

脑胶质瘤与铁死亡研究进展

洪喆, 毛欣晨, 侯翔云, 王安琪, 冯海忠, 孙博文

(上海交通大学医学院附属仁济医院临床干细胞研究中心, 上海 200127)

摘要: 基于脑胶质瘤发病过程中的信号通路寻找治疗靶点成为探索脑胶质瘤新型治疗方式的重点领域。铁死亡是一种由脂质过氧化驱动的铁依赖性的细胞死亡方式, 已被证实其参与多种肿瘤(包括脑胶质瘤)的发生及进展进程。全文回顾铁死亡的经典代谢途径, 总结已有研究中常用的铁死亡诱导剂、抑制剂以及脂质过氧化的评估方法, 梳理铁死亡与脑胶质瘤相关研究中的最新发现, 包括铁死亡关键调节因子在脑胶质瘤中的表达情况、脑胶质瘤生理环境对铁死亡的影响及脑胶质瘤治疗药物与铁死亡的关系等, 为脑胶质瘤的靶向治疗药物研发提供参考。

关键词: 脑胶质瘤; 铁死亡; 脂质过氧化

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)03-0236-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B010

Research Progress on Relationship Between Brain Glioma and Ferroptosis

HONG Zhe, MAO Xincheng, HOU Xiangyun, WANG Anqi, FENG Haizhong, SUN Bowen

(Clinical Stem Cell Research Center, Renji Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Abstract: Currently, finding therapeutic targets based on signaling pathways in the pathogenesis of gliomas has become a research hot point for exploring novel therapeutic modalities of gliomas. Ferroptosis is an iron-dependent cell death driven by lipid peroxidation, found to be involved in the development of a variety of malignant tumors, including gliomas. This paper reviews the research progress on the classical metabolic pathways of ferroptosis and the relationship between ferroptosis and gliomas, focusing on the expression of the key regulators in brain gliomas, the influence of the physiological environment of brain gliomas on ferroptosis, and the commonly used ferroptosis inducers and inhibitors, the lipid peroxidation assessment methods, and related therapeutic drugs for brain gliomas.

Subject words: ferroptosis; glioma; lipid peroxidation

20 世纪 50 年代, Harry Eagle 研究表明半胱氨酸(cysteine, Cys)缺失可以导致细胞死亡^[1]。2003 年 Dolma 发现 Erastin 可以介导一种新的细胞死亡方式, 2007 年 Yagoda 团队发现铁整合剂可以阻止这种细胞死亡^[2]。2012 年由 Brent R Stockwell 和 Scott Dixon 提出一种铁依赖的受调控的细胞死亡的概念, 它不同于细胞凋亡、不受调控的坏死和程序性坏

死, 是一种铁依赖性的脂质过氧化、活性氧自由基大量累积所致的细胞死亡模式, 被称之为铁死亡(ferroptosis)^[3]。铁死亡在癌症、神经退行性疾病等中发挥着关键作用, 在肿瘤生物学和癌症治疗中的研究已经取得了实质性进展。

脑胶质瘤年发病率约 3.0/10 万~6.4/10 万^[4]。脑胶质瘤约占所有中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的 23.3%, 恶性肿瘤的 78.3%, 具有侵袭性强、难治疗、预后差等特点。经过系统治疗后 5 年生存率不足 10%, 中位生存时间少于 15 个月^[5]。

脑胶质瘤目前的标准治疗方法是以手术切除为

基金项目: 中国国家自然科学基金(82103657, 82072896); 上海市优秀学术/技术带头人计划(21XD1403100); 上海交通大学医学院大学生创新性训练计划(1824033)

通信作者: 孙博文, E-mail: sunbw1226@126.com

收稿日期: 2023-11-12; **修回日期:** 2023-12-29

主、结合放化疗等综合治疗手段。手术要求最大范围安全切除肿瘤,渐趋微创化^[6-7];放疗包括常规分割外照射^[6];并联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)等化疗药物。但传统标准治疗对病情的改善作用有限,分子靶向治疗和免疫治疗是探索胶质瘤新疗法的重点领域。以肿瘤分子标志物为靶点,精准干预细胞癌变的各个环节以治疗肿瘤^[8]。近年来发现铁死亡可能带来新的治疗策略。

1 铁死亡

1.1 细胞生命活动中的铁

铁元素位于多种酶的催化功能域中,参与各种细胞代谢反应^[9]。在血清中,转铁蛋白(transferrin, TF)会与两个 Fe^{3+} 结合,细胞膜上的转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)可以识别结合后的复合物。在酸性环境下, Fe^{3+} 被金属还原酶 STEAP3 还原为 Fe^{2+} ,二价金属离子转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)介导 Fe^{2+} 从核内体转出,进入不稳定铁池(labile iron pool, LIP)^[10]。PCBP1,一种DMT1结合蛋白,再将细胞质中的铁传递给铁蛋白等其他蛋白质^[11]。过量的铁被储存在由铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)构成的铁蛋白等铁储存蛋白之中^[10],或由铁输出蛋白溶质载体家族40成员1(SLC40A1),也被称为膜铁转运蛋白-1等转出细胞^[12-13]。

铁的存在对于细胞而言具有两面性,既参与多种细胞代谢、对肿瘤的增殖、耐药有着促进作用;又可以通过氧化还原循环产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)等物质,对细胞有潜在的毒害作用,如铁死亡^[10]。

