



基于铁死亡的抗结直肠癌药物的应用*

陈燕华¹⁾ 莫中成²⁾ 刘艳丽¹⁾ 邱媛¹⁾ 刘龙飞^{1)**}

(1) 南华大学附属南华医院普外科, 衡阳 421002; (2) 桂林医学院基础医学院组织胚胎教研室, 基础医学研究所, 桂林 541199)

摘要 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是癌症相关死亡的第二大主要原因, 且患者趋于年轻化, 化疗、免疫治疗及靶向治疗等药物治疗虽然取得进展, 但因药物的毒性、耐药及价格昂贵严重影响CRC的综合治疗效果, 因此寻求新的、更敏感有效的药物和药物靶点是当前研究的热点。铁死亡作为一种近期发现的细胞死亡调节方式, 它与癌症药物耐药性、敏感性密切相关, 激活铁死亡成为克服传统癌症治疗耐药机制的潜在策略, 诱导铁死亡的药物研发应用有望成为治疗CRC的有效手段。本文综述在CRC中铁死亡相关代谢途径药物研究的最新进展, 以便整体认识基于铁死亡的药物在CRC中作用的具体机制, 充分发掘其治疗潜力, 为CRC的诊疗和耐药性的解决提供新的思路。

关键词 结直肠癌, 铁死亡及相关药物, 铁代谢

中图分类号 Q291, R735

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0530

据悉, 2020年癌症死亡的人数近1 000万, 而结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是其相关死亡的第二大主要原因^[1]。全世界每年约有190万CRC新发病例, 且患者逐渐趋于年轻化, 流行病学统计调查显示, 50岁以下即被诊断为CRC的病人在未来十年会日趋增多^[2], 且首次确诊为CRC的人中, 约20%已发生转移, 约40%治疗后复发。尽管CRC的治疗取得了很大进展, 但由于其靶点的广谱性和肿瘤细胞的耐受性^[3], CRC 5年生存率不到20%, 总体预后仍然较差^[4], 因此新的、更敏感有效的药物和药物靶点的研发非常迫切。近期大量研究表明, 铁死亡与癌症治疗耐药性有关, 诱导铁死亡被证明可以逆转耐药性^[3]。

铁死亡是一种以铁依赖的脂质过氧化物积累为特征的细胞程序性死亡方式。它在形态学、生化和遗传水平上区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬^[5]。“铁死亡”一词2012年被命名, 用来描述由化合物Erastin和RSL3诱导的铁依赖性、非凋亡形式的细胞死亡^[6]。目前铁死亡及其机制已成为研究热点, 铁死亡包含3个特征: a. 分子特征 (图1)。谷胱甘肽过氧化物酶4 (GPX4) 对脂质过氧化物修复能力的丧失、氧化还原活性铁的可利用

性, 以及含多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的磷脂的氧化, 其中后者是铁死亡的主要驱动因素, 因此调节上述过程的分子可能诱导或抑制铁死亡, 如溶质载体家族7成员11 (SLC7A11/XCT) 是胱氨酸/谷氨酸反转运体 (XC-) 系统的一个亚基, 它被认为是铁死亡最重要的调节因子之一, 通过引入半胱氨酸合成谷胱甘肽 (GSH), GSH是GPX4在脂质过氧化物转化为脂质醇过程中的酶共底物, 核受体共激活因子4 (NCoA4) 通过降解铁蛋白和增加细胞不稳定铁水平而诱导铁死亡^[6], 另一个重要基因是酰基辅酶A合成酶长链家族成员4 (ACSL4), 通过使细胞膜富含长的多不饱和脂肪酸而诱导铁死亡^[7]。b. 与其他程序性死亡相区别的形态学特征, 铁死亡导致质膜破裂、线粒体萎缩、线粒体嵴缩小甚至消失^[8]。c. 独特的生化特征, 如铁积累、脂质过氧化、 $\Delta\psi_m$ 升高等^[6]。

* 湖南省自然科学基金 (2020JJ4552), 湖南省卫生健康委员会 (20201948) 和湖南省研究生科研创新项目 (CX20210981) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 18973458249, E-mail: 1987868044@qq.com

