

铁死亡在肿瘤细胞耐药中的作用及机制

马艳敏, 刘朝勇, 曹强强, 殷小成
南华大学附属第一医院儿科, 湖南 衡阳 421000

摘要: 铁死亡是一种以铁过载和脂质过氧化损伤为特征的调节性细胞死亡, 这种形式的细胞死亡与已知的细胞死亡形式如细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬等在形态和生化特征方面不同。大量研究发现, 铁死亡途径与肿瘤的耐药性密切相关。肿瘤细胞通过下调铁死亡途径来降低其对铁死亡的易感性, 从而导致对治疗的抵抗。本文对铁死亡在肿瘤细胞中的耐药作用及其机制的研究进展进行综述, 以期能对肿瘤的临床治疗提供新的思路。

关键词: 铁死亡; 耐药; 肿瘤细胞; 谷胱甘肽过氧化物酶4; 谷胱甘肽; 化疗

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)07-1092-04

The role and mechanism of ferroptosis in drug resistance of tumor cells

MA Yanmin, LIU Zhaoyong, CAO Qiangqiang, YIN Xiaocheng

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421000, China

Corresponding author: YIN Xiaocheng, E-mail: xeyin108@sina.com

Abstract: Ferroptosis is a regulatory cell death characterized by iron overload and lipid peroxidation damage and is different from the forms of cell death, such as apoptosis, necrosis and autophagy in terms of morphological and biochemical characteristics. Numerous studies have found that ferroptosis pathway is closely correlated with drug resistance in tumors. Tumor cells reduce their susceptibility to ferroptosis by down-regulating the ferroptosis pathway, leading to resistance to treatment. This article reviews the role of ferroptosis in drug resistance of tumor cells and its mechanism, in the hope of providing new ideas for the clinical treatment of tumors.

Keywords: Ferroptosis; Drug resistance; Tumor cells; Glutathione peroxidase 4; Glutathione; Chemotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China(31271482); Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission(20201977, 202106010168)

铁死亡(ferroptosis)被描述为以铁的积累和脂质过氧化损伤为特征的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式^[1]。在生物化学上,铁死亡过程是以铁过载和脂质过氧化产物产生的活性氧(ROS)的积累为主要特征。形态学上,经历铁死亡的细胞呈现正常大小的细胞核,没有染色质凝聚和线粒体萎缩,膜密度增加^[2]。它可以通过耗尽谷胱甘肽(GSH)和氨基酸半胱氨酸或通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)在癌细胞中触发^[3-4],但其特征性地被铁螯合剂去铁胺(DFO)和脂质过氧化抑制剂如ferrostatin-1、liproxstatin-1等阻止^[5]。铁死亡是一种细胞内铁依赖性的细胞死亡形式,不同于细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬^[6]。多项研究证实,诱导铁死亡可导致肿瘤细胞死亡^[7]。

在当代癌症治疗中主要的挑战之一是对常规或新一代化疗药物产生多药耐药性(MDR)。常规癌症化疗失败是由于多药耐药引起的快速侵袭和转移。MDR通过触发广泛的细胞机制实现,例如:活性药物成分的失活;药物靶点的修饰;定量

减少癌细胞对药物的摄取;药物外流增加;激活DNA修复机制及克服药物诱导的细胞凋亡/细胞死亡等。药物流出的加速和药物累积的减少被认为是多种癌症中MDR的主要机制之一。称为ATP结合盒(ABC)转运蛋白的跨膜蛋白家族负责这一过程^[4]。在大多数情况下,MDR的发展与ABC转运蛋白的表达增加有关,导致药物从癌细胞中的清除加快,以及抗生素从耐药菌株中的清除加快^[8]。研究表明,铁死亡作为一种新的有效的癌症治疗策略,可以影响癌症治疗的效果,甚至可以绕过或协同细胞凋亡来克服MDR^[9]。因此,诱导肿瘤细胞铁死亡可能代表了一种有前途的策略。

1 铁死亡的调控机制

自2012年铁死亡首次被描述为由erastin诱导的铁依赖性的非凋亡RCD形式以来^[3],已经进行了越来越多的研究来确定调节铁死亡的新机制。铁死亡的主要通路简要分为以下途径:经典的xCT-GPX4-GSH调节途径、铁代谢途径和脂质代

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.07.026

基金项目:国家自然科学基金(31271482);湖南省卫健委科研课题(20201977, 202106010168)