1.2 铁死亡机制

目前发现铁死亡的机制与许多经典途径有关,如ROS-MAPK、P53和Hippo途径^[9],主要诱因是铁代谢、脂质过氧化和抗氧化系统之间的不平衡^[14](Figure 1)。

1.2.1 铁代谢

铁代谢是最早发现的铁死亡机制^[12]。铁代谢是铁调控蛋白结合铁转运蛋白mRNA抑制其翻译,导致铁蛋白和铁转运蛋白缺乏^[3],而且细胞中由核受体共激活因子4(nuclear-receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白选择性自噬形式促进铁蛋白

降解^[14],导致铁大量释放且无法转运到胞外,引发胞内铁蓄积。在大量 Fe^{2+} 和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)作用下,高表达的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)在细胞膜上被催化形成过氧化物和脂肪酸,导致脂质过氧化,产生大量ROS;细胞内大量游离的 Fe^{2+} 还会与 H_2O_2 发生Fenton反应,产生游离的羟基自由基^[9],触发膜脂中PUFA的产生^[15]。通过这一系列不断循环增强反应,ROS、脂质过氧化物(lipid hydroperoxides, LOOH)大量累积导致细胞死亡。

1.2.2 氨基酸代谢

胱氨酸/谷氨酸反转运系统以1:1交换谷氨酸与胱氨酸。摄取的胱氨酸被还原为Cys,可合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)辅助谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)消耗ROS,抑制铁死亡^[2],生成的氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)可以被谷胱甘肽还原酶还原。谷氨酰胺分解会转化为谷氨酸盐并生成三羧酸循环等生物合成的原料,而高浓度的谷氨酸盐通过抑制胱氨酸/谷氨酸转运蛋白摄取胱氨酸,导致GSH缺乏,细胞抗氧化能力下降,ROS堆积,诱导发生铁死亡^[12]。

