

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## 铁死亡在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

谢章弘, 华清泉

引用本文:

谢章弘,华清泉. 铁死亡在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(4): 282–287.

XIE Zhanghong,HUA Qingquan. Research Progress of Ferroptosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(4): 282–287.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1117>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 原发性肺NUT中线癌的临床诊断及治疗

Clinical Diagnosis and Treatment of Primary Lung NUT Midline Carcinoma

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1040–1043 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0322>

### 时间调节诱导化疗序贯洛铂同期放疗化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌临床分析

Clinical Observation of Induction Chrono-chemotherapy Followed by Concurrent Lobaplatin Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 689–693 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0031>

### 自噬与骨肉瘤的研究进展

Advances of Autophagy in Osteosarcoma

肿瘤防治研究. 2017, 44(2): 153–156 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.02.015>

### 腺样囊性癌的碳离子治疗

Carbon Ion Radiotherapies for Adenoid Cystic Carcinoma

肿瘤防治研究. 2017, 44(12): 855–860 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0265>

### 胶质母细胞瘤循环肿瘤细胞的研究进展

Research Progress in Circulating Tumor Cells of Glioblastoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1020–1022 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0603>



杂志官网



微信公众号

# 铁死亡在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

谢章弘, 华清泉

Research Progress of Ferroptosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

XIE Zhanghong, HUA Qingquan

Department of Otolaryngology-head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding Author: HUA Qingquan, E-mail: hqqr@sina.com



**华清泉** 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科主任。现任中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会委员、中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会常务委员、中国中西医结合学会耳鼻咽喉学会颅底专业委员会主任委员、湖北省医学会耳鼻喉科学分会主任委员、湖北省抗癌协会头颈肿瘤专业委员会主任委员。主要从事头颈肿瘤、耳科学与侧颅底外科。擅长头颈部恶性肿瘤切除与修复、中耳炎手术、人工听觉技术、听神经瘤手术等。承担国家自然科学基金3项, 卫生部行业基金1项, 省市科研项目4项。发表国内核心期刊论文100余篇, SCI论文10余篇。

**Abstract:** Squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) is one of the cancers with the highest incidence rate in the world. Due to the presence of postoperative recurrence and resistance to some chemotherapeutics after the surgery, the prognosis of advanced HNSCC patients is not optimistic. Therefore, it is urgent to improve the efficiency of chemotherapeutics for HNSCC and the prognosis of HNSCC patients. Recent studies have found that ferroptosis has regulatory effect on the growth and proliferation of some types of tumor cells, reducing drug resistance in tumor treatment to a certain extent, and showing great potential in the prevention and treatment of tumors. Therefore, this article will summarize the anti-tumor mechanism of ferroptosis and the current research progress in HNSCC, providing new evidence for the treatment of HNSCC.

**Key words:** HNSCC; Ferroptosis; Chemotherapy; Oncotherapy

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**摘要:** 头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)作为全球发病率极高的癌症之一, 由于晚期HNSCC手术治疗后易发生术后复发及对部分化疗药物的耐药性, 患者预后情况并不乐观。因此, 提高化学药物治疗HNSCC的效率, 改善HNSCC患者预后成为目前亟需解决的问题。最新研究发现铁死亡对部分类型的肿瘤细胞的生长增殖具有调节作用, 一定程度上降低了肿瘤治疗中的耐药性, 在肿瘤的防治中展现出了巨大的潜力。因此, 本文概述铁死亡抗肿瘤的作用机制及其在HNSCC中的研究进展, 为HNSCC的治疗提供新的依据。

**关键词:** 头颈部鳞状细胞癌; 铁死亡; 化疗; 肿瘤治疗

**中图分类号:** R739.91

**开放科学(资源服务)标识码(OSID):**



## 0 引言

据最新数据统计, 2020年全球头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的发病率为5%~6%<sup>[1-2]</sup>, 其中2009—2018年

死亡率以每年2%的速度递增<sup>[3-4]</sup>, 2020年全球新发确诊病例已超百万, 且发病群体逐渐年轻化<sup>[5]</sup>。晚期HNSCC患者可选用以顺铂为基础的同步放化疗和靶向药物诱导化疗, 但由于顺铂耐药性的广泛存在, 使以顺铂为基础的化疗方案疗效欠佳。目前研究表明, 促进肿瘤细胞发生铁死亡是一种较为有效地降低癌细胞顺铂耐药性的方法<sup>[6]</sup>。铁死亡是一种铁依赖性的调节性细胞死亡形式, 由过度的脂质过氧化所引起<sup>[7]</sup>, 与各种类型肿瘤的发生发展和治疗有关, 在抗肿瘤领域中具有广阔的前景