通信作者:殷小成, E-mail: xeyin108@sina.com

出版日期: 2023-07-20

谢途径^[6]。

1.1 经典 xCT-GPX4-GSH 调节途径 GPX4 是第一个发现的铁死亡中枢抑制剂,是一种将脂质过氧化氢还原为无毒脂质醇的磷脂氢过氧化物酶。SystemXc⁻ (xCT) 是位于细胞膜上的一种氨基酸转运蛋白,能够通过输入胱氨酸、输出谷氨酸从而合成 GSH。作为一种抗氧化剂三肽, GSH 被用作 GPX4 的必需辅因子,因此,药效学上抑制溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11, SystemXc⁻ 的一个关键亚基) 导致 GSH 耗尽和随后的 GPX4 失活,从而导致脂质过氧化介导的铁死亡^[10-11]。在分子水平上,半胱氨酸可用性、GSH 合成和 GPX4 的正常功能是控制铁死亡的核心。作为铁死亡的关键调节因子, GPX4 活性的抑制可能通过多种机制发生^[12]。

1.2 铁代谢途径 过量铁的积累通过 Fenton 反应产生 ROS 而引起铁死亡。细胞内游离铁水平受铁吸收、储存、运输和细胞外运输的动态调节。任何细胞内铁的积累都会影响铁水平和 ROS 产生,最终影响对铁死亡的敏感性^[13]。研究发现,过表达核受体共激活因子 4 (NCOA4) 可以通过增加铁蛋白降解来增加细胞内的不稳定铁池 (LIP),一方面,细胞内 LIP 升高可通过 Fenton 反应产生自由基(羟基自由基),参与磷脂过氧化产生磷脂氢过氧化物 (PLOOH)。另一方面,细胞中大多数 ROS 的产生是由铁催化的。ROS 的产生引发脂质过氧化并最终导致铁死亡^[6]。

1.3 脂质代谢途径 脂质过氧化是铁死亡过程中的最关键事件之一。多不饱和脂肪酸 (PUFAs), 其中尤其是花生四烯酸 (AA) 和肾上腺酸 (AdA), 最易发生脂质过氧化, 导致脂质双层破坏从而影响细胞膜的功能。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3) 和酰基辅酶 A 合成酶长链 4 (ACSL4) 对细胞膜中多不饱和脂肪酸的生物合成和重塑至关重要, 后者催化游离 AA 或肾上腺酸与 CoA 结合生成其衍生物 AA-CoA 或 AdA-CoA, 再经 LPCAT3 酯化形成膜磷脂酰乙醇胺, 生成 AA-PE 或 AdA-PE 的一系列级联反应, 最终形成磷脂氢过氧化物 (PLOOH), 引发铁死亡过程^[13]。

2 铁死亡在肿瘤细胞耐药中的作用

大量研究发现,铁死亡途径与癌症的耐药性和转移密切相关。一些癌细胞通过下调铁死亡途径来降低其对铁死亡的易感性,从而导致对抗癌治疗的抵抗。铁死亡的诱导恢复了耐药癌细胞对标准治疗的敏感性^[13]。目前,已有研究表明化疗药物可诱导肿瘤细胞铁死亡,肿瘤细胞中铁死亡的失调常导致化疗耐药,从而使化疗失败。铁死亡已被证明可以克服肿瘤化疗耐药性。其主要通过 3 条途径逆转肿瘤化疗耐药,即经典 xCT-GPX4-GSH 调节途径、铁代谢途径和脂质代谢途径^[6]。目前已有的研究主要集中在 GPX4 途径。

2.1 通过 xCT-GPX4-GSH 途径调节肿瘤细胞耐药 GPX4 被认为是铁死亡的中心调控因子^[14]。Hangauer 等^[15]证实了 GPX4 功能的丧失会导致永久性细胞选择性地发生铁死亡以防止肿瘤在体内复发。这些发现说明靶向 GPX4 能够作为预防获得性耐药的治疗策略。Chen 等^[16]研究表明姜黄素类似

物诱导的雄激素受体泛素化可通过下调 GPX4 诱导铁死亡并逆转胶质母细胞瘤对替莫唑胺的耐药性。Yang 等^[17]发现,驱动蛋白 20A (KIF20A) 的高表达与结直肠癌中的奥沙利铂耐药相关,通过破坏 KIF20A/NUAK1/PP1 β /GPX4 通路可诱导结直肠癌细胞铁死亡,从而克服结直肠癌对奥沙利铂的耐药性。此外,有研究证实了铁死亡激动剂 (erastin/sorafenib 等) 和 STAT3 抑制剂 BP-1-102 也可通过 STAT3/NRF2/GPX4 或 NRF2/xCT 信号通路诱导细胞铁死亡,从而使顺铂耐药的骨肉瘤细胞及非小细胞肺癌细胞对顺铂增敏^[18-19]。

