

• 论 著 •

前列腺癌患者血清 SLC7A11 和 GPX4 水平与化疗敏感性及预后的关系

李雅珍, 丁灿灿, 王海东, 郭雪娇, 刘文艳
邯郸市第一医院泌尿二科, 河北邯郸 056000

摘要: **目的** 分析前列腺癌患者血清溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 水平与化疗敏感性及预后的关系。 **方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 106 例前列腺癌患者作为前列腺癌组, 另选取同时期来该院体检的 106 例健康男性作为对照组; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平; 采用多因素 Logistic 回归分析影响前列腺癌患者预后的因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平对前列腺癌患者预后的预测价值。 **结果** 与对照组比较, 前列腺癌组血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平显著升高 ($P < 0.05$); 与化疗前比较, 化疗后前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平显著降低 ($P < 0.05$); 不同肿瘤最大径、Gleason 评分、临床病理分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度及前列腺特异度抗原 (PSA) 水平前列腺癌患者血清中 SLC7A11 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同肿瘤分化程度、Gleason 评分、临床病理分期、淋巴结转移及 PSA 水平前列腺癌患者血清中 GPX4 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 预后不良组血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平较预后良好组显著升高 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, SLC7A11 及 GPX4 水平是前列腺癌预后的影响因素 ($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平联合预测前列腺癌患者预后的价值较单项指标预测价值更好 ($P < 0.05$)。 **结论** 前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平显著升高, 二者与化疗敏感性存在密切关系, 可作为前列腺癌患者预后预测的生物标志物。

关键词: 前列腺癌; 溶质载体家族 7 成员 11; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 化疗敏感性; 预后**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.011**中图法分类号:** R446.1**文章编号:** 1673-4130(2024)24-2999-05**文献标志码:** A**Relationship between serum SLC7A11 and GPX4 levels and chemotherapy sensitivity and prognosis in prostate cancer patients**

LI Yazhen, DING Cancan, WANG Haidong, GUO Xuejiao, LIU Wenyan

Second Department of Urology, the First Hospital of

Handan, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) levels and chemotherapy sensitivity and prognosis in prostate cancer patients. **Methods** A total of 106 prostate cancer patients admitted to the hospital from January 2019 to December 2022 were selected as the prostate cancer group, 106 healthy males who came to the hospital for physical examination were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of SLC7A11 and GPX4 in serum. The prognostic factors of prostate cancer patients were analyzed by multivariate Logistic regression. The predictive value of SLC7A11 and GPX4 levels in serum for the prognosis of prostate cancer patients were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, the serum levels of SLC7A11 and GPX4 in the prostate cancer group were obviously increased ($P < 0.05$). Compared with before chemotherapy, the serum levels of SLC7A11 and GPX4 in the prostate cancer patients after chemotherapy were obviously reduced ($P < 0.05$). The serum level of SLC7A11 in the prostate cancer patients with different tumor maximum diameter, Gleason score, clinical pathological stage, lymph node metastasis, tumor differentiation degree, and prostate-specific antigen (PSA) level were statistically significant ($P < 0.05$). The serum level of GPX4 in the prostate cancer patients with different tumor differentiation degrees, Gleason scores, clinical pathological stages, lymph node metastasis, and PSA level were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of SLC7A11 and GPX4 in the poor prognosis group were obviously higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that the levels of SLC7A11 and GPX4 were influencing factors for

the prognosis of prostate cancer ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the combination of SLC7A11 and GPX4 levels in serum had a better prognostic value than single index ($P<0.05$).

Conclusion The levels of SLC7A11 and GPX4 in the serum of prostate cancer patients are obviously increased, which is closely related to chemotherapy sensitivity and could be used as biomarkers for predicting the prognosis of prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer; solute carrier family 7 member 11; glutathione peroxidase 4; chemotherapy sensitivity; prognosis