收稿日期: 2021-09-30; 修回日期: 2022-02-21

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 华清泉(1965-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事头颈肿瘤、耳科学及颅底外科工作, E-mail: hqqr@sina.com

作者简介: 谢章弘(1996-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事头颈肿瘤工作

和潜力。因此,本文针对铁死亡的作用机制及其在HNSCC中的研究进展综述如下。

## 1 铁死亡概述

2003年, Sonam等在筛选新型抗肿瘤药物时发现Erastin对RAS基因突变肿瘤细胞有一种不同于凋亡的细胞死亡方式,随后研究人员发现两个新合成的化合物RSL3和RSL5对肿瘤细胞致死的方式与Erastin的致死方式十分相似,而铁螯合剂和抗氧化剂可以抵消这种致死方式,并证实了这类细胞死亡方式是一种铁依赖性的新型细胞死亡方式,不同于凋亡、坏死和自噬,以脂质过氧化物积累及活性氧的蓄积为特征,并将其命名为铁死亡。如今,铁死亡是一个高度复杂、需要来自不同细胞器的多种信号通路协调的细胞死亡过程,具有独特的形态学特征和生化学特征。简而言之,铁死亡首先是铁元素的积累,接着是脂类的过氧化反应,最后是细胞质膜的破裂<sup>[8]</sup>。

## 2 铁死亡的抗肿瘤作用机制

### 2.1 外源性途径—胱氨酸/谷氨酸转运受体 (system XC-)

外源性途径是通过抑制胱氨酸/谷氨酸转运受体的功能活性,从而启动铁死亡的途径。胱氨酸/谷氨酸转运受体蛋白由机体细胞膜上SLC7A11和SLC3A2两个亚基组成,胱氨酸与谷氨酸通过system XC-以1:1的比例交换至细胞内,并迅速还原为半胱氨酸,参与细胞内自由基清除剂谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)的合成<sup>[9]</sup>。GSH作为GPX4发挥关键辅助因子,它的合成减少会诱导铁死亡的发生,如Erastin、抗炎药物柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SSZ)可以通过靶向抑制system XC-减少胱氨酸进入细胞内使GSH合成减少,诱导铁死亡<sup>[10]</sup>。谷氨酸的水平也会影响system XC-的功能,细胞外高浓度的谷氨酸会抑制system XC-从而诱导铁死亡<sup>[11]</sup>。

### 2.2 内源性途径——谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)

内源性途径是通过降低GPX4的活性诱导铁死亡的发生。GPX4是机体内广泛存在的过氧化物分解酶,以GSH作为辅助因子,GPX4催化磷脂氢过氧化物PLOOH,将其还原为无毒的磷脂酒精PLOH,从而达到抗氧化的效果<sup>[12]</sup>。RSL3是一种以GPX4为目标靶点的铁死亡诱导剂,作用原理为RSL3上含有亲电子的氯乙酰胺与GPX4上含有亲核的巯基半胱氨酸残基、硒醇结构发生共价相互作用,导致

GPX4的不可逆失活<sup>[13]</sup>。GPX4是铁死亡机制的关键调节部分,其活性降低是铁死亡的标志性事件。

### 2.3 铁代谢途径

铁是人体一种不可或缺的具有氧化还原活性的微量金属元素,细胞内铁过量会通过芬顿反应(Fenton reaction)产生大量羟基自由基,促进ROS的生成,破坏细胞蛋白质、脂质和DNA的结构,推动铁死亡的发展。细胞铁稳态主要由以下几个相关因子进行调节铁的输出、储存、利用和输入。细胞外的 $\text{Fe}^{3+}$ 经过转铁蛋白(transferrin, Tf)与转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)介导进入细胞内,随后 $\text{Fe}^{3+}$ 被还原为 $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ 再由二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)释放到不稳定的铁池(labile iron pool, LIP)中,其中一部分铁储存在铁蛋白(ferritin, Fn)中,多余的铁经膜铁转运蛋白(ferroportin, Fpn)转运至细胞外,这种内部铁的循环控制细胞中的铁平衡;另外,核受体辅激活蛋白4(nuclear receptor coactivator4, NCOA4)可将储铁蛋白输送到溶酶体自噬降解,释放游离铁,诱导铁死亡的发生,这一过程被称为铁自噬(ferritinophagy)<sup>[14]</sup>。细胞内铁代谢稳态在铁死亡的调控中发挥着重要的作用。