GSH 被认为是 GPX4 的辅助因子,对许多肿瘤细胞的生长和存活尤为重要,通过阻断 GSH 的合成,也可以间接引发铁死亡^[20]。Peng 等^[21]开发了一种 MOF 膜伪装的多药物给药策略,用 PMNP-DOX@RBC 纳米颗粒[一种通过超声处理和物理挤压策略用红细胞膜包被的同时含土槿皮乙酸 B (PAB)、Fe³⁺ 及盐酸多柔比星 (DOX) 的纳米颗粒] 处理乳腺癌细胞 MCF-7/ADR, 不仅提高了细胞内氧化应激并耗尽 GSH、升高 ROS 水平触发铁死亡,还能通过调节细胞膜的流动性和渗透性来下调药物外排转运 ABCB1 并降低细胞耐药性。Nikolova 等^[8]发现化疗药物 SN38 和电穿孔 (EP) 通过协同诱导凋亡和铁死亡使结肠癌细胞对 SN38 常规抗癌治疗的敏感,该过程中 GSH 的水平降低到显著低于对照基线。Entkaurane 是一种复杂的四环二萜类化合物,据报道,它能通过靶向 peroxiredoxin I/II (Prdx I/II) 抑制抗氧化系统和消耗 GSH 增加 HepG2 细胞的 ROS 水平,诱导细胞凋亡和铁死亡,并使顺铂耐药的 A549/顺铂癌细胞在体内外增敏,从而显示出对顺铂耐药的潜在应用^[22]。

半胱氨酸是一种细胞抗氧化剂和 GSH 生物合成的限速氨基酸,对维持细胞内氧化还原平衡和药物代谢不可或缺。xCT 介导胱氨酸的摄取,胱氨酸被还原为半胱氨酸,从而影响 GSH 的合成。因此,通过抑制 xCT 系统剥夺细胞的半胱氨酸也有助于 GPX4 的间接抑制从而引发铁死亡^[6,23]。Roh 等^[24]的研究揭示了 xCT 抑制剂 (erastin 和柳氮磺吡啶) 或 Nrf2 的基因沉默可以引发头颈部癌细胞铁死亡并克服顺铂耐药性。同样, Fu 等^[25]表明通过抑制 Nrf2/Keap1/xCT 信号诱导铁死亡也使胃癌中的顺铂耐药细胞对顺铂敏感。Chen 等^[23]研究表明, erastin 通过抑制 xCT 和胱硫醚 γ -裂合酶并增加 GSH 和 ROS 水平导致替莫唑胺对多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 细胞的毒性显著增加,这可能有利于 GBM 治疗。Erastin 能不可逆地抑制 xCT,并与顺铂协同,增加对癌细胞的细胞毒作用^[26]。Gao 等^[27]证实了 YAP/TAZ 与 ATF4 协同上调 SLC7A11 基因表达,抑制铁死亡,从而促进对索拉非尼的耐药性。此外, YAP/TAZ 缺失使得体内对索拉非尼治疗的敏感性增加。Huang 等^[28]证明了 ABC 转运家族中的 ABCC5 通过抑制 SLC7A11 诱导的肝细胞癌铁死亡促进索拉非尼的获得性耐药。

2.2 通过铁代谢途径调节肿瘤细胞耐药 越来越多的证据表明,铁代谢异常,特别表现为铁超载,与肿瘤的发生、发展有密切关系。肿瘤细胞内的铁超载能催化生成大量的 ROS,能保持一定范围内自身的增殖;但肿瘤细胞与药物接触后会生成