收稿日期: 2022-11-12, 接受日期: 2023-02-13

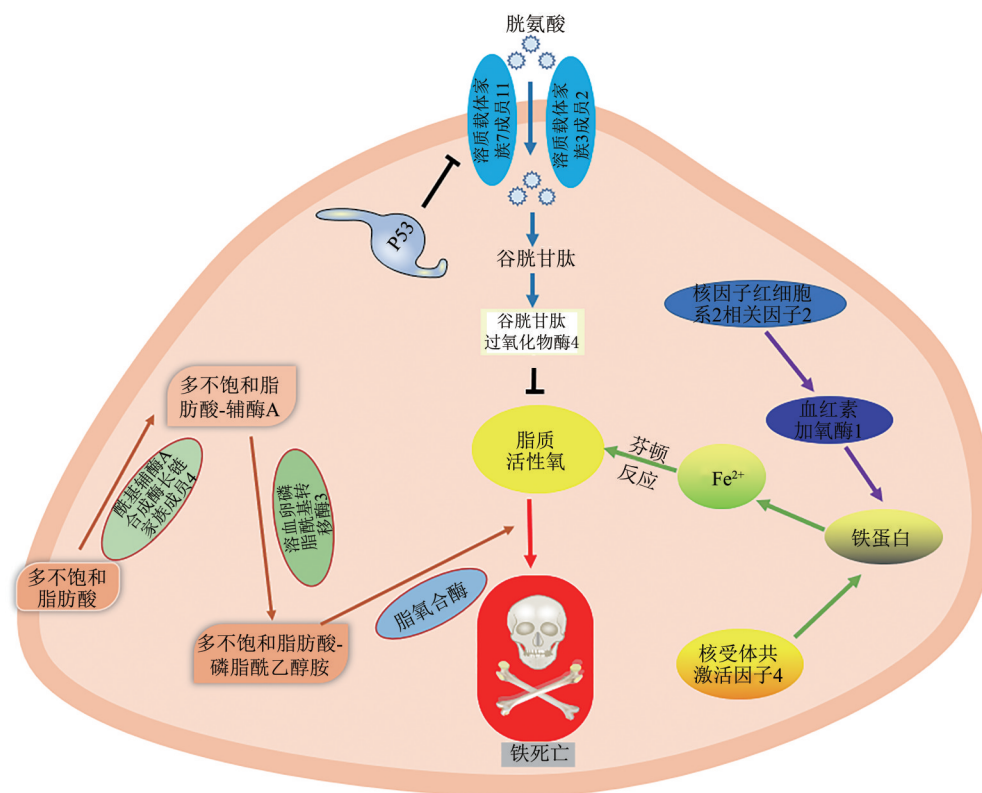


Fig. 1 Main characteristic molecules and signal pathways regulating ferroptosis

图1 调控铁死亡的主要特征分子及其信号通路

谷胱甘肽过氧化物酶4对脂质过氧化物修复能力的丧失、氧化还原活性铁的可利用性,以及含多不饱和脂肪酸的磷脂的氧化,都是铁死亡的驱动因素,因此调节上述过程的分子能诱导或抑制铁死亡,如溶质载体家族7成员11通过引入半胱氨酸合成谷胱甘肽,谷胱甘肽是谷胱甘肽过氧化物酶4在脂质过氧化物转化为脂质醇过程中的酶共底物,核受体共激活因子4通过降解铁蛋白和增加亚铁离子而诱导铁死亡,另一个重要基因是酰基辅酶A合成酶长链家族成员4,通过使细胞膜富含长的多不饱和脂肪酸而诱导铁死亡。

1 铁死亡在结直肠癌中的作用

根据目前的研究发现,铁死亡参与了多种病理过程。它与肝脏、心脏和肾脏的缺血再灌注损伤以及阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病等神经退行性疾病有关,其他疾病如肝纤维化、脑卒中、1型糖尿病、动脉粥样硬化和急性肾损伤也与铁死亡有关。它在各种类型的癌症中被观察到,包括乳腺癌、胃癌、肺癌、结直肠癌和胰腺癌等^[9],且它与上皮细胞向间充质细胞的转化(EMT)也有关,这使得癌细胞易于发生转移^[10]。在CRC中:富含丝氨酸/精氨酸剪接因子9(SFRS9)是富含丝氨酸/精氨酸(SR)的前mRNA剪接因子家族成员基因编码的蛋白质,敲除它可通过靶向降低GPX4的蛋白质水平来诱导CRC细胞铁死亡从而抑制CRC的进展^[11];短/支链酰基辅酶A脱氢酶(ACADSB)是酰基辅酶A脱氢酶的成员,通过调节CRC细胞铁死亡而影响CRC细胞的迁移、侵袭和增殖^[12];

菠萝蛋白酶通过诱导铁死亡有效抑制Kras突变的CRC^[13];具有序列相似度98个成员的家族A(FAM98A)是一种参与细胞增殖和迁移的微管相关蛋白,它通过激活应激颗粒中SLC7A11抑制铁死亡促进结直肠癌对5-氟尿嘧啶(5FU)的耐药^[14]。可见诱导细胞铁死亡已经成为治疗CRC的一种新方法和手段。铁死亡作为一种新的细胞死亡调节方式,它在肿瘤抑制中起着关键作用,且铁死亡与癌症治疗耐药性有关。因此,激活铁死亡的药物应用可能是克服传统CRC治疗耐药机制的潜在策略^[3]。

在CRC中,激活铁死亡的CRC治疗药物主要涉及铁代谢、脂代谢、谷胱甘肽代谢三条通路,且近期的研究还发现了新的代谢途径——GTP环水解酶1/四氢生物蝶呤(GCH1/BH4)代谢。现将CRC中铁死亡相关代谢途径药物研究的最新进展进行综述。

2 调控铁代谢影响铁死亡的抗CRC药物

虽然铁是细胞增殖所必需的, 但铁依赖的细胞程序性死亡是肿瘤生长和转移的重要屏障。铁即可促进癌细胞的增殖, 也助其死亡。细胞对铁的摄取是通过铁结合的转铁蛋白 (TF) 与转铁蛋白受体蛋白 1 (TFR1) 的结合介导的^[15]。在CRC中, 高铁可诱导CRC细胞铁死亡, 同时短时间铁暴露也可上调GSH相关蛋白SLC7A11和GPX4, 从而对抗铁诱导的脂质过氧化, 保护CRC细胞免受铁死亡的影响^[16]。CRC中影响铁代谢的主要分子有: 血红素加氧酶 1 (HO-1/HMOX1) 和NCoA4。其中HO-1是铁卟啉化合物血红素分解代谢过程中的限速酶, 它的上调促进血红素的降解和铁蛋白的合成, 改变了铁在细胞中的分布, 增强的HO-1表达可通过促进铁积累和活性氧 (ROS) 产生而诱导铁死亡^[17-19]; NCoA4则通过降解铁蛋白和增加细胞不稳定铁水平而诱导铁死亡^[6]。

2.1 西妥昔单抗

西妥昔单抗 (Cetuximab) 作为CRC靶向治疗药物, 它是一种免疫球蛋白G1, 靶向并结合癌细胞表达的表皮生长因子受体, 可竞争性抑制配体结合下游信号传导^[20]。西妥昔单抗被批准用于治疗RAS野生型转移性结直肠癌 (MCRC)。然而, 在Kras突变型MCRC中, 西妥昔单抗的预后仍然很差, 因铁死亡与Kras突变密切相关, 研究表明, 西妥昔单抗通过激活p38抑制核因子红细胞系2相关因子2 (Nrf2)/HO-1轴, 来增强RSL3对Kras突变CRC细胞的铁死亡^[21], 表明西妥昔单抗联合RSL3可能成为新的治疗CRC的手段 (图2)。

通过对其他癌症类型的研究发现, 靶向药物初步治疗后存活的细胞往往容易受到细胞代谢改变的影响, 包括氧化应激。天然产物衍生的抗癌化合物以多靶向的方式发挥其生物活性, 从而影响自身抑制癌细胞生长的多个生长调节途径, 与常规化疗药物一起作为辅助物来提高其总体治疗效果。 β 榄香烯是从中药莪术中分离出来的一种生物活性化合物, 具有广谱抗癌作用, 用于多种癌症^[22-23]。 β 榄香烯与西妥昔单抗联合可诱导Kras突变的CRC细胞铁依赖性ROS积累、GSH耗竭、脂质过氧化、HO-1和TRF上调以及铁死亡负调节蛋白GPX4、SLC7A11下调, 从而对药物敏感并抑制EMT^[24]。维生素C (VitC) 是一种抗氧化剂, 在药理剂量下可以引发氧化应激。研究发现在西妥昔单抗中添加

