



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013
China Journal of General Surgery, 2023, 32(3):434-440.

· 文献综述 ·

铁死亡在胰腺癌中的作用研究及进展

刘斌, 钱道海

(皖南医学院第一附属医院弋矶山医院 肝胆外科, 安徽 芜湖 241001)

摘要

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 侵袭性强, 早期诊断困难, 大多数患者因确诊时已处于晚期而无法接受根治性手术治疗, 亦无其他有效治疗手段, 故预后极差。铁死亡是一种铁依赖性新型细胞程序性死亡方式, 以细胞内铁过载、脂质过氧化物增多和活性氧异常蓄积为特征。近年研究发现铁死亡在抑制胰腺癌细胞生长、增殖方面具有重要作用, 并能够提高化疗药物疗效, 有望成为胰腺癌治疗的潜在靶点。笔者对铁死亡在胰腺癌发生发展及治疗中的作用研究进展作一综述。

关键词

胰腺肿瘤; 铁死亡; 信号传导; 综述
中图分类号: R735.9

Research and progress on the role of ferroptosis in pancreatic cancer

LIU Bin, QIAN Daohai

(Department of Hepatobiliary Surgery, Yijishan hospital, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China)

Abstract

Pancreatic cancer is a lethal malignant tumor of the digestive system with a highly invasive nature and difficulty for early diagnosis. Most patients are diagnosed at a late stage, and have no chance of receiving radical surgical resection, for whom, there are also no other effective treatment options, resulting in a poor prognosis. Ferroptosis is a newly discovered iron-dependent programmed cell death characterized by intracellular iron overload, increased lipid peroxidation, and abnormal accumulation of reactive oxygen species. Recent studies have found that ferroptosis plays an important role in inhibiting the growth and proliferation of pancreatic cancer cells and can enhance the efficacy of chemotherapy drugs. So, it is expected to be a potential target for the treatment of pancreatic cancer. In this article, the authors provide an overview of the role of ferroptosis in the occurrence and development as well as treatment of pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Ferroptosis; Signal Transduction; Review
CLC number: R735.9

基金项目: 安徽省科技厅重点研究与开发计划基金资助项目 (202004j07020051)。

收稿日期: 2022-03-04; 修订日期: 2022-09-08。

作者简介: 刘斌, 皖南医学院第一附属医院弋矶山医院主治医师, 主要从事胰腺癌基础与临床方面的研究。

通信作者: 钱道海, Email: hai198409@live.cn

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤,侵袭性强,预后差,5年生存率仅9%左右^[1]。最新统计^[2-3]数据显示胰腺癌是全球第七大癌症致死原因,且发病率和病死率仍呈不断上升趋势,预计到2030年,胰腺癌将超过乳腺癌、前列腺癌和结肠直肠癌,成为欧洲和美国癌症相关死亡的第二大原因。手术是唯一可治愈胰腺癌的方式,但由于其起病隐匿,缺乏特异性临床症状且无有效早期检测手段,接近90%的患者在确诊时已为晚期,失去了根治性手术治疗的机会^[4]。即使接受根治性手术治疗的患者,术后5年生存率也仅为12%~27%^[5]。化疗是延长不可切除胰腺癌患者生存期的重要治疗手段之一,但胰腺癌患者极易对常规化疗药物如吉西他滨发生耐药,疗效并不理想^[6]。因此,探索胰腺癌细胞的死亡形式及机制,并寻找新的治疗方法是临床研究亟需解决的热点问题。

铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞程序性死亡方式,发生机制、形态学和生化学特征等均有别于凋亡、坏死、自噬和其他形式的细胞死亡,其特征是细胞内不稳定的二价铁离子(Fe^{2+})过载,脂质过氧化物和活性氧(reactive oxygen species, ROS)异常蓄积^[7-8]。发生铁死亡的细胞表现为线粒体萎缩,线粒体膜密度和厚度增加,线粒体膜内嵴减少或消失,而细胞核大小正常且染色质不浓集,细胞膜结构、密度及通透性等发生改变^[9]。铁死亡与多种疾病的发生发展相关,如缺血-再灌注损伤、神经退行性疾病以及各类肿瘤性疾病^[5, 10-11]。有研究^[12]显示,90%以上的胰腺癌患者存在KRAS基因突变,导致癌细胞内ROS显著增加。同时,胰腺癌细胞可通过与铁死亡密切相关的抗氧化系统清除ROS以避免死亡^[13]。因此,铁死亡被认为是胰腺癌调节性细胞死亡的一种重要形式。本文就胰腺癌中铁死亡的代谢途径及信号通路在胰腺癌治疗中相关研究进行综述。