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,随着年龄的增加,其发病率逐渐升高。据统计,前列腺癌是目前全球男性中第二大常见癌症和第五大癌症死亡原因^[1]。虽然在近几十年中,前列腺癌患者的治疗取得了很大进步,但是部分患者在治疗后仍发生癌症复发、转移。前列腺特异度抗原(PSA)是前列腺癌的肿瘤标志物之一,但其检测结果易受到多种混杂因素的影响^[2-3]。因此,迫切需要寻找评估前列腺癌患者预后的特异性生物标志物。溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)是一种多通道跨膜蛋白,参与铁依赖性细胞死亡,并在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[4-5]。致癌性 KRAS 基因是肺腺癌的主要驱动因素。有研究发现, KRAS 通过促进 SLC7A11 转录,导致 SLC7A11 介导的胱氨酸摄取和谷胱甘肽(GSH)生物合成增加,进而促进肺腺癌发展^[6]。谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)是铁死亡的重要调节因子,可以利用还原型 GSH 把脂质过氧化物转化成为脂质醇,从而抑制铁死亡^[7]。在卵巢癌模型中, Wnt 受体卷曲蛋白 7 的过表达激活致癌因子 Tp63 并上调 GPX4 的表达,从而促进铂耐药性癌细胞发展^[8]。同样,化疗耐药性的发展也是胃癌临床疗效的最主要的障碍。有研究表明, Wnt/ β -连环蛋白/T 细胞因子 4 转录复合物能够直接结合 GPX4 的启动子区域并诱导其表达,从而抑制胃癌细胞的铁死亡^[9]。但是,目前 SLC7A11 和 GPX4 与前列腺癌化疗敏感性及预后的关系尚不明确。因此,本研究通过分析前列腺癌患者血清 SLC7A11 和 GPX4 水平,旨在研究其与前列腺癌化疗敏感性及患者预后的关系,以期为前列腺癌的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月本院收治的前列腺癌患者 106 例作为前列腺癌组。平均年龄(68.58 ± 8.87)岁,平均体质量指数(BMI)(23.62 ± 5.92) kg/m^2 ;吸烟史 85 例;饮酒史 70 例;高血压史 52 例;糖尿病史 35 例;冠心病史 13 例;细胞类型和起源:前列腺腺癌 101 例,其他类型 5 例。另选取同时期来本院体检的健康男性 106 例作为对照组,平均年龄(69.12 ± 8.02)岁,平均 BMI(22.89 ± 5.54) kg/m^2 ;吸烟史 78 例;饮酒史 64 例;高血压史 49 例;糖尿病史 31 例;冠心病史 17 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)所有患者经病理检测均确诊为前列腺癌;(2)均接受多西他赛+泼尼松化疗联合内分泌治疗方案;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)选择根治性或姑息性手术切除;(3)合并严重肝、肾等脏器疾病;(4)合并凝血功能异常;(5)自身免疫性疾病;(6)急性炎症反应或感染性疾病;(7)入院时临床资料收集不全;(8)不可耐受化疗。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 对所有入组人员采集以下信息,年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、基础疾病病史(高血压、糖尿病、冠心病);另对前列腺癌患者采集以下信息,包括肿瘤分化程度、肿瘤最大径、Gleason 评分、临床病理分期、淋巴结转移、PSA 水平等。

1.2.2 化学治疗 所有患者均采取以多西他赛为主的化疗方案,化疗期间配合口服泼尼松等激素进行辅助治疗。完成 3~4 个周期的化疗后 2 周,根据文献^[10]评价本研究化疗效果。根据评价结果将疾病稳定、部分缓解及完全缓解者作为预后良好组(86 例),疾病进展者作为预后不良组(20 例)。

1.2.3 血清 SLC7A11 和 GPX4 水平检测 采集健康男性体检时、前列腺癌患者化疗前及化疗后空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,取上清于-80℃保存备用。采用购自上海安迪生物科技有限公司的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 SLC7A11、GPX4 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验(两组间)和配对样本 t 检验(组内);计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响前列腺癌患者预后的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中 SLC7A11 和 GPX4 对前列腺癌患者预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平比较 与对照组比较,前列腺癌组血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平显著升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平与临床病理特征的关系 不同年龄段前列腺癌患者

血清中 SLC7A11 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),不同肿瘤最大径、Gleason 评分、临床病理分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度及 PSA 水平前列腺癌患者血清中 SLC7A11 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不同年龄段、肿瘤最大径前列腺癌患者血清中 GPX4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),不同肿瘤分化程度、Gleason 评分、临床病理分期、淋巴结转移及 PSA 水平前列腺癌患者血清中 GPX4 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 表达水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