VitC会增加药物的持久性, 限制CRC细胞的生长, 并显著延缓CRC异种移植模型的获得性耐药。VitC和西妥昔单抗联合应用, 通过破坏铁的稳态, 增加ROS水平, 最终导致细胞铁死亡, 考虑到大剂量VitC在癌症患者中是安全的, 可能会对接受抗EGFR治疗的CRC患者产生有益地临床效果^[25]。可见, 西妥昔单抗联合其他铁死亡诱导剂对于抗CRC是比较有前景的治疗手段。

2.2 奥沙利铂

奥沙利铂 (Oxaliplatin) 是第三代铂类药物, 用于CRC的一线化疗^[26]。奥沙利铂通过抑制癌细胞DNA合成、引起核糖体应激反应而发挥抗肿瘤作用^[27], 但是由于长期使用奥沙利铂引起的肿瘤耐药性和毒性效应, 只有不到40%的晚期CRC患者受益于奥沙利铂^[28], 因此改善奥沙利铂对晚期疾病患者生存的影响仍然是CRC治疗的一个主要挑战。研究发现, 奥沙利铂通过抑制Nrf2信号通路提高Fe²⁺含量, 降低铁蛋白 (Fer) 的表达水平, 促进CRC细胞铁死亡和氧化应激, 抑制CRC细胞活力, 同时增强Erastin对CRC细胞的作用^[29] (图2)。可见奥沙利铂与Erastin联合应用可增强抗CRC效果。

2.3 穿心莲

穿心莲是棘皮科植物, 具有免疫调节、抗炎、抗氧化和抗癌等作用^[30-32]。穿心莲内酯 (Andrographolide) 作为穿心莲的主要活性成分, 它是一种双环二萜内酯, 最近的研究表明它可以克服化疗耐药, 使癌细胞对多种化疗药物重新敏感, 且穿心莲与5FU联合治疗对HCT116和SW480 5FUR细胞具有协同作用。通过对全基因组表达分析, 发现HMOX1显著上调, 可见激活铁死亡是穿心莲抗癌和化疗增敏作用的关键介质^[33] (图2)。有研究发现, 穿心莲和低聚原花青素 (OPCs) 这两种植物提取物可协同抑制CRC细胞生长, 增强抗癌活性, 且转录组分析发现代谢途径有铁死亡相关基因HMOX1的参与, 这表明OPCs通过激活代谢途径和铁死亡途径增强穿心莲抗癌活性^[34]。穿心莲和OPCs可作为CRC传统治疗的辅助手段, 成为一种潜在的治疗选择。可见各种膳食植物药物提供了一种安全、廉价和多靶向的治疗选择。

2.4 塔吉藤素C

塔吉藤素C (Tagitinin C) 是菊科植物中广泛存在的倍半萜内酯, 因具有抗纤维化的活性, 且具有抗肿瘤、抗寄生虫和保护心脏等作用而日益引起

药理研究者的关注^[35]。HO-1作为Nrf2的下游效应基因,在塔吉藤素C的作用下表达显著增加,HO-1的上调导致 Fe^{2+} 的增加,促进脂质过氧化。塔吉藤素C作为一种新型的铁死亡诱导剂,通过PERK(蛋白激酶RNA样ER激酶)-Nrf2-HO-1信号通路诱导CRC细胞铁死亡,可能是一种有效的化疗增敏剂,可以扩大化疗药物的疗效和范围^[35](图2)。

2.5 青蒿素和双氢青蒿素

青蒿素(artemisinin, ART)是一种天然抗疟疾化合物,具有抗癌作用。作为ART的代谢产物,双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)具有较强的抗CRC活性^[36]。在体外CRC细胞铁死亡的研究中,血液固有成分亚油酸(LA)和TF存在的情况下,ART和DHA两种化合物显示出很高的治疗潜力,CRC细胞生长受到显著抑制。ART和DHA可

以作为原发性和转移性结肠癌的辅助治疗手段,且对正常细胞没有毒性^[37](图2)。

2.6 黑木耳素

黑木耳素(auricularin, AC)是从菲律宾弗拉明菌中分离得到的一种多酚类黄酮,目前已有研究表明AC具有显著的抗癌作用^[38-39],深入研究表明,黑木耳素以浓度依赖性的方式促进ROS生成;当加入ROS清除剂NAC时,黑木耳素促进ROS生成和抑制细胞活力的作用被阻断。黑木耳素诱导CRC细胞凋亡,导致线粒体收缩,增加细胞内 Fe^{2+} 、MDA的积累,黑木耳素通过诱导ROS产生而激活细胞凋亡和铁死亡。因此,黑木耳素可通过诱导ROS生成,促进CRC细胞凋亡、铁死亡和氧化死亡,从而抑制细胞的活力、侵袭力和克隆形成,表明黑木耳素具有显著的抗CRC作用^[40]。