1 铁代谢与胰腺癌

铁死亡是铁和ROS依赖性的调节性细胞死亡形式。其代谢机制主要包括铁代谢、脂质代谢以及氨基酸代谢^[14]。铁是维持细胞新陈代谢必须的微量元素,与正常细胞相比,肿瘤细胞对铁的需求量更大,以促进其快速增殖和侵袭。因此,肿

瘤细胞对铁过载更敏感^[15-16]。细胞外 Fe^{3+} 与转铁蛋白(transferrin, Tf)相互作用形成的复合物,与转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)结合,通过内吞作用下进入细胞内。在胞内偏酸性的环境中, Fe^{3+} 与Tf发生分离,被金属还原酶家族(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate, STEAP)成员STEAP3还原为 Fe^{2+} ,并被二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)释放到不稳定的铁池(labile iron pool, LIP)中。其中一部分储存在铁蛋白(ferritin, Fn)中,多余的铁则通过膜铁转运蛋白转运到细胞外, Fe^{2+} 能够以铁蛋白或自由形式储存^[17]。而过量 Fe^{2+} 可以与过氧化氢结合发生芬顿(fenton)反应,产生羟基自由基,羟基自由基是一种具有强氧化性的ROS,可以破坏蛋白质、脂质和DNA,影响细胞膜功能,导致细胞死亡^[18]。

研究^[19]发现,铁调素可负性调节肿瘤患者体内的转铁蛋白受体,其水平显著升高时可明显抑制 Fe^{2+} 外排。鲁斯可皂苷元通过上调转铁蛋白表达及降低铁调素表达,提升细胞内亚铁离子含量并促进ROS生成,诱导胰腺癌细胞发生铁死亡,发挥抗癌功能^[20]。铁、铂及人参皂苷等合成的新型复合纳米药物在血浆中较为稳定,而进入胰腺癌细胞后则发生崩解,释放大量亚铁离子并发生芬顿反应,产生大量ROS,促使胰腺癌细胞发生铁死亡^[21]。自噬相关基因Atg5、Atg7以及选择性核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)可介导铁蛋白发生自噬降解,释放铁蛋白内储存的铁离子,使胰腺癌细胞内的亚铁离子水平升高,从而促进铁死亡的发生^[22]。神经前体细胞表达发育调控样蛋白4(neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4-like, NEDD4L)可以介导乳转铁蛋白(lactoferrin, LTF)降解,减少铁离子向胰腺癌细胞内的转运,降低细胞内的亚铁离子含量及脂质过氧化,从而抑制铁死亡的发生^[23]。鸢尾素能够增加胰腺癌细胞内铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain1, FTH1)的转录水平以及游离亚铁离子浓度,使细胞内ROS水平上升并耗竭谷胱甘肽,从而诱发胰腺癌细胞发生铁死亡^[24]。上述研究表明铁代谢在调节胰腺癌铁死亡中具有重要作用。

2 脂质代谢与胰腺癌

正常细胞中,脂质的氧化与还原处于动态平衡状态,当氧化加剧或抗氧化能力下降时,会发生氧化连锁反应,产生大量ROS,从而破坏细胞的结构和功能^[25]。脂质过氧化是铁死亡的主要特征,它可以改变细胞膜的物理结构、厚度、弯曲程度,导致有害物质的释放,扰乱细胞内的新陈代谢^[26]。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)对氧化过程极其敏感,是铁死亡中脂质过氧化的重要底物^[27]。PUFA在长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰基转移酶3(lysophospholipid acyltransferase, LPCAT3)的作用下与膜磷脂(PLs)结合,形成PUFA-PL,随后通过芬顿反应和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)的作用,生成具有毒性作用的脂质过氧化物并释放大量ROS,诱发铁死亡^[28]。