### 2.4 脂质代谢途径

由ROS引起的脂质超氧化反应被认为是当前铁死亡的生物化学特征,铁死亡信号转导依赖于生物膜磷脂(PUFA-PLs)中多不饱和脂肪酸(PUFA)脂质过氧化,PUFA对脂质过氧化敏感,且磷脂内PUFAs的含量与其发生脂质过氧化的程度呈正相关,是铁死亡的基本元素之一<sup>[15]</sup>。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)是内质网中参与PUFA-PLs合成的两个关键酶,它们可激活PUFAs,影响PUFAs的跨膜特性<sup>[16]</sup>。脂肪氧合酶(ALOX)是一个非血红素含铁酶家族,能独立诱导铁死亡<sup>[17]</sup>。相反,酰基辅酶A合成酶长链家族成员3(ACSL3)或硬脂酰CoA去饱和酶(SCD/SCD1)能抑制癌细胞中铁死亡的发生<sup>[18]</sup>。除了在内质网中,细胞色素P450氧化还原酶(POR)发挥着不依赖于ALOX的介导芬顿反应、脂质氧化的作用<sup>[19]</sup>。脂质代谢紊乱与细胞铁死亡密切相关,脂质氧化物和ROS的蓄积是铁死亡的必要条件。

### 2.5 抗氧化途径

除了GSH,其他细胞内的抗氧化物,例如辅酶Q10(CoQ10)、四氢生物蝶呤(BH4)、褪黑色素等对铁死亡有一定的调节作用。CoQ10是一种通



过甲羟戊酸途径 (mevalonate pathway, MVA) 合成的, 具有清除氧自由基功能的脂溶性抗氧化剂<sup>[20]</sup>。CoQ10能够独立于GPX4通路抑制细胞铁死亡。铁死亡抑制蛋白 (FSP1), 原称线粒体相关凋亡诱导因子2 (AIFM2), 具有CoQ10氧化还原活性, 可阻止脂质过氧化, 抑制细胞铁死亡<sup>[21]</sup>; 运转所需的内体分选复合体Ⅲ (ESCRT-Ⅲ) 由钙元素引发, 是细胞裂解死亡中常见的一种膜修复机制, 通过激活ESCRT-Ⅲ膜修复系统可以抑制铁死亡<sup>[22]</sup>。另外, GTP环化水解酶1 (GCH1) 可以促进GTP转化为BH<sub>4</sub>, 进而抑制铁死亡<sup>[23]</sup>。NFE2L2/Nrf2是氧化应激信号的主要调节者, 在肿瘤进展中具有双重作用<sup>[24]</sup>。抗氧化途径是铁死亡重要的负向调控途径, 对维持癌细胞内稳态具有重要作用。

## 2.6 其他癌症相关通路

RAS家族中的癌基因 (如HRAS、NRAS和KRAS) 突变作为所有人类癌症中最常见的突变, 与调节铁代谢相关基因 (如TFRC) 的表达有关, 并且改变了部分类型癌细胞对铁死亡的敏感度<sup>[25]</sup>。TP53的变异 (突变或多态性) 可调节p53促进细胞凋亡和铁死亡的能力, TP53介导SLC7A11转录抑制从而促进癌细胞的铁死亡<sup>[10]</sup>。缺氧会诱导肿瘤的形成和治疗耐药性, 氧诱导转录因子 (HIF) 似乎在调节癌细胞发生铁死亡方面具有双重作用, 对于维持脂质稳态以调控铁死亡有着一定的作用<sup>[26]</sup>。上皮间质转化 (EMT) 是上皮细胞失去上皮表型相关的极性、细胞间黏附特性, 逐渐获得与间质表型相关的迁移和侵袭能力的过程。蛋白质LYRIC (又称metadherin) 是EMT的正向调节因子, 通过抑制GPX4的表达来促进铁死亡<sup>[10]</sup>。Hippo通路中的转录因子 (如YAP1和WWTR1) 通过调节铁死亡调节基因 (如ACSL4、TFRC等) 的表达来促进癌细胞发生铁死亡<sup>[27]</sup>。CD44介导的铁内吞作用的增强能提高铁依赖去甲基化酶的活性, 从而促进EMT信号相关基因的表达, 使癌细胞对铁死亡敏感<sup>[28]</sup>。免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的免疫治疗革命性地改变了癌症患者的临床治疗, 铁死亡与肿瘤免疫方面的研究也颇为显著, 有研究提出与CD8<sup>+</sup>T细胞、HMGB1、STING、巨噬细胞极化有密切关系<sup>[12]</sup>。

