC7A11表达的下调, 增强胶质瘤细胞对铁死亡的敏感性^[69]。丹参酮II A是丹参的提取物中活性强、含量较高的单体之一, 通过p53介导SLC7A11表达的下调, 诱导胃癌细胞铁死亡^[70]。茛菪酰胺是一种存在于胡椒科植物茛菪中的天然生物碱, 对于胃癌细胞的增殖有抑制作用, 其机制是通过下调SLC7A11, 促进铁死亡发生^[71]。β-榄香烯是温莪术根茎中的有效抗癌成分, 可以联合西妥昔单抗,

表1 靶向system Xc⁻的抗肿瘤药物及其作用机制

靶点	化合物/天然提取物单体	肿瘤模型	作用机制	参考文献
System Xc ⁻	Erastin	纤维肉瘤细胞	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[3]
System Xc ⁻	咪唑酮Erastin	弥漫性大B细胞淋巴瘤异种移植小鼠模型、胰腺导管腺癌细胞及胰腺导管腺癌小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[59,60]
System Xc ⁻	哌嗪Erastin	纤维肉瘤异种移植小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[61]
System Xc ⁻	柳氮磺胺吡啶	淋巴瘤细胞及淋巴瘤大鼠模型、结直肠癌细胞、膀胱癌细胞及膀胱癌小鼠肺转移模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[62-64]
System Xc ⁻	索拉非尼	非小细胞肺癌细胞及非小细胞肺癌异种移植小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[66]
System Xc ⁻	布洛芬	胶质瘤细胞及胶质瘤异种移植小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[67]
System Xc ⁻	土荆皮乙酸	胶质瘤细胞及胶质瘤异种移植小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[68]
System Xc ⁻	马钱子碱	胶质瘤细胞及胶质瘤异种移植小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[69]
System Xc ⁻	丹参酮 II A	胃癌细胞及胃癌异种移植小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[70]
System Xc ⁻	茛菪酰胺	胃癌细胞	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[71]
System Xc ⁻	β-榄香烯	结直肠癌细胞及结直肠癌异种移植小鼠模型	抑制system Xc ⁻ 表达, 减少细胞内GSH的合成	[72]
KEAP1	异甘草素、染料木黄酮	肝癌细胞、非小细胞肺癌细胞	促进KEAP1表达, 增加细胞中ROS的产生	[73]
NRF2	鸦胆子苦醇、高山金莲花素	非小细胞肺癌细胞、食管癌及食管癌异种移植小鼠模型	抑制NRF2的表达, 增加细胞中ROS的产生	[73]
CD133、CD44	蟾毒灵	肝癌细胞	靶向抑制CD133、CD44表达, 降低SLC7A11的稳定性	[74]
Beclin1	迷迭香酸	宫颈癌细胞	上调Beclin1的表达, 促进Beclin1-SLC7A11复合物的形成, 阻碍system Xc ⁻ 的形成	[75]
P53	姜黄素	结肠癌细胞	上调p53表达, 抑制SLC7A11的表达	[76]

增强铁死亡的杀伤能力^[72]。

另外, 还有一些天然化合物能够作用于system Xc⁻形成调控通路的上游分子, 被看作是system Xc⁻潜在的靶向药物。异甘草素、染料木黄酮通过促进KEAP1的表达, 而鸦胆子苦醇、高山金莲花素通过抑制NRF2的表达, 增加辐射诱导的肝癌、非小细胞肺癌、食管癌细胞中ROS的产生, 从而达到放疗增敏的效果^[73]。蟾毒灵是蟾酥中主要的抗肿瘤成分, 王海永等^[74]研究蟾毒灵对肝癌干细胞的

影响机制, 结果表明, 蟾毒灵在体外能抑制肝癌干细胞的增殖, 该过程中CD133、CD44蛋白的表达受到显著抑制, 提示蟾毒灵也可能通过影响CD133、CD44的表达, 降低SLC7A11的稳定性, 最终触发肝癌细胞铁死亡。唐阳芳等^[75]发现, 迷迭香酸可以诱导宫颈癌细胞凋亡, 其机制是上调Beclin1蛋白的表达, 提示迷迭香酸也可能通过促进Beclin1-SLC7A11复合物的形成, 抑制system Xc⁻的活性, 增强宫颈癌细胞铁死亡的敏感性。姜黄