花生四烯酸-5-脂加氧酶(arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5)能够催化PUFA的过氧化,是脂质过氧化的关键介质^[29]。研究^[30]表明,红细胞衍生核因子2样蛋白2(nuclear factor erythroid 2-like 2, NFE2L2)是一种调控氧化应激的转录因子,微粒体谷胱甘肽转移酶1(microsomal glutathione s transferase 1, MGST1)是NFE2L2的靶基因,MGST1通过与ALOX5结合可以减少脂质过氧化,抑制胰腺癌细胞发生铁死亡。敲低二磷酸腺苷糖基化因子6(adenosine diphosphate ribosylation factor 6, ARF6)能升高ACSL4蛋白水平,使胰腺癌细胞对氧化应激的敏感度增高,并通过多种途径调节胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性,推测铁死亡可能发挥了一定的作用^[31]。铁结合核蛋白(pirin, PIR)是一种核氧化还原调节因子,PIR被耗竭可通过激活ACSL4诱发铁死亡^[32]。F框/WD-40域蛋白7(F-box and WD repeat domain-containing 7, FBW7)可以促进脂质过氧化增强胰腺癌细胞铁死亡的发生^[33]。因此,脂质代谢紊乱在胰腺癌发生发展过程中具有重要作用,脂质过氧化能够促进胰腺癌细胞中铁死亡的发生。

3 氨基酸代谢与胰腺癌

胰腺癌患者大多为KRAS基因突变并伴随细胞

内ROS累积^[34],易发生铁死亡,但细胞内同时存在强大的抗氧化系统,可减轻细胞发生氧化损伤,从而抑制了铁死亡的发生^[13]。胱氨酸/谷氨酸逆转运系统(cystine/glutamate antiportersystem, system Xc-)是一种跨膜蛋白复合物,由溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)两个亚基构成,可将胱氨酸转运至细胞内并还原为半胱氨酸,从而促进谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成^[35]。GSH是一种重要的抗氧化剂,可在谷胱甘肽转移酶(glutathione-transferase, GST)的作用下结合并清除过氧化物和自由基,具有维持细胞稳定和减轻氧化损伤的作用^[36]。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是一种硒蛋白,能够清除细胞内过多的ROS并抑制脂质过氧化物的形成。GSH能够辅助GPX4将脂质过氧化氢转化为无毒的脂醇,保护细胞免受氧化应激损伤^[37]。

研究^[38]表明,AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)能够磷酸化BECN1的Ser90/93/96位点,导致BECN1与system Xc-中的SLC7A11结合形成复合物,从而抑制system Xc-活性,导致GSH耗竭和脂质过氧化物积累,发生铁死亡。铁死亡诱导剂,如erastin和柳氮磺胺吡啶等,能够激活AMPK/SREBP1通路,抑制支链氨基酸氨基转移酶2(BCAT2)的转录,减少谷氨酸的重新合成,抑制胰腺癌细胞中System Xc-活性,从而诱导癌细胞发生铁死亡^[39]。此外,胱氨酸交换入细胞内有利于辅酶A的生物合成,而辅酶A能够预防imidazole ketone erastin(PUN30119, IKE)诱导的胰腺癌细胞铁死亡的发生^[13]。冬凌草乙素可通过抑制system Xc-减少胰腺癌细胞内的GSH合成,降低GPX4活性,并影响PUFA代谢,引起细胞内ROS水平升高来诱导铁死亡,从而抑制胰腺癌细胞增殖^[40]。

4 Nrf2/Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)通路调控胰腺癌铁死亡

诱导癌细胞发生铁死亡是癌症治疗的一种新兴方法,目前已有多项研究证实部分接受常规治疗耐药的癌细胞对铁死亡相关治疗敏感。因此,

研究铁死亡信号通路在胰腺癌治疗中的调控过程可能会为胰腺癌治疗提供分子靶点,从分子治疗基础上改善胰腺癌的预后。Nrf2是细胞对氧化应激反应的主要转录调节因子,对控制氧化还原动态平衡和调节抗氧化至关重要^[41]。它主要受Keap1调节,Keap1是一种底物适配蛋白,能介导Nrf2的降解。铁死亡关键蛋白GPX4和system Xc⁻都是Nrf2的下游靶点^[42]。研究证实,Nrf2通路的激活能够阻碍铁死亡的发生^[43]。Nrf2的靶基因MGST1通过与花生四烯酸-5-脂加氧酶结合减少脂质过氧化,抑制胰腺癌细胞发生铁死亡^[30]。抑制线粒体Lon蛋白酶P1(Lon protease 1, LONP1)可激活Nrf2/Keap1信号通路并上调GPX4的表达也可抑制胰腺癌细胞铁死亡^[44]。miR-373可通过降低胰腺癌细胞内SIRT1水平影响PGC-1 α /Nrf2通路,抑制Nrf2的表达,引起细胞内ROS和丙二醛水平的升高,我们推测细胞发生凋亡与铁死亡之间存在一定联系^[45]。