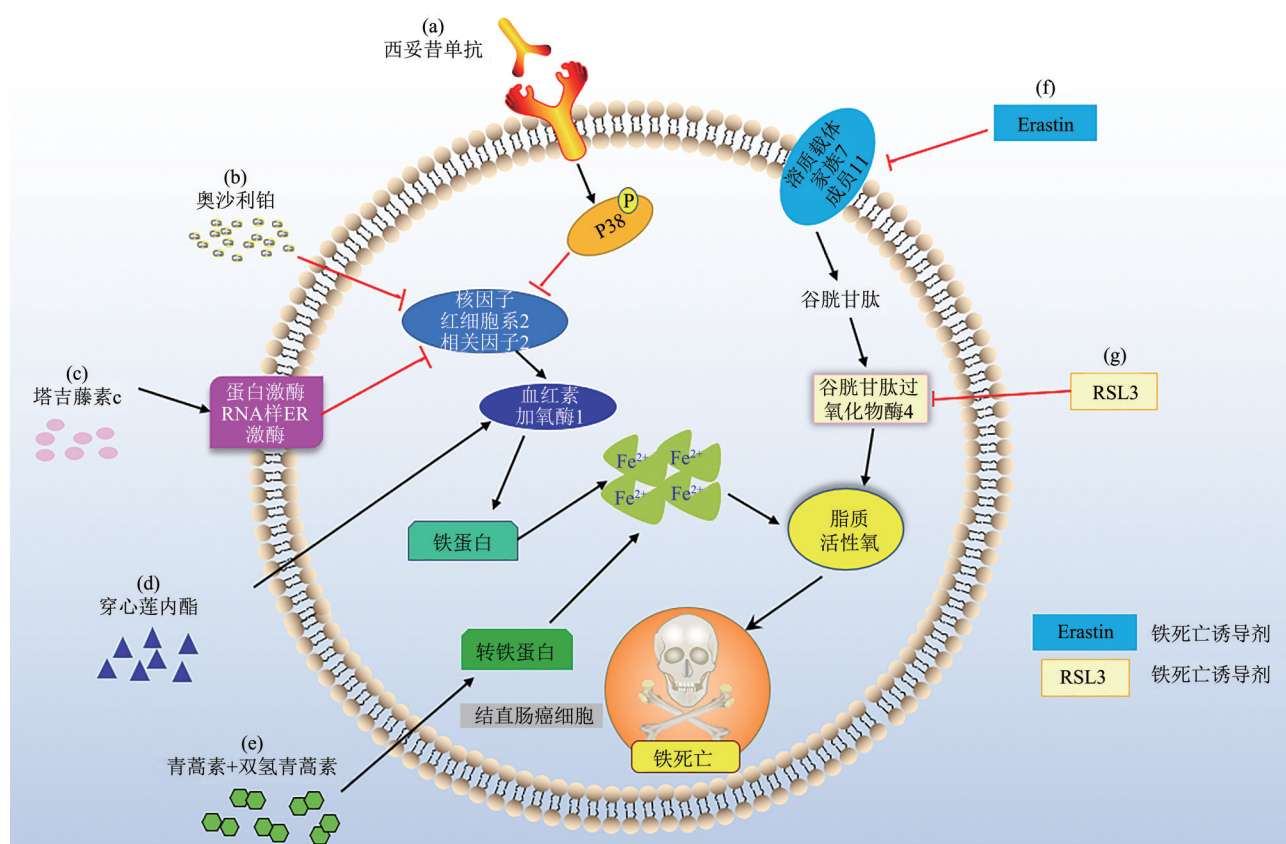


Fig. 2 Mechanism of anti-CRC drugs regulating iron metabolism and affecting ferroptosis

图2 调控铁代谢影响铁死亡的抗CRC药物作用机制

(a) 西妥昔单抗通过激活p38抑制Nrf2/HO-1轴,来增强RSL3对Kras突变CRC细胞的铁死亡。(b) 奥沙利铂通过抑制NRF2信号通路提高 Fe^{2+} 含量,降低铁蛋白的表达水平,促进CRC细胞铁死亡,同时增强Erastin对CRC细胞的作用。(c) 塔吉藤素C通过PERK-NRF2-HO-1信号通路诱导CRC细胞铁死亡。(d) 穿心莲内酯上调HMOX1诱导CRC细胞铁死亡。(e) 青蒿素(ART)和双氢青蒿素(DHA)作用于CRC细胞,在转铁蛋白高水平的情況下诱导CRC细胞铁死亡,显示出很高的治疗潜力。(f) Erastin是一种铁死亡的诱导剂,是胱氨酸/谷氨酸转运体系有效的选择性抑制剂,可降低SLC7A11的表达从而诱导铁死亡。(g) RSL3是谷胱甘肽过氧化物酶4的抑制剂,可降低GPX4的表达从而诱导铁死亡。

3 调控脂代谢影响铁死亡的抗CRC药物

脂质过氧化反应增加是铁死亡的特征, 因此脂质过氧化物的代谢被认为是铁死亡过程中的关键。二肽基肽酶4 (DPP4) 是CRC中脂代谢的关键协调者, 肿瘤抑制因子p53 (TP53) 的缺失可阻止DPP4的核积聚, 从而促进DPP4依赖的脂质过氧化, 最终导致CRC细胞铁死亡^[41]。脂代谢途径的关键基因ACSL4, 它通过使细胞膜富含长的多不饱和脂肪酸而诱导铁死亡^[7]; 细胞珠蛋白 (CYGB) 可通过调节P53-YAP1-ACSL4-Lipid ROS信号通路促进结肠癌细胞铁死亡^[42]。细胞脂质过氧化物的水平还可以通过脂氧合酶家族诱导, 它由6个同工酶组成 (ALOXE3、ALOX5、ALOX12、ALOX12B、ALOX15和ALOX15B)^[43]。其中CRC中调控脂代谢影响铁死亡的抗癌药物如下。

3.1 菠萝蛋白酶

菠萝蛋白酶 (bromelain) 是从菠萝茎中提取的蛋白水解酶的混合物, 大量临床研究表明, 菠萝蛋白酶提取物可用于食品和制药等领域。菠萝蛋白酶已被用于治疗类风湿性关节炎、口腔炎症、糖尿病溃疡、直肠和直肠周围炎症、支气管炎和鼻窦炎等疾病。研究表明, 菠萝蛋白酶在Kras突变的人结直肠癌细胞系和小鼠模型中有抗癌特性, 与Kras野生型CRC细胞株相比, Kras突变型CRC细胞株的ACSL-4表达明显上调, 可诱导铁死亡^[13]。表明菠萝蛋白酶可成为抗CRC的候选药物之一。

3.2 阿帕替尼

阿帕替尼 (Apatinib) 又称YN968D1, 是一种新型的口服小分子药物, 具有抗血管生成作用, 用于治疗多发性实体肿瘤, 包括胃癌、结直肠癌和肝癌^[44]。阿帕替尼作为转移性CRC的可选治疗方法已有大量报道, 阿帕替尼作为三线治疗, 可有效改善重度转移性CRC患者的预后^[45]。它通过靶向超长链脂肪酸家族成员6 (ELOVL6) /ACSL4信号转导促进结直肠癌细胞铁死亡, 为阿帕替尼在CRC临床治疗中的应用提供了新的机制支持^[46]。

3.3 塔拉旋卷素A

塔拉旋卷素A (TalaroconvolutinA, talaA) 是从三七内生真菌 *Talaromyces* 中分离出来的, 具有抑癌活性的天然小分子化合物, 发现talaA并不诱导细胞凋亡, 但强烈诱发铁死亡。值得注意的是, talaA在诱导结直肠癌细胞铁死亡方面明显优于Erastin。一方面, talaA使ROS水平显著升高到