素是从姜黄干燥根茎中提取的主要有效成分, 具有良好的抗肿瘤效果。罗强等^[76]发现, 姜黄素可以通过上调p53的表达, 诱发结肠癌细胞凋亡。因此, 推测姜黄素也可能通过上调p53的表达, 下调SLC7A11的表达, 触发结肠癌细胞铁死亡。表1总结了靶向system Xc⁻的抗肿瘤药物及其作用机制。

4 总结

System Xc⁻是位于细胞膜上的一个氨基酸转运蛋白, 主要通过逆向转运细胞内外的胱氨酸和谷氨酸介导GSH的合成, 从而提高肿瘤细胞的抗氧化防御能力。大量证据表明, system Xc⁻与许多类型肿瘤的发生发展密切相关, 然而仍有许多问题有待解答。目前关于system Xc⁻在肿瘤治疗中的研究大部分集中在功能亚基SLC7A11, 而对于伴侣蛋白SLC3A2在肿瘤铁死亡过程中的作用研究较少。此外, 由于system Xc⁻在不同类型的肿瘤细胞之间具有表达的差异性, 或system Xc⁻被抑制后, 肿瘤细胞能够通过其他未知的抗氧化机制来保护自身免遭氧化损伤, 导致了不同类型的肿瘤对system Xc⁻靶向治疗这一策略产生了不同的反应性。因此, 针对性地筛选出高表达system Xc⁻的肿瘤细胞类型, 并深入探究肿瘤细胞具有自身保护性的抗氧化机制将是解决该问题的重要方向。

综上, system Xc⁻在肿瘤的靶向治疗策略中具有极大的应用前景。随着对system Xc⁻在肿瘤铁死亡中调控机制的深入研究, system Xc⁻有望成为新的肿瘤标志物和药物治疗靶点。同时, 期待靶向system Xc⁻药物与其他化疗药物的联合应用能在肿瘤患者的治疗与预后恢复方面提供更多的临床价值。

参考文献

- [1] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296
- [2] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245
- [3] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [4] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296
- [5] 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. *Cancer Commun(Lond)*, 2018, 38(1): 12
- [6] Gammella E, Recalcatti S, Rybinska I, et al. Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 1-10
- [7] Mancias JD, Wang X, Gygi SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature*, 2014, 509(7498): 105-109
- [8] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): 11832-11837
- [9] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90
- [10] Forcina GC, Dixon SJ. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis. *Proteomics*, 2019, 19(18): 1800311
- [11] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system xc⁻ and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 968
- [12] Sato H, Nomura S, Maebara K, et al. Transcriptional control of cystine/glutamate transporter gene by amino acid deprivation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(1): 109-116
- [13] Sasaki H, Sato H, Kuriyama-Matsumura K, et al. Electrophile response element-mediated induction of the cystine/glutamate exchange transporter gene expression. *J Biol Chem*, 2002, 277(47): 44765-44771
- [14] Singleton DC, Harris AL. Targeting the ATF4 pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(12): 1189-1202
- [15] Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, et al. The integrated stress response. *EMBO Rep*, 2016, 17(10): 1374-1395
- [16] Chen L, He J, Zhou J, et al. EIF2A promotes cell survival during paclitaxel treatment *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6060-6071