5 AMPK/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路调控胰腺癌铁死亡

AMPK作为细胞的能量代谢感受器,参与多种信号通路,是调节蛋白质、脂质及糖代谢的关键激酶。AMPK可促进ATP生成并抑制ATP消耗,而mTOR的作用则相反^[46]。研究显示AMPK/mTOR通路对铁死亡具有双重调控的作用。能力应激条件下,AMPK被激活后可使乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)磷酸化,PUFA水平降低,抑制铁死亡的发生^[47]。谷氨酰胺酶1表达下降可活化AMPK/mTOR通路,升高AMPK磷酸化水平并降低mTOR磷酸化水平,从而抑制GPX4表达,引起细胞内ROS增多,促进铁死亡在胰腺癌细胞内发生^[48]。二甲双胍可以通过调节AMPK/mTOR通路降低HIF-1 α 的表达,进而降低GPX4表达,诱导胰腺癌细胞发生铁死亡^[49]。

6 其它通路与胰腺癌铁死亡

PUFA是细胞膜的组成部分,也是铁死亡过程中的重要底物,大量积累的脂质过氧化物以及其毒性代谢物会导致细胞的死亡。与此同时,细胞

内还存在着高效的抗氧化机制,能够将脂质过氧化物降解形成脂质醇,以维持细胞内的氧化稳态^[50]。胰腺癌中铁死亡的促进和抵抗涉及多条通路的参与。

研究^[51]发现,双氢青蒿素(DHA)通过上调肿瘤蛋白P53和花生四烯酸-12-脂加氧酶的表达来诱导胰腺癌细胞铁死亡发生。这一作用可被选择性的花生四烯酸-12-脂加氧酶抑制剂黄芩素阻断。蛋白翻译抑制剂硫链丝菌素(thiostrepton, TST)能够通过调控STAT3-GPX4信号通路,使细胞内ROS水平升高,GPX4水平降低,促进胰腺癌细胞铁死亡^[52]。环GMP-AMP合酶(cGAS)-STING信号传导和肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)能够提高胰腺癌对免疫检查点阻滞治疗的敏感性^[53]。热休克蛋白5(heat shock protein 5, HSPA5)联合吉西他滨可激活HSPA5/GPX4途径,使胰腺癌细胞对吉西他滨产生耐药性,而下调HSPA5或GPX4基因表达可逆转胰腺癌细胞的耐药性^[54]。而高铁饮食或GPX4消耗可促进8-羟基鸟苷释放,激活TMEM173/STING依赖性DNA传感器途径,从而导致小鼠巨噬细胞浸润和激活Kras驱动的胰腺癌^[55]。研究^[56]表明,NUPR1核蛋白1(nuclear protein 1, NUPR1)的缺失能够促进erastin和RSL3诱导的ROS的形成,脂质运载蛋白2(Lcn2)为NUPR1的直接靶基因。通过抑制NUPR1-Lcn2途径来调节胰腺癌细胞中铁的水平,能够减少胰腺癌细胞中铁的积累和氧化损伤,促进胰腺癌的生长。

7 小结与展望

综上所述,诱导胰腺癌细胞发生铁死亡不仅可以抑制肿瘤自身的侵袭生长,并且能够与其他抗肿瘤药物协同作用,提高化疗、放疗或免疫治疗的疗效。未来的研究应更多地关注铁死亡在胰腺癌治疗中的应用。如何通过代谢途径以及信号通路来调控胰腺癌细胞中铁死亡的发生来找寻分子治疗靶点。通过诱导铁死亡提高吉西他滨的抗癌活性。为胰腺癌的临床治疗提供新思路和新方向,给胰腺癌患者更多的生存希望和治疗机会。我们认为铁死亡及其相关因素在胰腺癌治疗和预后方面有很好的研究前景。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：刘斌直接参与文献选题和设计，撰写文章初稿并负责按编辑部的修改意见进行核修，对学术问题进行解答；钱道海负责文献选题与设计，审阅论文并对研究工作提供基金支持并最终同意论文发表。