一定的阈值, 超过该阈值就会引起铁死亡。另一方面, 该化合物下调SLC7A11的表达, 上调花生四烯酸脂氧合酶3 (ALOXE3) 的表达, 促进铁死亡。此外, 小鼠体内实验证明, talaA能有效抑制异种CRC细胞的生长的能力, 且无明显的肝肾毒性。研究表明, talaA作为新型铁死亡诱导剂, 可能是一种新的潜在的、强有力的治疗CRC的候选药物^[47]。

4 调控谷胱甘肽代谢影响铁死亡的抗CRC药物

SLC7A11和GPX4是铁死亡中谷胱甘肽代谢的主要调控因子。SLC7A11通过引入半胱氨酸合成谷胱甘肽, 同时GSH是GPX4在脂质过氧化物转化为脂质醇过程中的酶共底物^[6]。在CRC中, 调控谷胱甘肽代谢影响铁死亡的药物基本参与调控SLC7A11和GPX4。

4.1 纳米药物

甘草次酸 (GA) 是甘草的主要生物活性物质之一, 研究证实具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用^[48]。为了提高靶向性和肿瘤归巢能力, 降低体内毒性, 研制了一种包覆聚乳酸-羟基乙酸的GA白细胞膜 (GCMNPs), 它可通过下调GSH依赖的GPX4导致脂质过氧化水平升高, 诱导CRC细胞的铁死亡。甘草次酸基纳米材料与铁死亡疗法的结合将为研究PD-1/PD-L1阻滞对CRC的抗癌免疫反应提供进一步的见解^[49]。Vzno作为一种H₂S纳米系统, 具有清除H₂S的能力, 能有效降低CRC组织中H₂S的含量, 导致CRC细胞内GSH水平显著降低, 最终诱导CRC细胞铁死亡。生物安全相关的毒理及病理分析证实了VZnO在CRC治疗中的低毒性和高安全性, 且VZnO对其他非H₂S丰富的癌症没有治疗作用, 如4T1乳腺癌模型。利用氧化锌基纳米材料的H₂S耗尽诱导铁死亡策略将为设计用于CRC的纳米药物提供靶向治疗的见解, 并可能提供临床前景^[50]。

4.2 人参皂苷

人参皂苷 (Rh4) 是人参的主要药理活性成分, 具有免疫调节、抗炎、抗氧化、神经保护、抗糖尿病、抗肥胖、抗白血病等多种生物学活性, 此外还可用于治疗心血管疾病和抗肿瘤^[51-52]。在以往的研究中, 一些人参皂苷如Rg1、Rg2、Rg3、Rh2、Rh3和Rh4通过诱导细胞凋亡和自噬抑制迁移或抑制增殖而显示出抗肿瘤活性。它是一种罕见

的三醇人参皂苷,其特点是比其他多糖人参皂苷更易溶于水。良好的溶解度可提高其临床应用前景。人参皂苷 Rh4 通过激活 ROS/p53 信号通路激活自噬,降低 SLC7A11 和 GPX4 的表达水平诱导铁死亡抑制 CRC 细胞增殖,为 Rh4 巨大的抗癌潜力提供了必要的科学证据^[51]。

4.3 没食子酸

没食子酸(又称 3,4,5-三羟基苯甲酸),广泛存在于茶叶、橡树皮、五倍子和其他植物中,并出现在丁香、醋和水果(草莓、葡萄、香蕉等)等食物或香料中^[53]。没食子酸在食品、生物、医药、化工等领域有着广泛的应用。没食子酸具有广泛的生物活性,且对人体几乎无毒,因此被用作具有临床意义的膳食补充剂或添加剂。直接食用含有没食子酸的蔬菜水果也可能对健康有益。越来越多的证据表明,没食子酸具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用^[53]。实验表明,在没食子酸的作用下,GSH 被大量消耗,它通过调节铁死亡从而改善 CRC^[54]。

4.4 其他

脂蟾毒原素(RB)是从亚洲蟾蜍的干燥皮肤分泌物中提取的,通过灭活 GPX4 介导的铁死亡来抑制结直肠癌细胞的生长和肿瘤发生,它已作为卵巢癌、胃癌和 CRC 的抗癌药物,提示 RB 可以作为临床治疗 CRC 的新药物^[55]。2-亚氨基-6-甲基-2H-铬烯-3-碳硫酰胺(IMCA)是一种苯并吡喃衍生物,具有广泛的生物活性,用于治疗癌症、2 型糖尿病、炎症、皮肤病、阿尔茨海默病、多囊肾病以及病毒和细菌感染,IMCA 通过 AMPK/mTOR 途径诱导 SLC7A11 介导的结直肠癌铁死亡,提示 IMCA 可能是一种有前途的治疗 CRC 的药物^[56]。异丙酚是一种常用的静脉麻醉剂。它可通过下调 STAT3 表达,提高细胞铁和 ROS 水平,抑制 GPX4 诱导结直肠癌细胞铁死亡^[57]。阿维醌 B(avicequinone B)是一种天然萘醌,从红树白骨树中分离得到具有抗增殖作用的合成前体,它对 HT-29 细胞 G2/M 阻滞,使 CRC 细胞 SLC7A11 具有低丰度 mRNA 的基因表达,从而推测其诱导铁死亡^[58],其可能成为治疗 CRC 的有效药物。

5 调控 GCH1/BH4 代谢影响铁死亡的抗 CRC 药物——GCH1 抑制剂

众所周知,许多癌细胞在持续氧化应激下可以获得大量内源性抗氧化能力,以抵御细胞死亡。最近的研究表明,癌细胞中存在另一种有效的 GPX4

无关的抗氧化机制。GCH1/BH4 在铁死亡诱导过程中防止细胞脂质过氧化损伤,它与 GPX4 氧化还原系统平行^[59]。BH4 是一种必需的辅助因子,在许多生理和病理过程中发挥多重作用,包括氧化应激和炎症的调节。研究发现,BH4 决定了 CRC 细胞对 Erastin 诱导的铁死亡的敏感性。GCH1 是 BH4 的第一个限速酶,GCH1 的抑制降低了 BH4,并协同 Erastin 诱导细胞死亡、增强脂质过氧化和亚铁积累。GCH1 抑制剂和 Erastin 在 CRC 模型动物体内联合治疗可协同抑制 CRC 的肿瘤生长。研究证实 GCH1/BH4 代谢是 CRC 中一种新兴的铁死亡防御机制。抑制 GCH1/BH4 代谢通过激活噬铁蛋白促进 Erastin 诱导的铁死亡,表明 GCH1 抑制剂联合 Erastin 治疗 CRC 是一种新的治疗策略^[60]。