- [17] Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the hallmarks of cancer. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 21-43
- [18] Ogiwara H, Takahashi K, Sasaki M, et al. Targeting the vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-deficient cancers. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 177-190.e8
- [19] Lu H, Samanta D, Xiang L, et al. Chemotherapy triggers HIF-1-dependent glutathione synthesis and copper chelation that induces the breast cancer stem cell phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(33): E4600-E4609
- [20] Yang Y, Yee D. IGF-i regulates redox status in breast cancer cells by activating the amino acid transport molecule xc. *Cancer Res*, 2014, 74(8): 2295-2305
- [21] Sui S, Zhang J, Xu S, et al. Ferritinophagy is required for the induction of ferroptosis by the bromodomain protein BRD4 inhibitor (+)-JQ1 in cancer cells. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 331
- [22] Li W, Dong X, He C, et al. LncRNA SNHG1 contributes to sorafenib resistance by activating the Akt pathway and is positively regulated by miR-21 in hepatocellular carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 183
- [23] Wang Y, Zhao Y, Wang H, et al. Histone demethylase KDM3B protects against ferroptosis by upregulating SLC7A11. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(4): 637-643
- [24] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62
- [25] Liu DS, Duong CP, Haupt S, et al. Inhibiting the system Xc⁻/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 14844
- [26] Russo A, Saide A, Smaldone S, et al. Role of uL3 in multidrug resistance in p53-mutated lung cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 547
- [27] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc⁻. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675
- [28] Nishizawa H, Matsumoto M, Shindo T, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1. *J Biol Chem*, 2020, 295(1): 69-82
- [29] Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274
- [30] Wang Z, Chen X, Liu N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 263-274
- [31] Zhang Y, Shi J, Liu X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-1192
- [32] Zhang Y, Koppula P, Gan B. Regulation of H2A ubiquitination and SLC7A11 expression by BAP1 and PRC1. *Cell Cycle*, 2019, 18(8): 773-783
- [33] Wang Y, Yang L, Zhang X, et al. Epigenetic regulation of ferroptosis by H2B monoubiquitination and p53. *EMBO Rep*, 2019, 20(7): e47563
- [34] Losson R, Lacroute F. Interference of nonsense mutations with eukaryotic messenger RNA stability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76(10): 5134-5137
- [35] Wang D, Zavadil J, Martin L, et al. Inhibition of nonsense-mediated RNA decay by the tumor microenvironment promotes tumorigenesis. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(17): 3670-3680
- [36] Martin L, Gardner LB. Stress-induced inhibition of nonsense-mediated RNA decay regulates intracellular cystine transport and intracellular glutathione through regulation of the cystine/glutamate exchanger SLC7A11. *Oncogene*, 2015, 34(32): 4211-4218
- [37] Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 21-37
- [38] Liu XX, Li XJ, Zhang B, et al. MicroRNA-26b is underexpressed in human breast cancer and induces cell apoptosis by targeting SLC7A11. *FEBS Lett*, 2011, 585(9): 1363-1367
- [39] Drayton RM, Dudziec E, Peter S, et al. Reduced expression of miRNA-27a modulates cisplatin resistance in bladder cancer by targeting the cystine/glutamate exchanger SLC7A11. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1990-2000
- [40] Sun D, Li YC, Zhang XY. Lidocaine promoted ferroptosis by targeting mir-382-5p/slc7a11 axis in ovarian and breast cancer. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681223
- [41] Wu Y, Sun X, Song B, et al. MiR-375/SLC7A11 axis regulates oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion. *Cancer Med*, 2017, 6(7): 1686-1697
- [42] Kosik KS. Molecular biology: Circles reshape the RNA world. *Nature*, 2013, 495(7441): 322-324
- [43] Wu P, Li C, Ye DM, et al. Circular RNA circEPSTI1 accelerates cervical cancer progression via miR-375/409-3P/515-5p-SLC7A11 axis. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 4663-4673
- [44] Fan D, Zhu Y. Circ_0120175 promotes laryngeal squamous cell carcinoma development through up-regulating SLC7A11 by sponging miR-330-3p. *J Mol Histol*, 2022, 53(2): 159-171
- [45] Dhiman G, Srivastava N, Goyal M, et al. Metadherin: a therapeutic target in multiple cancers. *Front Oncol*, 2019, 9: 349