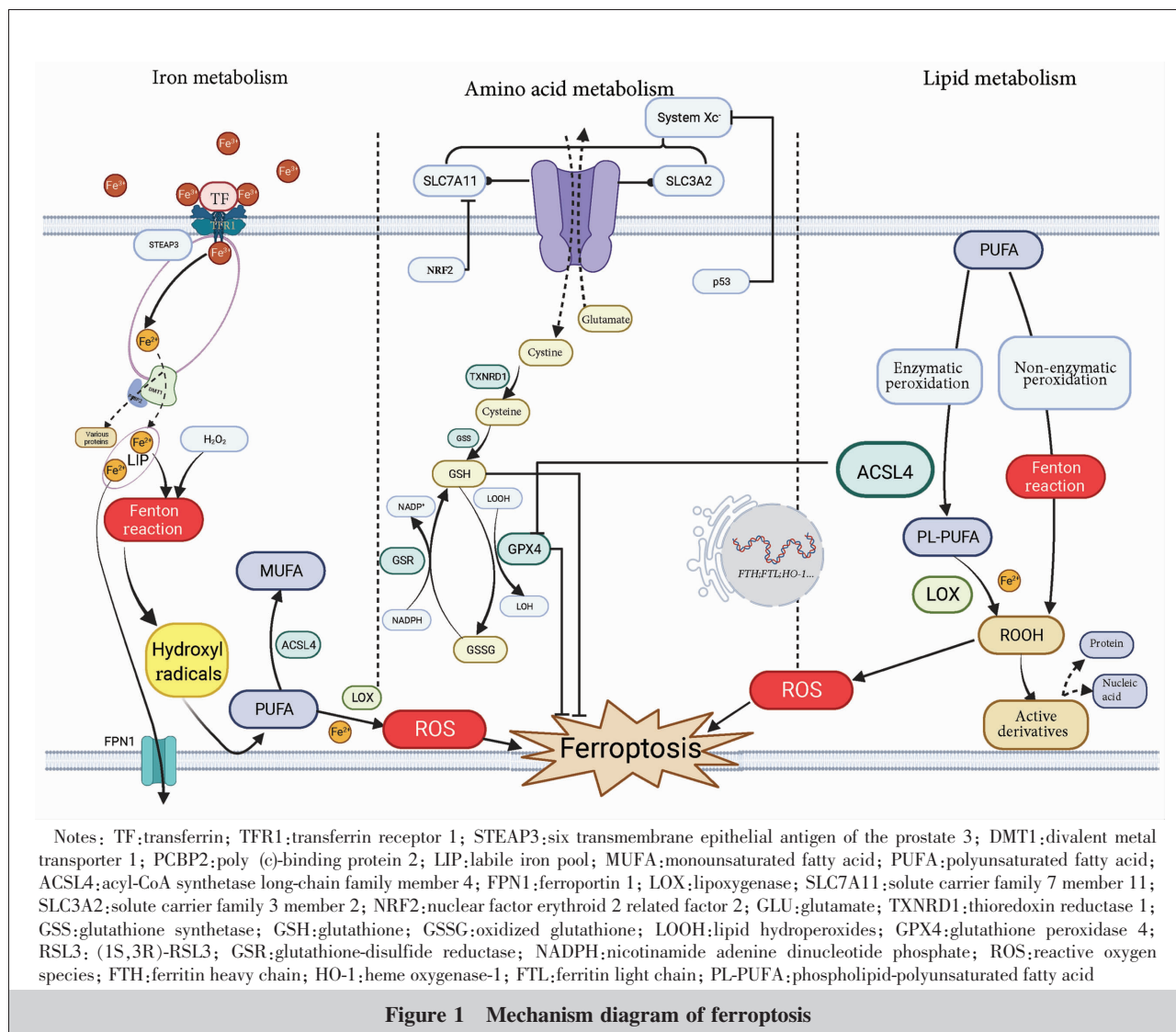
1.2.3 脂质代谢

脂质过氧化的底物是游离的PUFA,参与脂质信号通路、构成膜磷脂等^[12]。含有高水平PUFA的膜对ROS效应相当敏感,极易发生脂质过氧化。脂质通过非酶促自氧化和酶促磷脂过氧化两种途径发生过氧化。脂质的非酶促自氧化即通过Fenton反应形成脂质过氧化自由基 $\text{ROO}^{\cdot}$ 并生成过氧化脂质等;酶促磷脂过氧化主要是LOX介导^[16]。脂质的广泛过氧化会改变脂质膜的组成、结构和动力学等特征,蛋白质或核酸被LOOH分解产生的活性派生物反应,导致细胞死亡^[12,16]。综上,脂质过氧化是铁死亡过程中导致细胞死亡的直接原因。

1.3 研究铁死亡的常用试剂

1.3.1 脂质过氧化的评估

铁死亡在发生机制上以LOOH致命累积为主要特征;化学成分的变化主要是ROS水平升高、Cys摄入减少和GSH消耗^[9]、细胞内还原性辅酶I(NADH)的消耗、氧化含PUFA的磷脂^[14];同时还有LOOH修复能力和氧化还原活性铁的可用性失缺等特征^[15]。 Fe^{2+} 水平增高和ROS大量累积是铁死亡核心特点^[17];还原性辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide



phosphate, NADPH)^[12]、LOOH 和 PUFA^[16]等均为铁死亡标志物。

因此,测定脂质过氧化对于评估铁死亡是否发生在特定背景下至关重要。Dixon 等^[3]设计了C11-BODIPY 和 Liperfluo,一种亲脂性 ROS 传感器,并用流式细胞仪进行分析,提供了一种快速、间接的方法来检测脂质 ROS。利用气相色谱-质谱结合负离子化学电离,可以在生物体液中准确测定脂质过氧化产生的异前列腺素,是目前认为研究活性生物体内脂质过氧化的有效方法^[18]。

1.3.2 铁死亡诱导剂和抑制剂

目前主要铁死亡诱导剂有 4 类: System Xc⁻ 抑制剂(Erastin 及其类似物、磺胺吡啶、谷氨酸和索拉非尼等)、GPX4 抑制剂(如 RSL3、ML162 和 FIN56)、亲脂性抗氧化剂 CoQ10^[19]和间接抑制 GPX4 活性并

刺激脂质过氧化的 FINO2^[20](Table 1)。

由于铁死亡的抑制有着不同机制,新抑制剂的表征应伴随着抗氧化或铁螯合活性的评估,许多 LOX 抑制剂和 MEK 抑制剂表现出抗氧化活性。

2 脑胶质瘤与铁死亡

2.1 铁死亡关键调节因子与胶质瘤

2.1.1 GPX4

GPX4 属于谷胱甘肽过氧化物酶家族(GPX1~8),是铁死亡的核心调节因子。GPX4 以 GSH 为底物降解小分子过氧化物和部分 LOOH,抑制细胞内的脂质过氧化^[21]。GPX4 活性降低或失活可能通过调节 LOX 活性导致膜脂上 ROS 过度累积进而导致铁死亡^[15,22]。胶质瘤组织和细胞系中 GPX4 的表达水平

Table 1 Function of different ferroptosis inducers and ferroptosis inhibitors

Type	Name	Target point	Function
Inducer	Erastin and its analogues	System Xc ⁻	Block cystine take in, and lead to GSH depletion
	Sulfasalazine	System Xc ⁻	Block cystine take in(less efficiently), and lead to GSH depletion
	Glutamate	System Xc ⁻	Block cystine take in(high concentration), and lead to GSH depletion
	Sorafenib	System Xc ⁻	Indirectly block system Xc ⁻
	RSL3	GPX4	Inhibition of GPX4, lead to lipid hydroperoxide accumulation
	ML162	GPX4	Inhibition of GPX4, lead to lipid hydroperoxide accumulation
	FIN56	SQS and GPX4	Deplete CoQ10, and lead to reduced GPX4 protein abundance
	FINO2	GPX4	Cause lipid peroxidation and lose GPX4 activity
Inhibitor	Vitamin E, α -Tocopherol		Block lipid peroxidation propagation
	D-PUFAs		Block the onset and propagation of lipid peroxidation
	Desferrioxamine, cyclopentanone and deferiprone		Consume iron and prevent lipid peroxidation
	Dopamine		Block GPX4 degradation
	Vildagliptin, alogliptin and rigliptin DPP4		Block DPP4-mediated lipid peroxidation

相对较高,且 GPX4 表达量与胶质瘤分级呈正相关,敲除 GPX4 会抑制脑胶质瘤细胞的增殖和迁移^[23],脑胶质瘤中的 FXR1 可上调 GPX4 表达,但 P38 和 ERK 通路会降低 GPX4 表达水平^[15]。因此,GPX4 可能成为脑胶质瘤新的治疗靶点。