6 展 望

CRC 作为胃肠道恶性肿瘤之一,常见的治疗手段包括手术切除、放化疗、靶向治疗、免疫治疗等,但由于一系列表观遗传和代谢变化赋予 CRC 细胞较高的迁移和侵袭能力,导致 CRC 患者易发生转移。虽然在转移患者的局部治疗方面取得了进展,如外科转移切除、癌细胞减灭术、CRC 的早期筛查等,然而目前大多数转移性 CRC 患者的治疗仍然是以 5-氟尿嘧啶或卡培他滨的细胞毒性药物为基础^[61-62],且耐药也是 CRC 治疗的主要障碍^[63],因此寻找延缓或克服耐药的策略,对于改善 CRC 患者的预后是必要的。铁死亡作为铁依赖性使癌细胞更容易发生铁催化的脂质过氧化,为克服肿瘤中的凋亡抵抗和多药耐药提供了一个新的治疗靶点作为凋亡替代策略。考虑到这些优点,无论是单独或与其他治疗结合,铁死亡是一个非常具有前途的抗 CRC 策略。更有研究言明,对铁死亡的调节可能是克服传统化疗、靶向治疗和免疫治疗耐药性的有效手段,这些发现为通过诱导铁死亡克服癌症耐药性开发新的治疗方法提供了希望^[64]。

本文综述了在 CRC 中针对铁死亡的药物研究现状和调控机制分析,以期找到治疗 CRC 的新途径。除了传统的治疗手段,聚焦新的研究热点揭示了铁死亡与化学材料,特别是纳米生物技术之间的密切关系,并认为纳米技术诱发的铁死亡是一种非常有效的抗肿瘤策略,为凋亡抵抗性肿瘤的治疗提供了新的方法。该新兴领域存在的挑战和未来的发展方向,旨在促进铁死亡治疗在材料科学和纳米科学领域的进展,丰富抗肿瘤策略^[65]。然而,像中

草药提取的活性药物、小分子药物离实际应用还有很长的路要走: 首先, 很难确定铁死亡诱导剂的逆转耐药性作用是否仅对CRC有特异性效果, 还是对大多数其他癌症普遍有效, 鉴于不同癌细胞系对铁死亡诱导剂的敏感性差异之大, 需要定义一个最有可能受益于该策略的适当目标人群, 深入了解铁死亡和耐药性的机制将有助于这一目标的实现; 其次, 铁死亡与除癌症以外的多种疾病如退行性疾病和缺血性疾病相关的病理性细胞死亡有关, 在避免全身不良反应的同时, 开发诱导CRC铁死亡的特异性治疗方法将变得尤为重要。

总之, 机遇与挑战并存。以铁死亡为靶点设计的药物在人体内是否具有明显的抗CRC的作用, 还应进一步得到临床实验的证实。铁死亡作为抗CRC治疗的一个有前途的靶点, 其临床应用必将给肿瘤患者带来福音。

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. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(3): 209-249
- [2] Eng C, Jácome AA, Agarwal R, *et al.* A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *Lancet Oncol*, 2022, **23**(3): e116-e128
- [3] Zhao L, Zhou X, Xie F, *et al.* Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, **42**(2): 88-116
- [4] Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*, 2021, **325**(7): 669-685
- [5] Song Y, Yang H, Lin R, *et al.* The role of ferroptosis in digestive system cancer. *Oncol Lett*, 2019, **18**(3): 2159-2164
- [6] Li Z, Chen L, Chen C, *et al.* Targeting ferroptosis in breast cancer. *Biomark Res*, 2020, **8**(1): 58
- [7] Quan J, Bode A M, Luo X. ACSL family: the regulatory mechanisms and therapeutic implications in cancer. *Eur J Pharmacol*, 2021, **909**: 174397
- [8] Wu S, Zhu C, Tang D, *et al.* The role of ferroptosis in lung cancer. *Biomark Res*, 2021, **9**(1): 82
- [9] Xu S, He Y, Lin L, *et al.* The emerging role of ferroptosis in intestinal disease. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(4): 289
- [10] Sui S, Xu S, Pang D. Emerging role of ferroptosis in breast cancer: new dawn for overcoming tumor progression. *Pharmacol Ther*, 2022, **232**: 107992
- [11] Wang R, Xing R, Su Q, *et al.* Knockdown of SFRS9 inhibits progression of colorectal cancer through triggering ferroptosis mediated by GPX4 reduction. *Front Oncol*, 2021, **11**: 683589
- [12] Lu D, Yang Z, Xia Q, *et al.* ACADSB regulates ferroptosis and affects the migration, invasion, and proliferation of colorectal cancer cells. *Cell Biol Int*, 2020, **44**(11): 2334-2343
- [13] Park S, Oh J, Kim M, *et al.* Bromelain effectively suppresses Kras-mutant colorectal cancer by stimulating ferroptosis. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2018, **22**(5): 334-340
- [14] He Z, Yang J, Sui C, *et al.* FAM98A promotes resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer by suppressing ferroptosis. *Arch Biochem Biophys*, 2022, **722**: 109216
- [15] Koleini N, Shapiro J S, Geier J, *et al.* Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *J Clin Invest*, 2021, **131**(11): e148671
- [16] Yuan Y, Ni S, Zhuge A, *et al.* Iron regulates the warburg effect and ferroptosis in colorectal cancer. *Front Oncol*, 2021, **11**: 614778
- [17] Chen Y, Zhang P, Chen W, *et al.* Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Immunol Lett*, 2020, **225**: 9-15
- [18] Chiang S K, Chen S E, Chang L C. A dual role of heme oxygenase-1 in cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2018, **20**(1): 39
- [19] Meng Z, Liang H, Zhao J, *et al.* HMOX1 upregulation promotes ferroptosis in diabetic atherosclerosis. *Life Sci*, 2021, **284**: 119935
- [20] Parikh A R, Gonzalez-Gugel E, Smolyakova N, *et al.* Efficacy and safety of cetuximab dosing (biweekly vs weekly) in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncologist*, 2022, **27**(5): 371-379
- [21] Yang J, Mo J, Dai J, *et al.* Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(11): 1079
- [22] Pan Y, Wang W, Huang S, *et al.* Beta-elemene inhibits breast cancer metastasis through blocking pyruvate kinase M2 dimerization and nuclear translocation. *J Cell Mol Med*, 2019, **23**(10): 6846-6858
- [23] Zhai B, Zhang N, Han X, *et al.* Molecular targets of beta-elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: a review. *Biomed Pharmacother*, 2019, **114**: 108812
- [24] Chen P, Li X, Zhang R, *et al.* Combinative treatment of beta-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
- [25] Lorenzato A, Magri A, Matafora V, *et al.* Vitamin C restricts the emergence of acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, **12**(3): 685
- [26] Hsu H H, Chen M C, Baskaran R, *et al.* Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(7): 5458-5467
- [27] Ozdian T, Holub D, Maceckova Z, *et al.* Proteomic profiling reveals DNA damage, nucleolar and ribosomal stress are the main responses to oxaliplatin treatment in cancer cells. *J Proteomics*, 2017, **162**: 73-85
- [28] Sun X, Wang X, Feng W, *et al.* Gene signatures associated with drug resistance to irinotecan and oxaliplatin predict a poor

- prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*, 2017, **13**(4): 2089-2096
- [29] Liu B, Wang H. Oxaliplatin induces ferroptosis and oxidative stress in HT29 colorectal cancer cells by inhibiting the Nrf2 signaling pathway. *Exp Ther Med*, 2022, **23**(6): 394
- [30] Li M, Yang X, Guan C, *et al.* Andrographolide sulfonate reduces mortality in enterovirus 71 infected mice by modulating immunity. *Int Immunopharmacol*, 2018, **55**: 142-150
- [31] Peng Y, Wang Y, Tang N, *et al.* Andrographolide inhibits breast cancer through suppressing COX-2 expression and angiogenesis *via* inactivation of p300 signaling and VEGF pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, **37**(1): 248
- [32] Yu C C, Chen C A, Fu S L, *et al.* Andrographolide enhances the anti-metastatic effect of radiation in ras-transformed cells *via* suppression of ERK-mediated MMP-2 activity. *PLoS One*, 2018, **13**(10): e0205666
- [33] Sharma P, Shimura T, Banwait J K, *et al.* Andrographis-mediated chemosensitization through activation of ferroptosis and suppression of beta-catenin/Wnt-signaling pathways in colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 2020, **41**(10): 1385-1394
- [34] Shimura T, Sharma P, Sharma G G, *et al.* Enhanced anti-cancer activity of andrographis with oligomeric proanthocyanidins through activation of metabolic and ferroptosis pathways in colorectal cancer. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 7548
- [35] Wei R, Zhao Y, Wang J, *et al.* Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells. *Int J Biol Sci*, 2021, **17**(11): 2703-2717
- [36] Wang C Z, Wan C, Luo Y, *et al.* Effects of dihydroartemisinin, a metabolite of artemisinin, on colon cancer chemoprevention and adaptive immune regulation. *Mol Biol Rep*, 2022, **49**(4): 2695-2709
- [37] Otto-Slusarczyk D, Mielczarek-Putna M, Grabon W. The real cytotoxic effect of artemisinins on colon cancer cells in a physiological cell culture setting. how composition of the culture medium biases experimental findings. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, **14**(10): 976
- [38] Cho H D, Gu I A, Won Y S, *et al.* Auricularin sensitizes primary prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis through up-regulation of the DR5-dependent pathway. *Food Chem Toxicol*, 2019, **126**: 223-232
- [39] Hashemi S, Sharifi A, Zareei S, *et al.* Discovery of direct inhibitor of KRAS oncogenic protein by natural products: a combination of pharmacophore search, molecular docking, and molecular dynamic studies. *Res Pharm Sci*, 2020, **15**(3): 226-240
- [40] Wang C X, Chen L H, Zhuang H B, *et al.* Auricularin enhances ROS generation to regulate colorectal cancer cell apoptosis, ferroptosis, oxeiptosis, invasion and colony formation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, **587**: 99-106
- [41] Xie Y, Zhu S, Song X, *et al.* The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity. *Cell Rep*, 2017, **20**(7): 1692-1704
- [42] Ye S, Xu M, Zhu T, *et al.* Cytochrome promotes sensitivity to ferroptosis by regulating p53-YAP1 axis in colon cancer cells. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(7): 3300-3311
- [43] Chu B, Kon N, Chen D, *et al.* ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(5): 579-591
- [44] Ma J L, Zhang T, Suo F Z, *et al.* Lysine-specific demethylase 1 activation by vitamin B2 attenuates efficacy of apatinib for proliferation and migration of gastric cancer cell MGC-803. *J Cell Biochem*, 2018, **119**(6): 4957-4966
- [45] Li A, Wang K, Xu A, *et al.* Apatinib as an optional treatment in metastatic colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2019, **98**(35): e16919
- [46] Tian X, Li S, Ge G. Apatinib promotes ferroptosis in colorectal cancer cells by targeting ELOVL6/ACSL4 signaling. *Cancer Manag Res*, 2021, **13**: 1333-1342
- [47] Xia Y, Liu S, Li C, *et al.* Discovery of a novel ferroptosis inducer-talaroconvolutin A-killing colorectal cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(11): 988
- [48] Tang M, Yang M, He K, *et al.* Glycyrrhetic acid remodels the tumor microenvironment and synergizes with doxorubicin for breast cancer treatment in a murine model. *Nanotechnology*, 2021, **32**(18): 185702
- [49] Li Q, Su R, Bao X, *et al.* Glycyrrhetic acid nanoparticles combined with ferrotherapy for improved cancer immunotherapy. *Acta Biomater*, 2022, **144**: 109-120
- [50] Pan X, Qi Y, Du Z, *et al.* Zinc oxide nanosphere for hydrogen sulfide scavenging and ferroptosis of colorectal cancer. *J Nanobiotechnol*, 2021, **19**(1): 392
- [51] Wu Y, Pi D, Chen Y, *et al.* Ginsenoside Rh4 inhibits colorectal cancer cell proliferation by inducing ferroptosis *via* autophagy activation. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, **2022**: 6177553
- [52] Zhu H, He Y S, Ma J, *et al.* The dual roles of ginsenosides in improving the anti-tumor efficiency of cyclophosphamide in mammary carcinoma mice. *J Ethnopharmacol*, 2021, **265**: 113271
- [53] Khan B A, Mahmood T, Menaa F, *et al.* New perspectives on the efficacy of gallic acid in cosmetics & nanocosmeceuticals. *Curr PharmDes*, 2018, **24**(43): 5181-5187
- [54] Hong Z, Tang P, Liu B, *et al.* Ferroptosis-related genes for overall survival prediction in patients with colorectal cancer can be inhibited by gallic acid. *Int J Biol Sci*, 2021, **17**(4): 942-956
- [55] Shen L D, Qi W H, Bai J J, *et al.* Resibufogenin inhibited colorectal cancer cell growth and tumorigenesis through triggering ferroptosis and ROS production mediated by GPX4 inactivation. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, **304**(2): 313-322
- [56] Zhang L, Liu W, Liu F, *et al.* IMCA induces ferroptosis mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR pathway in colorectal cancer. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 1675613
- [57] Zhao X, Chen F. Propofol induces the ferroptosis of colorectal cancer cells by downregulating STAT3 expression. *Oncol Lett*, 2021, **22**(5): 767
- [58] Ocampo Y, Caro D, Rivera D, *et al.* Transcriptome changes in