项目	<i>n</i>	SLC7A11	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	GPX4	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.242	0.217		1.234	0.220
≥ 70	50	59.06 $\pm$ 17.42			88.67 $\pm$ 29.06		
< 70	56	63.66 $\pm$ 20.37			95.98 $\pm$ 31.62		
肿瘤最大径(cm)			2.098	0.038		1.755	0.082
≥ 5	46	65.91 $\pm$ 19.87			98.46 $\pm$ 32.54		
< 5	60	58.10 $\pm$ 18.30			87.98 $\pm$ 28.78		
临床病理分期			2.989	0.003		3.788	<0.001
Ⅲ期	55	56.17 $\pm$ 17.54			81.67 $\pm$ 26.73		
Ⅳ期	51	67.23 $\pm$ 20.53			104.24 $\pm$ 34.38		
Gleason 评分(分)			6.690	<0.001		6.581	<0.001
< 8	74	53.22 $\pm$ 16.38			79.48 $\pm$ 26.11		
≥ 8	32	80.61 $\pm$ 24.99			122.71 $\pm$ 40.35		
肿瘤分化程度			5.862	0.004		5.028	0.008
高分化	12	47.76 $\pm$ 15.72			72.49 $\pm$ 23.83		
中分化	60	60.03 $\pm$ 18.46 ^a			90.18 $\pm$ 29.31		
低分化	34	68.91 $\pm$ 21.05 ^{ab}			103.75 $\pm$ 34.67 ^{ab}		
淋巴结转移			4.934	<0.001		4.942	<0.001
有	63	69.13 $\pm$ 21.78			104.75 $\pm$ 34.42		
无	43	50.30 $\pm$ 14.88			74.63 $\pm$ 24.53		
PSA(ng/mL)			4.528	<0.001		4.417	<0.001
≥ 400	67	67.91 $\pm$ 20.76			102.58 $\pm$ 33.57		
< 400	39	50.46 $\pm$ 15.92			75.26 $\pm$ 24.98		

注:与高分化比较,^a $P<0.05$;与中分化比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 化疗前、化疗后前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平比较 与化疗前比较,化疗后前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平显著降低($P<0.05$),见表 3。

表 3 化疗前、化疗后前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

时间	<i>n</i>	SLC7A11	GPX4
化疗前	106	61.49 $\pm$ 18.98	92.53 $\pm$ 30.41
化疗后	106	47.33 $\pm$ 14.67	71.56 $\pm$ 21.78
<i>t</i>		15.166	14.102
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 1 两组血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	SLC7A11	GPX4
对照组	106	43.16 $\pm$ 12.46	62.32 $\pm$ 20.56
前列腺癌组	106	61.49 $\pm$ 18.98	92.53 $\pm$ 30.41
<i>t</i>		8.312	8.473
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 不同预后前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平比较 与预后良好组比较,预后不良组血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平更高($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	SLC7A11	GPX4
预后良好组	86	57.49 $\pm$ 17.48	85.17 $\pm$ 28.04
预后不良组	20	78.69 $\pm$ 25.43	124.18 $\pm$ 40.60
<i>t</i>		4.452	5.115
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 前列腺癌患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以患者预后情况为因变量(预后不良=1, 预后良好=0), SLC7A11、GPX4 水平为自变量(实测值)纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示, SLC7A11、GPX4 是前列腺癌患者预后的影响因素($P<0.05$), 见表 5。

表 5 前列腺癌患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
SLC7A11	1.031	0.213	23.448	2.805	1.848~4.258	<0.001
GPX4	0.903	0.221	16.695	2.467	1.600~3.804	<0.001

2.6 血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平对前列腺癌患者预后的预测分析 ROC 曲线分析结果显示, 血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平联合预测前列腺癌患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.920, 较 SLC7A11($Z=1.680, P=0.046$)和 GPX4($Z=2.251, P=0.012$)单项指标预测效果更好, 见表 6。

表 6 血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平预测前列腺癌患者预后的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
SLC7A11	0.817	0.710~0.924	69.759 ng/mL	70.00	84.90
GPX4	0.770	0.653~0.887	118.735 ng/mL	60.00	87.20
二者联合	0.920	0.863~0.977	—	90.00	83.70