2.1.2 System Xc⁻

System Xc⁻由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成,主要功能是将细胞外的胱氨酸运入细胞和谷氨酸反向运输^[15]。System Xc⁻正常运行对于神经信号传导十分重要,尤其在铁死亡中作用重大,可以促使合成 GSH,是 GPX4-GSH 铁死亡防御通路的重要一环^[24]。System Xc⁻是脑胶质瘤释放谷氨酸的主要途径,在脑胶质瘤患者中明显上调,可降低 ROS 水平抵抗铁死亡^[9]。

System Xc⁻两个亚基中 SLC7A11 意义更大。SLC7A11 属于溶质载体家族,用于摄取胱氨酸以合成 GSH 和抗氧化防御,抑制细胞死亡^[25-26]。研究表明 SLC7A11 过表达会导致 DNA 双链断裂并增强脑胶质瘤对放疗的敏感性,能加速脑胶质瘤生长^[27]。

2.1.3 肿瘤抑制因子 P53

TP53 基因编码 P53,促进细胞周期停滞、衰老和凋亡,是人类癌症中突变最频繁的抑癌基因^[28]。P53 是一种转录因子,通过选择性转录调节各种靶基因或与其他蛋白质相互作用来调节各种细胞反应。研究发现 TP53 突变会导致神经元重编程,促进肿瘤发生;P53 异常通过神经促进肿瘤,可能与脑胶质瘤存在一定关联^[29]。在铁死亡中,P53 通过 USP7、SLC7A11 等多种途径抑制 System Xc⁻表达,增加癌

细胞对铁死亡诱导剂的敏感性,促进铁死亡^[11,16,28]。P53 与胶质瘤也有着密切的联系。根据癌症基因组谱(The Cancer Genome Atlas,TCGA),78%胶质母细胞瘤病例存在 TP53 突变^[30],而继发性胶质母细胞瘤中 TP53 突变显著性增加^[31]。因此,P53 通路被认为是低级别胶质瘤向高级别胶质瘤进展的关键因素。

2.1.4 NCOA4

NCOA4 通过参与自噬体的形成和铁蛋白的降解导致铁的释放^[16],因此,调控 NCOA4 可实现细胞铁稳态的调节、确定铁蛋白通量,并影响铁死亡诱导剂的敏感性^[32]。NCOA4 与铁蛋白自噬和铁死亡的联系已被实验证实,提示了 NCOA4 调控的自噬过程在铁死亡中的重要意义^[12]。有趣的是,有实验对胶质母细胞瘤剥夺胱氨酸,发现微管相关蛋白累积,提示自噬的发生,并观测到 FTH1 水平降低导致细胞死亡,但 NCOA4 缺失可抑制这一点,同时 FTH1 降解和细胞死亡需要谷氨酰胺,更加证明了 NCOA4 的作用^[33]。也有研究认为 COPZ1/NCOA4/FTH1 轴是胶质母细胞瘤新的治疗靶点^[34],靶向 NCOA4 是潜在的治疗途径^[35]。

2.1.5 NRF2

NRF2 是一种关键转录因子,由 NFE2L2 编码,调控约 250 个与细胞稳态有关的基因^[9]。NRF2 主要控制 FTL/FTH1、SLC40A1 与许多活性中间体代谢(如 NADPH)和 GSH 的合成与代谢等^[36]。在正常生理条件(常氧)下,NRF2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH associated protein 1,KEAP1)结合,被泛素化降解,当细胞接触大量亲电子试剂或细胞

毒剂或进入氧化应激状态时, NRF2 与 KEAP1 分离并迅速转移到细胞核与抗氧化反应元件(antioxidant response elements, ARE)相互作用,最终维持细胞内氧化还原稳态^[9,16]。与正常脑组织相比,胶质母细胞瘤中 NRF2 表达量增加了 3 倍^[16],与较低生存率和不良预后有关。NRF2 过表达或 KEAP1 敲低可通过铁死亡相关过程促进胶质母细胞瘤恶性进展^[9]。NRF2 可上调神经胶质瘤细胞中的 System Xc⁻和 GPX4 表达来抑制铁死亡^[12,15]。

2.1.6 其他调节因子

谷氨酰胺转运蛋白(SLC1A5)^[37]、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)^[9]、激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)^[16]、TFR^[9]、外壳复合物亚基 Zeta 1(COPZ1)^[9,15]等也是铁死亡重要调控因子,并证实与脑胶质瘤有着密切关系。

2.2 脑胶质瘤与铁死亡的研究

2.2.1 脑胶质瘤细胞中铁活动特点

在癌细胞中 TF 通常会过度表达,而对脑胶质瘤来说,血脑屏障通透程度低,限制了大脑与许多物质(如铁和一些抗癌药物)的接触,此时铁的转运依赖于血管内皮细胞管膜上表达的 TFR,TF 与 TFR 结合,内化转铁蛋白受体复合体,进入内皮的内膜侧释放;但大部分通过铁氧化穿过血脑屏障的铁会被由少突胶质细胞合成的 TF 抢先结合,导致仅有极少量能与大脑直接接触^[14]。