## 3 铁死亡在HNSCC中的研究进展

由于HNSCC早期缺乏明显的症状, 导致发现时通常已至晚期, 易于复发和转移, 即使通过手术、化疗、放疗等综合治疗, 五年生存率仍不尽人意。顺铂被用作一线化疗剂, 与其他化疗药物、

放射治疗相结合, 在器官功能的保留方面扮演着重要角色。然而, 和其他类型癌症一样, 部分HNSCC细胞对顺铂的耐药性始终得不到有效降低, 这导致了疾病复发、预后不良等一系列问题, 因此, 需要一种新的方法来降低癌组织对顺铂的耐药性, 以改善治疗效果<sup>[29]</sup>。目前研究报道, 可以通过诱导铁死亡的方式降低癌组织对顺铂的耐药性, 同时, 铁死亡相关药物可在不影响正常组织的情况下, 有效诱导癌细胞死亡。这可能为提高HNSCC患者术后生存率提供了新的思路。

### 3.1 SLC7A11在HNSCC中的研究

有研究表明, SLC7A11是HNSCC诊断和预后中新的生物标志物<sup>[30]</sup>。SLC7A11同时也是与HPV相关的生物标志物, HPV阳性的癌组织中SLC7A11表达水平较低, HPV16衍生的E6和E7蛋白诱导EMT激活转录因子 (如Slug、Twist、ZEB1和ZEB2) 的表达, 同时降低GSH水平, 使肿瘤细胞对由Erastin诱发的铁死亡敏感<sup>[31]</sup>。柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine, SSZ) 临床上常用于治疗炎症性肠病和类风湿性关节炎。最近还发现, 它能靶向抑制system XC-中的SLC7A11而作为铁死亡诱导剂, 用SSZ有选择地诱导致肿瘤细胞死亡的严重氧化应激, 从而导致了高表达CD44v的HNSCC细胞系的死亡<sup>[32]</sup>; 另外, Dyclonine作为醛脱氢酶 (ALDH) 3A1的共价抑制剂 (ALDH3A1), 触发有毒醛4-羟基苯甲酸 (4-HNE) 的积累, 在SSZ协同作用下, 能靶向SLC7A11诱导HNSCC细胞铁死亡<sup>[32-33]</sup>。血管扩张器氧甲肾上腺素 (OXY) 也能抑制醛脱氢酶 (ALDH), 与SSZ联合治疗可诱发细胞毒性4-HNE的积累, 并且OXY介导的ALDH抑制被发现使HNSCC细胞对体外放射治疗引起的GSH耗竭的敏感度增加<sup>[34]</sup>。阿司匹林和索拉菲尼协同作用, 通过抑制SLC7A11、GSH的耗竭和ROS的积累诱导肿瘤细胞铁死亡, 同时也增强了顺铂在耐顺铂HNSCC肿瘤细胞系中的抗肿瘤效果<sup>[35]</sup>。有研究者利用铁死亡诱导剂促使舌癌细胞系CAL-27发生铁死亡的同时, 设计并合成了超分子Ce6-erastin纳米药物对舌癌细胞进行了体内和体外的光动力疗法 (PDT) 实验后得出结论: 铁死亡诱导剂使细胞内ROS的过度积累, 增加了氧气浓度, 同时抑制SLC7A11的表达, 使PDT对CAL-27细胞的杀伤效果增强, 获得更为显著的抗肿瘤效果, 克服了PDT在癌症治疗中由于癌细胞内氧含量不足引起的治疗效果不佳的难题<sup>[36]</sup>。SLC7A11作为铁死亡调控通路中关键的途径之一, 在HNSCC中经常通过靶向SLC7A11并抑制其表达,