- colorectal cancer cells upon treatment with avicequinone B. *Adv Pharm Bull*, 2020, **10**(4): 638-647
- [59] Kraft V a N, Bezjian C T, Pfeiffer S, *et al.* GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*, 2020, **6**(1): 41-53
- [60] Hu Q, Wei W, Wu D, *et al.* Blockade of GCH1/BH4 axis activates ferritinophagy to mitigate the resistance of colorectal cancer to erastin-induced ferroptosis. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 810327
- [61] Du S, Zeng F, Sun H, *et al.* Prognostic and therapeutic significance of a novel ferroptosis related signature in colorectal cancer patients. *Bioengineered*, 2022, **13**(2): 2498-2512
- [62] Ros J, Saoudi N, Salva F, *et al.* Ongoing and evolving clinical trials enhancing future colorectal cancer treatment strategies. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, **31**(3): 235-247
- [63] Wang Q, Shen X, Chen G, *et al.* Drug resistance in colorectal cancer: from mechanism to clinic. *Cancers (Basel)*, 2022, **14**(12): 2928
- [64] Zhang C, Liu X, Jin S, *et al.* Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer*, 2022, **21**(1): 47
- [65] Guan Q, Zhou L L, Dong Y B. Ferroptosis in cancer therapeutics: a materials chemistry perspective. *J Mater Chem B*, 2021, **9**(43): 8906-8936

Application of Anti-Colorectal Cancer Drugs Based on Ferroptosis*

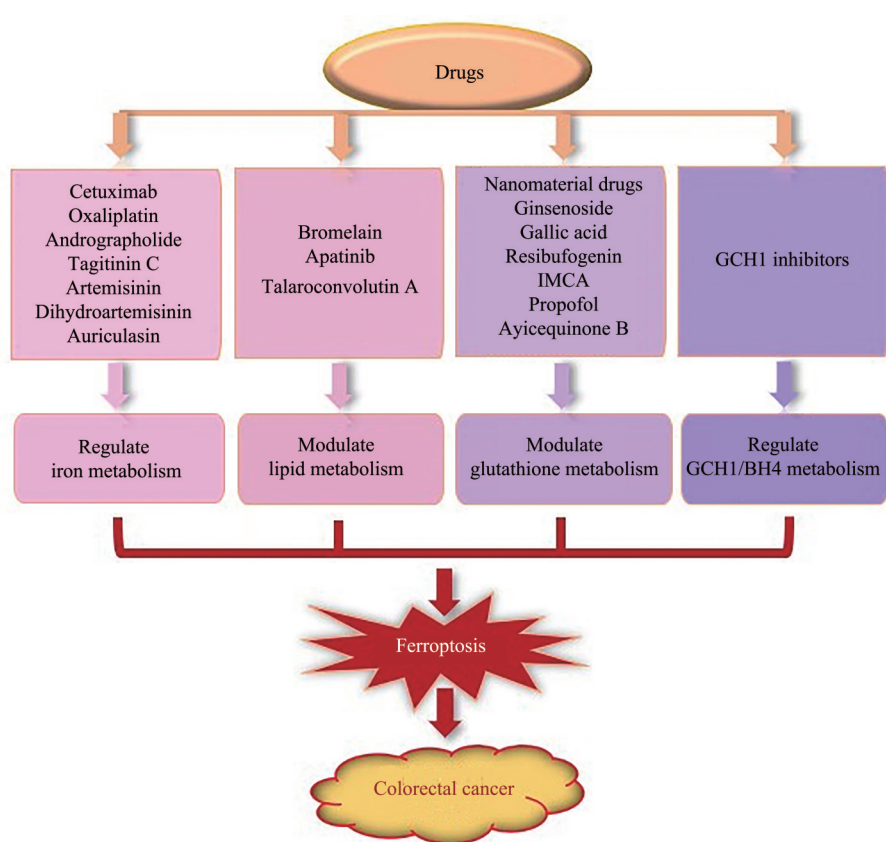
CHEN Yan-Hua¹⁾, MO Zhong-Cheng²⁾, LIU Yan-Li¹⁾, QIU Yuan¹⁾, LIU Long-Fei^{1)**}

¹⁾Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical College,

University of South China, Hengyang 421002, China;

²⁾Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Department of Histology and Embryology, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Graphical abstract



Abstract Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer death, and patients tend to be more younger. Although chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy have made progress, the toxicity, drug resistance and high price of drugs have seriously affected the comprehensive treatment effect of CRC. Therefore, seeking new, more sensitive and effective drugs and drug targets is the current research focus. Ferroptosis, a

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2020JJ4552), The Health Commission of Hunan Provincial, China (20201948), and Graduate Research Innovation Project of Hunan Province, China (CX20210981).

** Corresponding author.

Tel: 86-18973458249, E-mail: 1987868044@qq.com

Received: November 12, 2022 Accepted: February 13, 2023

recently discovered regulation mode of cell death, which is closely related to cancer drug resistance. Activating ferroptosis has become a potential strategy to overcome the drug resistance mechanism of traditional cancer treatment. The development and application of drugs that induce ferroptosis is expected to become an effective means to treat CRC. This review describes the latest progress in the research of metabolic pathway drugs related to ferroptosis in CRC, so as to comprehensively understand the specific mechanism of ferroptosis based drugs in CRC, fully tap its therapeutic potential, and provide new methods for the diagnosis and treatment of CRC and the solution of drug resistance.

Key words colorectal cancer, ferroptosis drugs, iron metabolism

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0530