注:—表示无数据。

3 讨 论

前列腺癌是一种严重威胁男性生命健康的恶性肿瘤, 随着我国人口老龄化的加剧, 前列腺癌的发病率也在逐年升高。早期前列腺癌无明显症状, 随着病情的进展, 逐渐出现下尿路梗阻症状, 如尿频、尿急、尿流缓慢、排尿费力等; 当发生转移时, 则会引起疼痛、脊髓压迫、勃起功能障碍等。患者在确诊为前列腺癌时, 往往已达中晚期, 甚至发生转移。化学疗法适用于已经发生转移或者对激素治疗反应性低的患者, 但是仍有部分患者会出现耐药性, 从而影响治疗效果。因此, 研究前列腺癌化疗敏感性及其预后相关的标志物对化疗疗效及患者预后评估具有重要意义。目前, 临床中 PSA 与 Gleason 评分对前列腺癌患者预后具有一定的预测价值, 但临床医生的主观性可能会影响 Gleason 评分评估, 且 Gleason 评分无法动态性掌握患者预后情况, PSA 为前列腺癌筛查的重要指标, 但其特异度较差, 易出现漏诊误诊现象, 影响前列腺癌的早期诊治, 患者疗效和预后情况仍较差, 因此还需寻找新的指标用于患者预后的评估。

铁死亡是一种通过脂质过氧化作用调节和铁依赖性积累的细胞死亡形式, 与铁死亡相关的关键分子包括 SLC7A11 和 GPX4, 后者是铁死亡的重要调节因

子, 可抑制脂质过氧化^[7,11]。有研究发现, 包括癌症在内的多种疾病都与铁死亡有关, 而抑制 SLC7A11 和 GPX4 表达会影响对化疗、靶向治疗或放疗有抵抗力的癌细胞的增殖^[12-14]。有研究表明, 前列腺癌相关转录本 1 通过与 c-Myc 蛋白相互作用, 减少铁积累和随后的氧化损伤, 进一步激活 SLC7A11 的表达, 从而抑制癌细胞铁死亡^[15]。LIU 等^[16]发现, 细胞迁移诱导蛋白与肌醇 1,4,5-三磷酸受体 3 相互作用, 能够促进核因子红细胞 2 相关因子 2 磷酸化, 导致前列腺癌细胞中 SLC7A11 水平升高。在膀胱癌组织中, 磷酸甘油脱氢酶能够上调 SLC7A11 表达, 抑制铁死亡并促进膀胱癌的恶性进展^[17]。本研究中, 前列腺癌组血清 SLC7A11 水平高于对照组, 提示了 SLC7A11 可能与前列腺癌的异常铁死亡有关; 此外, 前列腺癌患者血清 SLC7A11 水平与患者肿瘤分化程度、肿瘤最大径、Gleason 评分、临床病理分期、淋巴结转移及 PSA 水平有关, 进一步揭示了 SLC7A11 参与前列腺癌的发生发展。

铁死亡可以抑制癌症的转移。有研究发现, 在前列腺癌中, 血清糖皮质激素调节激酶 2 过表达导致叉头转录因子 O 亚型 1 磷酸化, 从而对 GPX4 的抑制作用减弱, 铁死亡出现异常, 最终导致前列腺癌转移^[18]。在胰腺癌细胞中, 信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 能够与 GPX4 启动子区域结合并促进其转录, 然而硫链丝菌素通过调节 STAT3 阻断 GPX4 表达, 从而抑制肿瘤生长^[19]。耐药性是癌症治疗中的难题, SHAO 等^[20]发现, 二十二碳六烯酸可以通过下调 GPX4 和 NRF2 的表达诱导铁死亡, 从而抑制前列腺癌的发展。本研究中, 前列腺癌组血清中 GPX4 水平显著高于对照组, 提示 GPX4 水平与前列腺癌发生有关; 此外, 肿瘤分化程度较低、Gleason 评分和临床病理分期较高、发生淋巴结转移、PSA 水平较高的前列腺癌患者 GPX4 水平更高, 进一步说明 GPX4 参与前列腺癌的发生发展, 推测其可能是通过影响细胞铁死亡的方式来参与这一发展过程。

此外, 本研究发现化疗后, 患者 SLC7A11 和 GPX4 水平较化疗前明显下降, 且与预后良好组比较, 预后不良组血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平较高, 究其原因可能与化疗敏感性有关, 患者 SLC7A11 和 GPX4 水平下降, 化疗敏感性较高, 患者预后较好, 而 SLC7A11 和 GPX4 水平没有下降者, 化疗敏感性较低, 预后较差, 提示 SLC7A11 和 GPX4 与前列腺癌化疗敏感性有关, 且与患者预后有关; 值得注意的是, 有研究发现, GPX4 在调节铁死亡过程中会大量消耗 GSH, SLC7A11 是 GSH 合成的主要来源, SLC7A11 水平增加会通过上调 GPX4 的表达增加铁依赖性脂质过氧化物积累, 并促进细胞铁死亡过程, 引起细胞死亡^[21]。本研究进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示, SLC7A11 和 GPX4 是前列腺癌预后的影响