大量的 ROS, 往往对肿瘤细胞的存活有抑制作用。就肿瘤细胞而言, 某些机制一旦启动, 就有可能改变细胞的代谢微环境, 从而产生耐药性^[29]。Du 等^[30] 研究证实了双氢青蒿素通过调节铁代谢诱导铁死亡来克服胰腺导管腺癌中的顺铂耐药性。Lipocalin2(LCN2) 是一种分泌型糖蛋白, 可调节铁稳态。最近的一项研究表明, LCN2 过表达与结肠癌中的 5-氟尿嘧啶耐药相关, 抑制 LCN2 通过增加细胞内铁水平、降低 xCT 和 GPX4 的表达、诱导肿瘤细胞铁死亡以克服 5-氟尿嘧啶耐药性^[31]。二价金属转运蛋白 1 是调节铁稳态的另一个关键蛋白, 由二价金属转运蛋白 1 抑制引起的细胞 LIP 增加引发铁死亡, 从而杀死乳腺癌干细胞并逆转 MDR^[32]。缺氧是大多数实体肿瘤的特征, 与肿瘤的血管生成、转移和耐药性等息息相关。缺氧条件使缺氧诱导因子 1 α 、MDR1 基因及转运蛋白 P-糖蛋白的表达增加。Fu 等^[33] 开发了一种 DFHHP 纳米药物, DFHHP 的外源性铁代谢参与肿瘤细胞中的 Fenton 反应, 导致细胞内 ROS 过量产生和肿瘤细胞的铁死亡, 肿瘤中的 GSH 水平被 Fe 参与的氧化还原反应显著抑制, 该氧化还原反应使 GPX4 失活, 进一步促进铁死亡来克服化疗耐药性和加强缺氧肿瘤的生长抑制。Van Emburgh 等^[34] 发现维生素 C 也能破坏铁稳态并进一步增加 ROS 水平导致铁死亡, 维生素 C 和西妥昔单抗联合治疗可以抑制 RAS/BRAF 野生型结直肠癌对西妥昔单抗的获得性耐药性的出现。

2.3 通过脂质代谢途径调节肿瘤细胞耐药 PLOOH 的积累是铁死亡的标志, 脂质代谢与细胞铁死亡密切相关。PLOOH 可以通过酶促和非酶促两种方式积累。Zhang 等^[6] 的研究显示 ACSL4 是铁死亡的重要组成部分, ACSL4 的作用是将长链 PUFAs 转化为酰基辅酶 A, 随后以酶促方式参与 PLOOH 的生成。通过抑制二磷酸腺苷 (ADP) 核糖基化因子 6 激活 ACSL4 通过诱导铁死亡来克服胰腺腺癌中的吉西他滨耐药性^[35]。此外, 据报道, 几种脂肪氧化酶 (LOX) 能够以非酶促方式直接氧化 PUFA, 从而介导铁死亡^[36]。Zhang 等^[37] 的研究结果表明, 用顺铂和铁死亡诱导剂共同治疗可显著增加耐药细胞对顺铂的敏感性。在胃癌细胞中, 顺铂和紫杉醇上调 miR-522, 然后下调癌症相关成纤维细胞中的 LOX 成员花生四烯酸脂氧合酶 15, 然后通过抑制脂质 ROS 的积累和铁死亡导致化疗敏感性降低。Jiang 等^[38] 证实了在抗程序性死亡受体-1 (PD-1) 治疗的过程中, 抑制 Tyro3 可增强细胞铁死亡, 并增加耐药肿瘤细胞对抗 PD-1 治疗的敏感性。

3 结 语

过去几十年癌症治疗领域已有非凡突破。已经开发了许许多的治疗策略来对抗癌症, 例如利用纳米药物、靶向治疗和免疫疗法。不幸的是, 尽管与癌症进行了多向和激烈的斗争, 但耐药性仍然是癌症患者获得治愈的主要限制因素。由于耐药机制的普遍性, 在肿瘤对某种药物耐药性的同时, 对同类其他药物也有一定程度的耐药性, 少数肿瘤甚至会出现多重耐药, 减弱化疗药物的疗效, 从而缩短了病人的生存时间。目前, 许多研究已经证实铁死亡可以与肿瘤药物协同促进肿瘤

细胞死亡, 从而提高治疗效果, 甚至逆转耐药性^[29]。因此, 诱导肿瘤细胞铁死亡可能成为一种有前景的策略。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Kang R, Zhu S, Zeh HJ, et al. BECN₁ is a new driver of ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2173-2175.
- [2] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11): 2195-2209.
- [3] Dixon S, Lemberg K, Lamprecht M, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [4] Yang W, SriRamaratnam R, Welsch M, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [5] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893-1900.
- [6] Zhang C, Liu XY, Jin SD, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 47.
- [7] Hong Y, Zhang L, Tian XP, et al. Identification of immune subtypes of Ph-neg B-ALL with ferroptosis related genes and the potential implementation of Sorafenib [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1331.
- [8] Nikolova B, Semkova S, Tsoneva I, et al. Redox-related molecular mechanism of sensitizing colon cancer cells to camptothecin analog SN₃₈ [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(9): 5159-5170.
- [9] Chi H, Zhu G, Yin YL, et al. Dual-responsive multifunctional "core-shell" magnetic nanoparticles promoting Fenton reaction for tumor ferroptosis therapy [J]. *Int J Pharm*, 2022, 622: 121898.
- [10] Stockwell BR, Jiang XJ, Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 478-490.
- [11] Chen X, Yu CH, Kang R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1135-1148.
- [12] Elgendy SM, Alyammahi SK, Alhamad DW, et al. Ferroptosis: an emerging approach for targeting cancer stem cells and drug resistance [J]. *Crit Rev Oncol*, 2020, 155: 103095.
- [13] Liu X, Zhang YQ, Wu XY, et al. Targeting ferroptosis pathway to combat therapy resistance and metastasis of cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 909821.
- [14] 马苗, 柴克霞. GPx4 在铁死亡中的作用及其与疾病相关性的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34(5): 681-684.
Ma M, Chai KX. Research progress on the role of GPx4 in ferroptosis and its correlation with disease [J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(5): 681-684.
- [15] Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition [J]. *Nature*, 2017, 551(7679): 247-250.
- [16] Chen TC, Chuang JY, Ko CY, et al. AR ubiquitination induced by