进而诱导铁死亡的发生,发挥着显著的抗肿瘤效果。由于目前临床尚未有铁死亡相关药物获批用于HNSCC的治疗,根据目前研究成果,未来可针对不同分期分型的HNSCC肿瘤尝试探索光动力疗法与生物纳米技术联合的个性化治疗方案。

### 3.2 GPX4和GSH在HNSCC中的研究

有研究确定了大黄根酚(chrysophanol)可使口咽癌细胞系FaDu和SAS细胞内的脂质活性氧累积,降低GPX4的水平,诱导铁死亡的发生<sup>[37]</sup>。GPX4抑制剂(RSL3)被证明能直接以GPX4为目标靶点,从而导致GPX4的不可逆失活,作为铁死亡诱导剂<sup>[13]</sup>。青霉素及其衍生物(ARTs)被认为是潜在的抗癌药物,二氢亚特米西宁(DHA)是青霉素的半合成衍生物,是治疗恶性疟疾的有效药物。近年来发现DHA可通过促进HNSCC细胞凋亡,诱导细胞周期阻滞和自噬,抑制血管生成以及诱导铁死亡从而抑制癌细胞入侵和迁移,表现出抗肿瘤活性<sup>[38]</sup>。更有研究表明,另一种青蒿琥酯(artemisinin, ART)能通过引发HNSCC细胞内铁离子浓度升高,ROS聚集,GSH损耗诱导铁死亡,发挥其抗肿瘤活性<sup>[39]</sup>。这些一线抗疟疾的药物,能有效诱导细胞死亡并发挥多种生物学作用,包括有效并具有特异性的抗肿瘤作用,通过损耗GPX4与GSH诱导铁死亡的机制有可能作为未来研究抗肿瘤药物的新方向。

### 3.3 Nrf2-ARE通路在HNSCC中的研究

RSL3除了能降低GPX4的活性外,还能诱导内质网通过pERK-ATF4-SESN2通路增加p62的表达,Nrf2被p62-Keap1相互作用激活,抗氧化系统相关的抗氧化响应元件(ARE)增加,导致不稳定铁池减少,使肿瘤细胞具有对铁死亡的耐受力,故Nrf2-ARE在抑制铁死亡过程中扮演着核心角色<sup>[40]</sup>。由于Nrf2-ARE抗氧化信号通路的激活,在一些抗顺铂的HNSCC中,由青蒿琥酯导致的诱导细胞铁死亡的效果并不理想,通过抑制Nrf2-ARE通路的激活能增加HNSCC细胞系对青蒿琥酯敏感度,使其抗肿瘤活性增加<sup>[41]</sup>。葫芦巴碱(Trigonelline)在HNSCC中能抑制Nrf2的转录活性,使HNSCC细胞系对GPX4抑制剂(RSL3)敏感,可协同RSL3增加抗肿瘤效果<sup>[40]</sup>。葫芦巴碱抑制Nrf2与青蒿琥酯的组合可有效杀死耐药HNSCC细胞系,同时对正常组织的氧化损伤具有保护作用,该研究或许能为解决临床肿瘤药物耐药性的问题提供一定的思路。

### 3.4 铁代谢与硫化物代谢在HNSCC中的研究

据相关研究报道,HNSCC中TFRC基因位于高度扩增区域,使TFRC蛋白高表达,细胞内铁

离子水平处在高浓度状态,有助于诱导发生铁死亡<sup>[42]</sup>。最新的研究还证实了部分参与铁离子代谢的蛋白,如热休克蛋白家族B成员1(HSPB1)、线粒体铁出口蛋白(CDGS)、铁硫结构域1(CISD1)等,可下调细胞内铁离子水平来抑制铁死亡发生<sup>[43-44]</sup>。谷氨酰胺5(GLRX5)是一种参与线粒体铁硫团簇生成所必需的蛋白质,通过体外与体内动物实验均证明:在具有顺铂耐药性的HNSCC细胞系中,抑制GLRX5可通过增加细胞内自由铁离子含量和脂质氧化水平来促进铁死亡<sup>[45]</sup>。铁硫结构域2(CISD2/NAF-1)是定位于内质网的锌指蛋白,研究通过体外与体内动物实验发现:部分HNSCC细胞系存在对柳氮磺胺吡啶的耐药性是CISD2的过度表达使细胞内硫化物增加所导致的,抑制CISD2克服了柳氮磺胺吡啶诱导铁死亡的耐药性<sup>[46]</sup>。因此,这些铁代谢与硫化物代谢相关基因及表达蛋白产物对铁死亡的发生具有重要的调控作用,通过抑制相关蛋白的表达能克服耐药性并有效促进铁死亡,这可能为克服耐药性提供新的策略。