- [46] Bi J, Yang S, Li L, et al. Metadherin enhances vulnerability of cancer cells to ferroptosis. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 682
- [47] Kim J, Guan KL. mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 63-71
- [48] Gu Y, Albuquerque CP, Braas D, et al. mTORC2 regulates amino acid metabolism in cancer by phosphorylation of the cystine-glutamate antiporter xCT. *Mol Cell*, 2017, 67(1): 128-138.e7
- [49] Ablack JNG, Cantor JM, Metz PJ, et al. Ubiquitination of CD98 limits cell proliferation and clonal expansion. *J Cell Sci*, 2015, 128(23): 4273-4278
- [50] D'Agostino S, Lanzillotta D, Varano M, et al. The receptor protein tyrosine phosphatase PTPRJ negatively modulates the CD98hc oncoprotein in lung cancer cells. *Oncotarget*, 2018, 9(34): 23334-23348
- [51] Liu T, Jiang L, Tavana O, et al. The deubiquitylase OTUB1 mediates ferroptosis via stabilization of SLC7A11. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1913-1924
- [52] Shin CS, Mishra P, Watrous JD, et al. The glutamate/cystine xCT antiporter antagonizes glutamine metabolism and reduces nutrient flexibility. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 15074
- [53] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, et al. CD44 Variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xct subunit of system xc and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 387-400
- [54] Hasegawa M, Takahashi H, Rajabi H, et al. Functional interactions of the cystine/glutamate antiporter, CD44v and MUC1-C oncoprotein in triple-negative breast cancer cells. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11756-11769
- [55] Song X, Zhu S, Chen P, et al. AMPK-mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc⁻ activity. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-2399.e5
- [56] Tsuchihashi K, Okazaki S, Ohmura M, et al. EGF receptor promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transport system xc(-). *Cancer Res*, 2016, 76(10): 2954-2963
- [57] Jang JW, Song Y, Kim SH, et al. CD133 confers cancer stem-like cell properties by stabilizing EGFR-AKT signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2017, 389: 1-10
- [58] Song Y, Park IS, Kim J, et al. Actinomycin D inhibits the expression of the cystine/glutamate transporter xCT via attenuation of CD133 synthesis in CD133⁺ HCC. *Chem Biol Interact*, 2019, 309: 108713
- [59] Zhang Y, Tan H, Daniels JD, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(5): 623-633.e9
- [60] Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice. *Science*, 2020, 368(6486): 85-89
- [61] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331
- [62] Gout PW, Buckley AR, Simms CR, et al. Sulfasalazine, a potent suppressor of lymphoma growth by inhibition of the xc cystine transporter: a new action for an old drug. *Leukemia*, 2001, 15(10): 1633-1640
- [63] Ma MZ, Chen G, Wang P, et al. Xc⁻ inhibitor sulfasalazine sensitizes colorectal cancer to cisplatin by a GSH-dependent mechanism. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 88-96
- [64] Ogiwara K, Kikuchi E, Okazaki S, et al. Sulfasalazine could modulate the CD44v9-xCT system and enhance cisplatin-induced cytotoxic effects in metastatic bladder cancer. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1431-1441
- [65] Escudier B, Worden F, Kudo M. Sorafenib: key lessons from over 10 years of experience. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(2): 177-189
- [66] Li Y, Yan H, Xu X, et al. Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway. *Oncol Lett*, 2019, 19(1): 323-333
- [67] Ou M, Jiang Y, Ji Y, et al. Role and mechanism of ferroptosis in neurological diseases. *Mol Metab*, 2022, 61: 101502
- [68] Wang Z, Ding Y, Wang X, et al. Pseudolaric acid B triggers ferroptosis in glioma cells via activation of Nox4 and inhibition of xCT. *Cancer Lett*, 2018, 428: 21-33
- [69] Lu S, Wang XZ, He C, et al. ATF3 contributes to brucine-triggered glioma cell ferroptosis via promotion of hydrogen peroxide and iron. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10): 1690-1702
- [70] Guan Z, Chen J, Li X, et al. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20201807
- [71] 张学松, 宋毓飞, 康锦钰, 等. 茛菪酰胺导致胃癌细胞铁死亡的作用研究. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1280-1283
- [72] Chen P, Li X, Zhang R, et al. Combinative treatment of β -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5107-5119
- [73] 王松, 王婷, 蒋刚. 中药调控Nrf2通路发挥肿瘤放射治疗增敏作用的研究进展. 中国药业, 2020, 29(15): 1-5
- [74] 王海永, 张晨月, 李佳, 等. 蟾毒灵抑制肝癌干细胞

- lncRNAs分子筛选研究. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(12): 41-44
- [75] 唐阳芳, 陈蕊, 廖立冬, 等. 迷迭香酸对宫颈癌HeLa细胞凋亡、迁移的影响及与自噬的关系. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(5): 550-553, 588
- [76] 罗强, 孙黎, 张力, 等. 姜黄素对人结肠癌SW620细胞凋亡机制的影响. 中国老年学杂志, 2011, 31(16): 3108-3109