2.2.2 脑胶质瘤特殊的生理特点有利于铁死亡的发生

肿瘤细胞 TFR1 与 TF 表达显著性高于正常细胞,高代谢肿瘤的生长与正常细胞相比表现出更高的铁需求依赖^[3,26,38],即铁成瘾^[39]。大脑代谢率高,且随年龄增长铁逐渐累积,通过基因敲除和过表达小鼠以及体外实验等被证明大脑具体转铁机制与膜铁转运蛋白 1(ferroportin1, FPN1)相关^[40-41],同时脑胶质瘤代谢亢进说明对铁的依赖性较高。胶质瘤微环境中铁元素处于高水平^[10],而胶质母细胞瘤癌症干细胞铁摄取量比非干细胞肿瘤细胞还高 2~3 倍^[42],可能是癌症干细胞能够在铁蛋白中储存大量铁^[43],具备铁死亡诱发基础。神经系统含有体内最高含量 PUFA,大脑膜结构也含有高浓度 PUFA,它是产生过氧化物的主要底物^[26],为脑胶质瘤铁死亡准备物质条件。因此,脑胶质瘤对铁死亡的诱导更为敏感,

铁死亡发生条件极易满足。

2.2.3 铁死亡在脑胶质瘤中发生频繁

CoQ 是 FSP1-CoQ 铁死亡防御信号通路的重要物质。研究证实 FSP1-CoQ10-NAD(P)H 轴平行于 GPX4 途径调控铁死亡的机制^[44-45]。同时,CoQ 主要以泛醇的形式存在于人体,但脑和肺除外,可能是由于这两种组织中氧化应激频繁,将泛醇氧化成了氧化形式的泛醌,并且 Jarmuszkiewicz 等^[46]通过分析影响 CoQ 氧化还原稳态的因素及其与线粒体 ROS 产生的关系,认为 CoQ 还原水平可能是评估总线粒体 ROS 形成的有用的标记,说明 CoQ 存在形式和铁死亡的关键物质 ROS 密切相关。根据 GEPIA 数据库查找比对基因表达,癌细胞中 *SLC7A11*、*GPX4* 和 *CoQ* 等基因高表达,表明癌细胞铁死亡防御通路异常活跃^[23-24,44-45,47-49],意味着铁死亡在癌细胞中频繁发生。

此外,多种神经系统疾病与铁死亡有关^[50]。研究表明铁死亡与胶质母细胞瘤的发生及进展相关($P<0.05$)^[51]。Yee 等^[52]通过构建原位异种移植胶质母细胞瘤小鼠模型,发现中性粒细胞耗竭可抑制胶质母细胞瘤坏死;在体外共培养中加入包括铁死亡在内的多种凋亡抑制因子等,实验发现中性粒细胞杀死胶质母细胞瘤的机制包含将含有髓过氧化物酶的颗粒转移到胶质母细胞瘤中,诱导铁依赖性 LOOH 的累积进而导致铁死亡。而早期肿瘤进展期间某些肿瘤损伤会将中性粒细胞募集到组织损伤部位,形成铁死亡正循环^[52]。

2.2.4 铁死亡对脑胶质瘤有着天然的抑制优势

铁死亡可以逆转化疗导致的耐药性^[15]。铁死亡配合化疗可以取得较好的治疗效果。铁死亡后,在周围细胞中扩散的物质能增加化疗药物的抗肿瘤作用和肿瘤细胞对放化疗药物的敏感性^[15],对胶质瘤细胞起到多重抑制作用。铁死亡对于处于高度间质状态或逃避药物治疗的肿瘤细胞,可通过消除缺乏关键营养素或产生细胞应激抑制肿瘤^[16]。因此,靶向铁死亡的药物对于脑胶质瘤的临床治疗具有较强的开发潜力和价值。

研究发现,尽管铁死亡导致胶质母细胞瘤死亡并促进免疫细胞的激活和浸润,但会导致肿瘤的恶性进展^[53]。铁死亡后胶质母细胞瘤释放的因子可能会建立免疫抑制微环境,免疫细胞浸润多为调节性

免疫抑制表型,并诱导巨噬细胞 M2 极化(M1 型巨噬细胞标志物 CD86 下调,M2 型巨噬细胞标志物 CD163 增加)。加入铁死亡抑制剂逆转了体内胶质母细胞瘤的免疫抑制表型,提高了胶质母细胞瘤异种移植模型中抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法的疗效(CD80 和 CD206 表达差异均 $P<0.001$)。相关的具体机制尚待进一步探索。

2.2.5 脑胶质瘤与铁死亡的基因研究

通过对脑胶质瘤患者和非肿瘤对照组的 mRNA 表达谱、基因变异及相应的临床资料分析,Wan 等^[54]在 REMBRANDT 微阵列队列中构建基于铁死亡相关基因标识的风险评分,并在中国胶质瘤基因组图谱(the Chinese Glioma Genome Atlas,CGGA)的 CGGA-693、CGGA-325 和 TCGA 等其他数据集中进行验证,大多数(96.6%)铁死亡相关基因在脑胶质瘤和无肿瘤组等中存在差异表达。同时,低铁死亡相关基因标识风险评分的脑胶质瘤患者表现出更令人满意的临床结果,预后较好。功能分析显示,风险评分组与免疫检查点阻断相关阳性特征的富集评分呈正相关,表明通过铁死亡风险评分进行脑胶质瘤免疫治疗的作用。