- the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-Mediated redox homeostasis [J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101413.
- [17] Yang CS, Zhang Y, Lin ST, et al. Suppressing the KIF20A/NUAK1/Nrf2/GPX4 signaling pathway induces ferroptosis and enhances the sensitivity of colorectal cancer to oxaliplatin [J]. *Aging*, 2021, 13(10): 13515–13534.
- [18] Liu Q, Wang KZ. The induction of ferroptosis by impairing STAT3/Nrf2/GPx4 signaling enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(11): 1245–1256.
- [19] Li Y, Yan HY, Xu XM, et al. Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 323–333.
- [20] Cao JY, Poddar A, Magtanong L, et al. Agenome-wide haploid genetic screen identifies regulators of glutathione abundance and ferroptosis sensitivity [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(6): 1544–1556.e8.
- [21] Peng HB, Zhang XC, Yang P, et al. Defect self-assembly of metal-organic framework triggers ferroptosis to overcome resistance [J]. *Bioact Mater*, 2023, 19: 1–11.
- [22] Sun Y, QiaoYN, Liu Y, et al. ent-Kaurane diterpenoids induce apoptosis and ferroptosis through targeting redox resetting to overcome cisplatin resistance [J]. *Redox Biol*, 2021, 43: 101977.
- [23] Chen LY, Li XX, Liu LB, et al. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine- γ -lyase function [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1465–1474.
- [24] Roh JL, Kim EH, Jang HJ, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 96–103.
- [25] Fu D, Wang CX, Yu L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 26.
- [26] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits systemxc-and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1–9.
- [27] Gao RZ, Kalathur RKR, Coto-Llerena M, et al. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(12): e14351.
- [28] Huang WB, Chen KL, Lu YS, et al. ABCG5 facilitates the acquired resistance of sorafenib through the inhibition of SLC7A11-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Neoplasia*, 2021, 23(12): 1227–1239.
- [29] Nie ZY, Chen M, Gao YH, et al. Ferroptosis and tumor drug resistance: current status and major challenges [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879317.
- [30] Du J, Wang X, Li YC, et al. DHA exhibits synergistic therapeutic efficacy with cisplatin to induce ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma via modulation of iron metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 705.
- [31] Chaudhary N, Choudhary BS, Shah SG, et al. Lipocalin 2 expression promotes tumor progression and therapy resistance by inhibiting ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(7): 1495–1511.
- [32] Turcu AL, Versini A, Khene N, et al. DMT1 inhibitors kill cancer stem cells by blocking lysosomal iron translocation [J]. *Chem-A Eur J*, 2020, 26(33): 7369–7373.
- [33] Fu JK, Li T, Yang YZ, et al. Activatable nanomedicine for overcoming hypoxia-induced resistance to chemotherapy and inhibiting tumor growth by inducing collaborative apoptosis and ferroptosis in solid tumors [J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120537.
- [34] Van Emburgh BO, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(6): 1084–1094.
- [35] Ye Z, Hu Q, Zhuo Q, et al. Abrogation of ARF6 promotes RSL3-induced ferroptosis and mitigates gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1182–1193.
- [36] Kuhn H, Banthiya S, van Leyen K. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 308–330.
- [37] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 43.
- [38] Jiang Z, Lim SO, Yan MS, et al. TYRO3 induces anti-PD-1/PD-L1 therapy resistance by limiting innate immunity and tumoral ferroptosis [J]. *J Clin Investig*, 2021, 131(8): e139434.

收稿日期: 2022-12-08 修回日期: 2023-02-02 编辑: 王国品