### 3.5 HDAC与EMT在HNSCC中的研究

HDAC抑制剂是一种具有抗肿瘤活性组蛋白乙酰化酶抑制剂,通过检测流式、ROS和一系列细胞死亡标志物等,发现其能降低舌癌细胞系的细胞活力、迁移与侵袭能力,并在小鼠体内能显著抑制肿瘤的生长,证明该类药物可通过诱导凋亡、焦亡和铁死亡发挥抗肿瘤活性<sup>[47]</sup>。在口腔癌的顺铂耐药性的研究中发现,在细胞耐药性形成过程中,CD44v转化为CD44s(标准型)并通过抑制microRNA-200c,上调ZEB1的表达从而诱导EMT的形成,对铁死亡具有一定调控作用<sup>[48]</sup>。目前,HDAC、EMT在HNSCC中与铁死亡的发生、耐药性有较大相关性,但具体作用机制尚未完全明确,有待进一步探索。

### 3.6 TP53在HNSCC中的研究

在下咽癌的相关研究中发现,低浓度的PTX和RSL3都不会导致显著的细胞死亡,然而,RSL3与低浓度紫杉醇联合使用,能上调突变型TP53的表达水平诱导铁死亡的发生达到显著的抗肿瘤活性,并确定了两个突变位点TP53<sup>R175H</sup>和TP53<sup>R248L</sup>对SLC7A11的调节机制<sup>[49]</sup>。铁死亡中关于突变型TP53表达上调的潜在机制很大程度仍处于未知状态,该发现通过调节铁死亡和突变型TP53为协同促进细胞死亡提供了新的见解。TP53的突变类型及程度是否为HNSCC耐药性的特征性改变,尚需进一步研究证明。

### 3.7 HNSCC中铁死亡的相关预测因子

有研究通过全面分析喉癌中与铁死亡相关



基因的表达及其与预后的关系,最终通过9个与铁死亡相关的基因(FTH1、PHKG2、TFRC、SLC2A3、SELENOS、MAP3K5、EIF2S1、CDKN2A和KEAP1)构建了一个预测喉癌患者预后的新模型<sup>[50-51]</sup>。微小RNA(microRNA)与长非编码RNA(lncRNA)在肿瘤中对铁死亡的调控有着重要作用,有学者通过生物信息学的方法分析发现25个不同表达程度的lncRNA(如LINC01963、AL357033.4、LINC01980、AL132989.1等)可作为HNSCC预后的独立预测因子<sup>[52]</sup>。通过更为庞大的数据分析深入分析铁死亡相关基因的表达程度与预后的相关性,构建能准确、可靠地预测HNSCC患者预后的新模型,将会对临床治疗方案的选择提供更多的选择。

#### 4 小结与展望

铁死亡是由多细胞器、多信号通路机制如表观遗传、转录和翻译后修饰等多个层面所组成复杂网络来调控发生的过程,近年来,通过靶向肿瘤细胞中可调节的铁死亡信号通路已逐渐成为一种新型有效的抗肿瘤策略。因此,铁死亡诱导剂(ferroptosis-inducing agents, FINs)应运而生。多个抗氧化系统(如SLC7A11-GSH-GPX4、AIFM2-CoQ10、GCH1-BH4和Nrf2-ARE等通路)和ES-CRT-Ⅲ介导膜修复系统通过抑制GPX4的降解与脂质氧化的发生,作为肿瘤细胞铁死亡的反向调控环节。存在许多药物针对上述抗氧化途径及修复途径进行抑制从而搭配FIN协助铁死亡的发生,发挥一定的抗肿瘤效果。另外,在基因调控层面、癌细胞膜表面标志物和肿瘤免疫方面关于铁死亡的相关研究中也获得了颇为丰富的研究成果。