Liu 等^[55]分析了 CGGA、TCGA、GSE16011 数据集和脑瘤分子数据库的全转录数据,发现了 19 个铁死亡相关基因与脑胶质瘤临床和病理特征高度相关,铁死亡与预后(CGGA、TCGA、GSE16011、REMBRANDT 的 AUC 值分别为 0.903、0.760、0.806、0.772)、TMZ 耐药性(U87 系 $P<0.001$,U251 系 $P<0.001$)、细胞自噬和胶质瘤细胞的迁移($P<0.001$)等相关,认为铁死亡相关基因与脑胶质瘤进展有相关。

Zhuo 等^[56]收集了 TCGA 和 CGGA RNA 测序数据集,系统评估了脑胶质瘤患者中铁死亡相关基因表达谱与预后的关系,揭示了铁死亡相关基因可以根据不同的临床和分子特征对脑胶质瘤患者进行分类,并提出了与脑胶质瘤病理特征相关的 25 个基因,提出了一种能够独立预测脑胶质瘤患者预后风险的评分系统。

Liu 等^[53]对 CGGA RNA-seq 队列、TCGA RNA-seq 队列、REMBRANDT 微阵列队列和 GSE16011 微阵列队列中的 1 750 个脑胶质瘤和 20 个正常脑样本使用单样本基因集富集分析(single-sample gene set enrichment analysis,ssGSEA)计算细胞程序性死

亡(programmed cell death,PCD)评分,发现铁死亡 PCD 评分最高,表明铁死亡是脑胶质瘤中最丰富的 PCD,具有预后价值。从临床分析结果来看,铁死亡的基因标识也可作为评价指标对脑胶质瘤的治疗与预后进行风险评分。

2.3 铁死亡与脑胶质瘤治疗药物

目前治疗脑胶质瘤的诸多临床药物也被陆续证实与铁死亡有密切联系,进一步说明了两者的强相关性。

恶性胶质瘤一线治疗标准方案 TMZ,具有口服、易渗透血脑屏障、酸性环境稳定等优点^[35]。研究证明胶质母细胞瘤对 TMZ 的敏感程度大于星形胶质细胞,TMZ 治疗可能对胶质母细胞瘤有特殊作用^[16]。目前已证实 TMZ 治疗后细胞中 xCT、NRF2 和 ATF4 表达增加^[16,35],可能诱导脑胶质瘤细胞铁死亡;且铁死亡被证明可改善 TMZ 的耐药性^[14]。

柳氮磺吡啶(sulfasalazine,SAS)已被美国、欧洲批准用于治疗脑胶质瘤^[9],可以清除 ROS、诱导癌症细胞凋亡、减轻脑胶质瘤诱发的癫痫。研究表明 SAS 和铁死亡也存在密切的联系,包括 ATF4、xCT 等途径,并且与 TMZ 有协同作用^[16]。研究还发现缺氧通过激活 PI3K/AKT/HIF-1 α 轴上调 SLC7A11,增强脑胶质瘤对 SAS 诱导的铁死亡的抵抗力。AKT 抑制剂 MK-2206 和 HIF-1 α 抑制剂能逆转该效应,在体内的皮下和原位异种移植小鼠模型也说明了这一点,印证了两者的关系^[57]。

青蒿素是从青蒿中提取的活性成分,其主要活性物质双氢青蒿素(dihydroartemisinin,DHA)被证实对多种癌细胞具有毒性作用^[58],可能涉及包括抑制转移和血管生成、DNA 损伤和修复以及促癌信号传导抑制等一系列细胞过程^[59]。研究新发现铁死亡也是其抗癌机制:DHA 消耗了还原型谷胱甘肽,使氧化型谷胱甘肽累积,导致脑胶质瘤细胞中脂质 ROS 和丙二醛水平增加,诱导胶质瘤细胞铁死亡;进一步研究发现 DHA 诱导脑胶质瘤铁死亡、GPX4 水平降低、PERK/ATF4 信号通路等有关^[16,60]。在一项研究中表明,SAS 单独对脑胶质瘤没有影响或仅有轻微影响(200 μm 较有效),而 DHA 会以剂量依赖性方式导致细胞活力降低,而 SAS 和 DHA 联合治疗(共价结合)在大多数使用浓度下对降低细胞活力和诱导死亡都非常有效(0.05 μm 时已很明显)^[61]。

此外,二甲双胍等药物与铁死亡的联系也被证实^[62],说明其在脑胶质瘤治疗中的重大作用,对进一步设计药物提供了重要线索。

3 结 语

伴随科技发展,脑胶质瘤的治疗也不断取得突破。铁死亡因为贴合脑胶质瘤独特生理特点引起高度关注,对于抑制胶质瘤细胞增殖、延长患者生存期等具有极其重大的意义。目前的治疗手段对于改善脑胶质瘤患者的生活质量、延长总生存期等存在极大的局限性,深入探究铁死亡相关机制,对于进一步阐明肿瘤细胞生命活动过程、开发新的治疗药物、探索新层面治疗策略等有着积极的意义。

参考文献:

- [1] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401–2421.
- [2] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 吴帅帅, 乔小放, 赵红梅, 等. 脑胶质瘤的临床治疗进展[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(13): 2899–2902.
WU S S, QIAO X F, ZHAO H M, et al. Progress in clinical treatment of brain glioma [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(13): 2899–2902.
- [6] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会, 等. 脑胶质瘤诊疗指南(2022版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(8): 757–777.
National Health Commission Medical Administration and Medical Administration, Chinese Anti-Cancer Association Glioma Professional Committee, Chinese Medical Doctor Association, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of glioma (2022 Edition)[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2022, 38(8): 757–777.
- [7] BODEI L, HERRMANN K, SCHÖDER H, et al. Radio-theranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19: 534–550.
- [8] 李德培, 陈忠平. 脑胶质瘤治疗现状与进展[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(18): 2312–2316.
LI D P, CHEN Z P. Current status and progress in the treatment of brain glioma [J]. *Journal of Practical Medicine*, 2021, 37(18): 2312–2316.
- [9] WAN S, ZHANG G, LIU R, et al. Pyroptosis, ferroptosis, and autophagy cross-talk in glioblastoma opens up new avenues for glioblastoma treatment [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 115.
- [10] 黄雪阳. Fe³⁺抵抗醋酸棉酚杀伤脑胶质瘤细胞的作用[D]. 镇江: 江苏大学, 2021.
HUANG X Y. Fe³⁺ resists the killing effect of gossypol acetate on glioma cells[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2021.
- [11] HUANG R, DONG R, WANG N, et al. Adaptive changes allow targeting of ferroptosis for glioma treatment [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(7): 2055–2074.
- [12] 袁凡恩. 细胞铁死亡与胶质瘤[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24(2): 122–124.
YUAN F E. Ferroptosis and glioma [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosurgery*, 2019, 24(2): 122–124.
- [13] XIE Y, HOU T, LIU J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis as a potential treatment for glioblastoma [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1091118.
- [14] 张启健, 鲁晓杰. 铁死亡与胶质瘤的研究进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2023, 20(2): 230–233.
ZHANG Q J, LU X J. Research progress on ferroptosis and glioma [J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2023, 20(2): 230–233.
- [15] ZHANG G, FANG Y, LI X, et al. Ferroptosis: a novel therapeutic strategy and mechanism of action in glioma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 947530.
- [16] ZHOU Y, FANG C, XU H, et al. Ferroptosis in glioma treatment: current situation, prospects and drug applications[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 989896.
- [17] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43.
- [18] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5080843.
- [19] SHIMADA K, SKOUTA R, KAPLAN A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497–503.

- [20] ABRAMS R P,CARROLL W L,WOERPEL K A. Five-membered ring peroxide selectively initiates ferroptosis in cancer cells[J]. *ACS Chem Biol*,2017,11(5):1305–1312.
- [21] YANG W S,STOCKWELL B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*,2016,26(3):165–176.
- [22] SOUZA F D C,FERREIRA M T,COLQUHOUN A. Influence of lipoxygenase inhibition on glioblastoma cell biology[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(21):8395.
- [23] ZHAO H,JI B,CHEN J,et al. GPX4 is involved in the proliferation,migration and apoptosis of glioma cells [J]. *Pathol Res Pract*,2017,213(6):626–633.
- [24] KOPPULA P,ZHUANG L,GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis,nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*,2020,12(8):599–620.
- [25] 孙世成. RNA 结合蛋白 NKAP 以 m6A 依赖性方式调控胶质母细胞瘤细胞铁死亡的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学,2022.
SUN S C. Study on the role and mechanism of RNA-binding protein NKAP in regulating ferroptosis of glioblastoma cells in an m6A-dependent manner[D]. Jinan: Shandong University,2022.
- [26] 李泉. 褪黑素受体激动剂 Tasimelteon 触发铁死亡抑制脑胶质瘤增殖及其机制研究[D]. 大连: 大连医科大学,2022.
LI Q. Melatonin receptor agonist Tasimelteon triggers ferroptosis and inhibits glioma proliferation and its mechanism[D]. Dalian: Dalian Medical University,2022.
- [27] HU N,HU W H,ZHOU S L,et al. SLC7A11 negatively associates with mismatch repair gene expression and endows glioblastoma cells sensitive to radiation under low glucose conditions[J]. *Neoplasia*,2021,68(6):1147–1156.
- [28] CHI H,LI B,WANG Q,et al. Opportunities and challenges related to ferroptosis in glioma and neuroblastoma [J]. *Front Oncol*,2023,13:1065994.
- [29] AMIT M,TAKAHASHI H,DRAGOMIR M P,et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer[J]. *Nature*,2020,578(7795):449–454.
- [30] MAO H,LEBRUN D G,YANG J,et al. Deregulated signaling pathways in glioblastoma multiforme: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Cancer Invest*,2012,30(1):48–56.
- [31] LUDWIG K,KORNBLUM H I. Molecular markers in glioma[J]. *J Neurooncol*,2017,134(3):505–512.
- [32] MANCIAS J D,PONTANO VAITES L,NISSIM S,et al. Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis[J]. *Elife*,2015,4:e10308.
- [33] HAYASHIMA K,KIMURA I,KATOH H. Role of ferritinophagy in cystine deprivation-induced cell death in glioblastoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2021,539:56–63.
- [34] ZHANG Y,KONG Y,MA Y,ET AL. Loss of COPZ1 induces NCOA4 mediated autophagy and ferroptosis in glioblastoma cell lines[J]. *Oncogene*,2021,40(8):1425–1439.
- [35] SHI J,YANG N,HAN M,et al. Emerging roles of ferroptosis in glioma[J]. *Front Oncol*,2022,12:993316.
- [36] DODSON M,CASTRO-PORTUGUEZ R,ZHANG D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*,2019,23:101107.
- [37] HAN L,ZHOU J,LI L,et al. SLC1A5 enhances malignant phenotypes through modulating ferroptosis status and immune microenvironment in glioma [J]. *Cell Death Dis*,2022,13(12):1071.
- [38] VO V T A,KIM S,HUA T N M,et al. Iron commensalism of mesenchymal glioblastoma promotes ferroptosis susceptibility upon dopamine treatment[J]. *Commun Biol*,2022,5(1):593.
- [39] RODRIGUEZ R,SCHREIBER S L,CONRAD M. Persister cancer cells: iron addiction and vulnerability to ferroptosis[J]. *Mol Cell*,2022,82(4):728–740.
- [40] YOU L,YU P P,DONG T,et al. Astrocyte-derived hepcidin controls iron traffic at the blood-brain-barrier via regulating ferroportin 1 of microvascular endothelial cells [J]. *Cell Death Dis*,2022,13(8):667.
- [41] MOLINARI C,MORSANUTO V,GHIRLANDA S,et al. Role of combined lipoic acid and vitamin D3 on astrocytes as a way to prevent brain ageing by induced oxidative stress and iron accumulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2019,2019:2843121.
- [42] SZYMONIK J,WALA K,GÓRNICKI T,et al. The impact of iron chelators on the biology of cancer stem cells[J]. *Int J Mol Sci*,2021,23(1):89.
- [43] PARK K J,KIM J,TESTOFF T,et al. Quantitative characterization of the regulation of iron metabolism in glioblastoma stem - like cells using magnetophoresis[J]. *Biotechnol Bioeng*,2019,116(7):1644–1655.
- [44] DOLL S,FREITAS F P,SHAH R,et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*,2019,575(7784):693–698.
- [45] BERSUKER K,HENDRICKS J M,LI Z,et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*,2019,575(7784):688–692.