因素,且 ROC 曲线分析结果显示,血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平联合预测前列腺癌患者预后的效果较 SLC7A11 和 GPX4 单项指标预测更好,提示 SLC7A11 和 GPX4 与前列腺癌患者预后密切相关,二者联合可以作为前列腺癌患者预后评估的生物标志物。

综上所述,前列腺癌患者血清中 SLC7A11 和 GPX4 水平显著升高,二者与患者化疗敏感性及预后有关,是前列腺癌患者预后的影响因素,可为患者的进一步治疗及预后评估提供有效的参考依据。但是,本研究也存在一定局限性,样本量的选取较少,无法代替总体;此外,SLC7A11 和 GPX4 在前列腺癌中的影响机制仍需进一步深入探究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 陈义伟. 磁共振动态增强联合常规 T2WI, 扩散加权成像在前列腺癌诊断中的价值[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(1): 85-89.
- [3] 李鸿斌, 贺宝忠, 侯琳, 等. KMT2D 在前列腺癌患者中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4): 373-376.
- [4] 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.
- [5] YE L F, CHAUDHARY K R, ZANDKARIMI F, et al. Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers[J]. ACS Chem Biol, 2020, 15(2): 469-484.
- [6] HU K, LI K, LV J, et al. Suppression of the SLC7A11/ glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1752-1766.
- [7] MOU Y, WANG J, WU J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 34-49.
- [8] WANG Y, ZHAO G, CONDELLO S, et al. Frizzled-7 identifies platinum-tolerant ovarian cancer cells susceptible to ferroptosis[J]. Cancer Res, 2021, 81(2): 384-399.
- [9] WANG Y, ZHENG L, SHANG W, et al. Wnt/beta-catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(11): 2190-2202.
- [10] XU T, DING W, JI X, et al. Molecular mechanisms of fer-

- roptosis and its role in cancer therapy[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 4900-4912.
- [11] YANG F, XIAO Y, DING J H, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy [J]. Cell Metab, 2023, 35(1): 84-100.
- [12] ZHAO L, ZHOU X, XIE F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(2): 88-116.
- [13] LIU M Y, LI H M, WANG X Y, et al. TIGAR drives colorectal cancer ferroptosis resistance through ROS/ AMPK/SCD1 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 182(1): 219-231.
- [14] LI D, WANG Y, DONG C, et al. CST1 inhibits ferroptosis and promotes gastric cancer metastasis by regulating GPX4 protein stability via OTUB1[J]. Oncogene, 2023, 42(2): 83-98.
- [15] JIANG X, GUO S, XU M, et al. TFAP2C-mediated lncRNA PCAT1 inhibits ferroptosis in docetaxel-resistant prostate cancer through c-Myc/miR-25-3p/SLC7A11 signaling[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 862015-862032.
- [16] LIU B, LI X, WANG D, et al. CEMIP promotes extracellular matrix-detached prostate cancer cell survival by inhibiting ferroptosis[J]. Cancer Sci, 2022, 113(6): 2056-2070.
- [17] SHEN L, ZHANG J, ZHENG Z, et al. PHGDH inhibits ferroptosis and promotes malignant progression by up-regulating SLC7A11 in bladder cancer[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(14): 5459-5474.
- [18] CHENG L, HE Q, LIU B, et al. SGK2 promotes prostate cancer metastasis by inhibiting ferroptosis via upregulating GPX4[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(1): 74-87.
- [19] ZHANG W, GONG M, ZHANG W, et al. Thiostrepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 630-641.
- [20] SHAO Z C, ZHU B H, HUANG A F, et al. Docosahexaenoic acid reverses epithelial-mesenchymal transition and drug resistance by impairing the PI3K/AKT/ NRF2/ GPX4 signalling pathway in docetaxel-resistant PC3 prostate cancer cells[J]. Folia Biol (Praha), 2022, 68(2): 59-71.
- [21] YUAN Y, ZHAI Y, CHEN J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 923.

(收稿日期: 2024-03-11 修回日期: 2024-08-02)