由于临床现用肿瘤化疗药物耐药性的普遍存在,使HNSCC患者术后复发及转移的风险增大。随着铁死亡研究的日渐深入,越来越多的研究证明铁死亡在抗肿瘤过程中发挥着不可或缺的作用,特别是存在顺铂耐药性的肿瘤类型中,普遍对铁死亡更为敏感。现阶段FDA已批准使用Aletretamine、Sorafenib、SSZ等药物作为许多肿瘤的铁死亡诱导剂进行辅助治疗,而在HNSCC中,目前尚未有批准的铁死亡相关药物能够用于临床患者的治疗,故迫切需要能有更好疗效与安全性的铁死亡相关药物。目前已有多篇文献研究分析报道了铁死亡在HNSCC的发生发展中扮演着重要角色,包括不同FINs的作用、药物联合治疗、光动力联合治疗、抗氧化信号通路、EMT、基因层面、细胞膜表面标志物和肿瘤免疫

等调控、生物信息学分析与癌症预后的相关性等研究。在HNSCC中,部分位置较为表浅的肿瘤(如舌癌、喉癌等)具备一定的光刺激条件,未来可进一步探索光动力疗法的临床应用;部分位置较深但血供丰富的肿瘤,未来可着重于研究临床可用的铁死亡诱导剂进行辅助化学治疗。基于铁死亡分子调控机制的研究及肿瘤治疗应用有着巨大的发展潜力,未来将深入结合单细胞测序等高通量技术,进一步从代谢、表观遗传、基因突变和肿瘤免疫等多个角度对肿瘤细胞中铁死亡的调控机制进行深入研究,为HNSCC的治疗提供新的思路 and 依据。

#### 参考文献:

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(4): 778-789.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *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.
- [3] Kim YJ, Kim JH. Increasing incidence and improving survival of oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7877.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [5] Lenze NR, Farquhar DR, Dorismond C, *et al.* Age and risk of recurrence in oral tongue squamous cell carcinoma: Systematic review[J]. *Head Neck*, 2020, 42(12): 3755-3768.
- [6] 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.
- [7] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, *et al.* Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [8] Chen X, Li J, Kang R, *et al.* Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2020, 17(9): 2054-2081.
- [9] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.
- [10] Chen X, Kang R, Kroemer G, *et al.* Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296.
- [11] Tang D, Chen X, Kang R, *et al.* Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [12] Chen X, Kang R, Kroemer G, *et al.* Targeting ferroptosis in pancreatic cancer: a double-edged sword[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(10): 891-901.
- [13] Sui X, Zhang R, Liu S, *et al.* RSL3 Drives Ferroptosis Through GPX4 Inactivation and ROS Production in Colorectal Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1371.
- [14] Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, *et al.* Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 274-286.
- [15] Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.
- [16] Kagan VE, Mao G, Qu F, *et al.* Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [17] Chu B, Kon N, Chen D, *et al.* ALOX12 is required for p53-

- mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579-591.
- [18] Magtanong L, Ko PJ, To M, *et al*. Exogenous Monounsaturated Fatty Acids Promote a Ferroptosis-Resistant Cell State[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432. e9.
- [19] Yan B, Ai Y, Sun Q, *et al*. Membrane Damage during Ferroptosis Is Caused by Oxidation of Phospholipids Catalyzed by the Oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-369. e10.
- [20] 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.
- [21] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, *et al*. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [22] Dai E, Meng L, Kang R, *et al*. ESCRT-III-dependent membrane repair blocks ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(2): 415-421.
- [23] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, *et al*. GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [24] Li B, Yang L, Peng X, *et al*. Emerging mechanisms and applications of ferroptosis in the treatment of resistant cancers[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110710.
- [25] Wang H, Liu C, Zhao Y, *et al*. Inhibition of LONP1 protects against erastin-induced ferroptosis in Pancreatic ductal adenocarcinoma PANC1 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(4): 1063-1068.
- [26] Zou Y, Palte MJ, Deik AA, *et al*. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1617.
- [27] Yang WH, Chi JT. Hippo pathway effectors YAP/TAZ as novel determinants of ferroptosis[J]. *Mol Cell Oncol*, 2020, 7(1): 1699375.
- [28] Müller S, Sindikubwabo F, Cañeque T, *et al*. CD44 regulates epigenetic plasticity by mediating iron endocytosis[J]. *Nat Chem*, 2020, 12(10): 929-938.
- [29] Yu W, Chen Y, Putluri N, *et al*. Acquisition of Cisplatin Resistance Shifts Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metabolism toward Neutralization of Oxidative Stress[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(6): 1670.
- [30] Ma Z, Zhang H, Lian M, *et al*. SLC7A11, a component of cysteine/glutamate transporter, is a novel biomarker for the diagnosis and prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3019-3029.
- [31] Hémon A, Louandre C, Lailier C, *et al*. SLC7A11 as a biomarker and therapeutic target in HPV-positive head and neck Squamous Cell Carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1083-1087.
- [32] Yoshikawa M, Tsuchihashi K, Ishimoto T, *et al*. xCT Inhibition Depletes CD44v-Expressing Tumor Cells That Are Resistant to EGFR-Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1855-1866.
- [33] Okazaki S, Shintani S, Hirata Y, *et al*. Synthetic lethality of the ALDH3A1 inhibitor dyclonine and xCT inhibitors in glutathione deficiency-resistant cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(73): 33832-33843.
- [34] Otsuki Y, Yamasaki J, Suina K, *et al*. Vasodilator oxyfedrine inhibits aldehyde metabolism and thereby sensitizes cancer cells to xCT-targeted therapy[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 127-136.
- [35] Roh JL, Kim EH, Jang H, *et al*. Aspirin plus sorafenib potentiates cisplatin cytotoxicity in resistant head and neck cancer cells through xCT inhibition[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 1-9.
- [36] Zhu T, Shi L, Yu C, *et al*. Ferroptosis Promotes Photodynamic Therapy: Supramolecular Photosensitizer-Inducer Nanodrug for Enhanced Cancer Treatment[J]. *Theranostics*, 2019, 9(11): 3293-3307.
- [37] Lin YH, Chiu V, Huang CY, *et al*. Promotion of Ferroptosis in Oral Cancer Cell Lines by Chrysophanol[J]. *Curr Top Nutraceutical Res*, 2019, 18(3): 273-276.
- [38] Zhu S, Yu Q, Huo C, *et al*. Ferroptosis: A Novel Mechanism of Artemisinin and its Derivatives in Cancer Therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(2): 329-345.
- [39] Lin R, Zhang Z, Chen L, *et al*. Dihydroartemisinin (DHA) induces ferroptosis and causes cell cycle arrest in head and neck carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 165-175.
- [40] Shin D, Kim EH, Lee J, *et al*. Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 454-462.
- [41] Roh JL, Kim EH, Jang H, Shin D. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 254-262.
- [42] Raudenská M, Balvan J, Masařík M. Cell death in head and neck cancer pathogenesis and treatment[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 192.
- [43] Sun X, Ou Z, Xie M, *et al*. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death[J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-5625.
- [44] Mittler R, Darash-Yahana M, Sohn YS, *et al*. NEET Proteins: A New Link Between Iron Metabolism, Reactive Oxygen Species, and Cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(8): 1083-1095.
- [45] Lee J, You JH, Shin D, *et al*. Inhibition of Glutaredoxin 5 predisposes Cisplatin-resistant Head and Neck Cancer Cells to Ferroptosis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7775-7786.
- [46] Kim EH, Shin D, Lee J, *et al*. Cisd2 inhibition overcomes resistance to sulfasalazine-induced ferroptotic cell death in head and neck cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 432: 180-190.
- [47] Wang X, Liu K, Gong H, *et al*. Death by histone deacetylase inhibitor quisinostat in tongue squamous cell carcinoma via apoptosis, pyroptosis, and ferroptosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 410: 115363.
- [48] Miyazaki H, Takahashi RU, Prieto-Vila M, *et al*. CD44 exerts a functional role during EMT induction in cisplatin-resistant head and neck cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 10029-10041.
- [49] Ye J, Jiang X, Dong Z, *et al*. Low-Concentration PTX And RSL3 Inhibits Tumor Cell Growth Synergistically By Inducing Ferroptosis In Mutant p53 Hypopharyngeal Squamous Carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9783-9792.
- [50] Han F, Li W, Chen T, *et al*. Ferroptosis-related genes for predicting prognosis of patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(8): 2919-2925.
- [51] He F, Chen Z, Deng W, *et al*. Development and validation of a novel ferroptosis-related gene signature for predicting prognosis and immune microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107789.
- [52] Tang Y, Li C, Zhang YJ, *et al*. Ferroptosis-Related Long Non-Coding RNA signature predicts the prognosis of Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(3): 702-711.

[编辑校对: 尤婷婷]

# 作者贡献:

谢章弘: 文献调研整理、论文构思及撰写

华清泉: 文献指导、校对及修改