- [46] JARMUSZKIEWICZ W,DOMINIAK K,BUDZINSKA A, et al. Mitochondrial coenzyme Q redox homeostasis and reactive oxygen species production[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*,2023,28(3):61.
- [47] ZHAO L,ZHOU X,XIE F,et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022,42(2):88-116.
- [48] LUO Y,TIAN G,FANG X,et al. Ferroptosis and its potential role in glioma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Antioxidants (Basel)*,2022,11 (11):2123.
- [49] 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.
- [50] 张珂嘉,蒋诗敏,周瑶,等. 铁死亡机制及其在神经系统疾病中的研究进展[J]. *徐州医科大学学报*,2021,41(5): 380-385.
ZHANG K J,JIANG S M,ZHOU Y,et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its application in neurological diseases[J]. *Journal of Xuzhou Medical University*,2021,41(5):380-385.
- [51] 张文丽,孔凡虹,季楠,等. 铁死亡与胶质母细胞瘤相关性探讨[J]. *标记免疫分析与临床*,2018,25(2):275-288.
ZHANG W L,KONG F H,JI N,et al. Discussion on the correlation between ferroptosis and glioblastoma[J]. *Marker Immunoassay and Clinic*,2018,25(2):275-288.
- [52] 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.
- [53] LIU T,ZHU C,CHEN X,et al. Ferroptosis,as the most enriched programmed cell death process in glioma,induces immunosuppression and immunotherapy resistance [J]. *Neuro Oncol*,2022,24(7):1113-1125.
- [54] WAN R J,PENG W,XIA Q X,et al. Ferroptosis - related gene signature predicts prognosis and immunotherapy in glioma[J]. *CNS Neurosci Ther*,2021,27(8):973-986.
- [55] LIU H J,HU H M,LI G Z,et al. Ferroptosis-related gene signature predicts glioma cell death and glioma patient progression[J]. *Front Cell Dev Biol*,2020,8:538.
- [56] ZHUO S,CHEN Z,YANG Y,et al. Clinical and biological significances of a ferroptosis-related gene signature in glioma[J]. *Front Oncol*,2020,10:590861.
- [57] SUN S,GUO C,GAO T,et al. Hypoxia enhances glioma resistance to sulfasalazine-induced ferroptosis by upregulating SLC7A11 via PI3K/AKT/HIF-1 α axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2022,2022:7862430.
- [58] 周许薇,谭蔚锋,解方园,等. 双氢青蒿素抗癌药理作用机制的研究进展[J]. *药实践杂志*,2019,37(3):206-210.
ZHOU X W,TAN W F,XIE F Y,et al. Research progress on the anti-cancer pharmacological mechanism of dihydroartemisinin[J]. *Journal of Pharmaceutical Practice*,2019, 37(3):206-210.
- [59] EFFERTH T. From ancient herb to modern drug: artemisia annua and artemisinin for cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*,2017,46:65-83.
- [60] CHEN Y,MI Y,ZHANG X,et al. Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2019,38(1):402.
- [61] ACKERMANN A,ÇAPCI A,BUCHFELDER M,et al. Chemical hybridization of sulfasalazine and dihydroartemisinin promotes brain tumor cell death [J]. *Sci Rep*,2021,11(1):20766.
- [62] 朱鹏磊,金林. 二甲双胍诱导铁死亡抑制胶质瘤细胞增殖作用机制的研究[J]. *浙江中西医结合杂志*,2023,33 (2):112-122.
ZHU P L,JIN L. Research on the mechanism of metformin-induced ferroptosis and inhibition of glioma cell proliferation [J]. *Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*,2023,33(2):112-122.