参考文献

- [1] Kirkegård J, Gaber C, Lund JL, et al. Acute pancreatitis as an early marker of pancreatic cancer and cancer stage, treatment, and prognosis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 64:101647. doi: 10.1016/j.canep.2019.101647.
- [2] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1650–1656. doi: 10.1093/annonc/mdu138.
- [3] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11):2913–2921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- [4] Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(1):11–26. doi: 10.1038/s41571-018-0112-1.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [6] Sarvepalli D, Rashid MU, Rahman AU, et al. Gemcitabine: a review of chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *Crit Rev Oncog*, 2019, 24(2):199–212. doi: 10.1615/CritRevOncog.2019031641.
- [7] Daamen LA, Groot VP, Intven MPW, et al. Postoperative surveillance of pancreatic cancer patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(10):1770–1777. doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.031.
- [8] 王智弘, 花苏榕, 廖泉. 纳米药物在胰腺癌治疗上的进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(3):386–396. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.012.
Wang ZH, Hua SR, Liao Q. Nanomedicines for pancreatic cancer treatment: recent progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(3):386–396. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.012.
- [9] Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:130–143. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.
- [10] Do van B, Gouel F, Jonneaux A, et al. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 94:169–178. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.011.
- [11] Lu B, Chen XB, Ying MD, et al. The role of ferroptosis in cancer development and treatment response[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 8:992. doi: 10.3389/fphar.2017.00992.
- [12] Mann KM, Ying HQ, Juan J, et al. KRAS-related proteins in pancreatic cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168:29–42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.003.
- [13] Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice[J]. *Science*, 2020, 368(6486):85–89. doi: 10.1126/science.aaw9872.
- [14] Song XH, Long DX. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:267. doi: 10.3389/fnins.2020.00267.
- [15] Camiolo G, Barbato A, Giallongo C, et al. Iron regulates myeloma cell/macrophage interaction and drives resistance to bortezomib[J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101611. doi: 10.1016/j.redox.2020.101611.
- [16] Campisi A, Bonfanti R, Raciti G, et al. Gene silencing of transferrin-1 receptor as a potential therapeutic target for human follicular and anaplastic thyroid cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 16:197–206. doi: 10.1016/j.omto.2020.01.003.
- [17] Doll S, Conrad M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(6):423–434. doi: 10.1002/iub.1616.
- [18] Sun XF, Ou ZH, Chen RC, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):173–184. doi: 10.1002/hep.28251.
- [19] Julián-Serrano S, Yuan FC, Wheeler W, et al. Hecpudin-regulating iron metabolism genes and pancreatic ductal adenocarcinoma: a pathway analysis of genome-wide association studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(4):1408–1417. doi: 10.1093/ajcn/nqab217.
- [20] 王怀涛, 高峰, 谭晓冬. 鲁斯可皂苷元通过诱导铁死亡对胰腺癌细胞的抑制作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(15):1787–1791. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.15.020.
Wang HT, Gao F, Tan XD. Ruscogenin elements can inhibit pancreatic cancer cells by inducing iron death[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 38(15):1787–1791. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.15.020.
- [21] Zhao XX, Wu JC, Guo DJ, et al. Dynamic ginsenoside-sheltered nanocatalysts for safe ferroptosis-apoptosis combined therapy[J]. *Acta Biomater*, 2022, 151:549–560. doi: 10.1016/j.actbio.2022.08.026.
- [22] Hou W, Xie YC, Song XX, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8):1425–1428. doi: 10.1080/15548627.2016.1187366.
- [23] Wang Y, Liu Y, Liu J, et al. NEDD4L-mediated LTF protein degradation limits ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(4):581–587. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.07.032.
- [24] Yang BC, Leung PS. Irisin is a positive regulator for ferroptosis in pancreatic cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18:457–466. doi: 10.1016/j.omto.2020.08.002.

- [25] Wang M, Shen YT, Hu XX, et al. Colorimetric/SERS dual-channel nanoprobe for reactive oxygen species monitoring in elucidating the mechanism of chemotherapeutic drugs action on cancer cells[J]. *Microchim Acta*, 2022, 189(9): 351. doi: [10.1007/s00604-022-05451-x](https://doi.org/10.1007/s00604-022-05451-x).
- [26] Feng HZ, Stockwell BR. Unsolved mysteries: how does lipid peroxidation cause ferroptosis? [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203. doi: [10.1371/journal.pbio.2006203](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006203).
- [27] Zou YL, Henry WS, Ricq EL, et al. Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion[J]. *Nature*, 2020, 585(7826):603-608. doi: [10.1038/s41586-020-2732-8](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2732-8).
- [28] Tang DL, Kroemer G. Peroxisome: the new player in ferroptosis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5:273. doi: [10.1038/s41392-020-00404-3](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00404-3).
- [29] Sun QY, Zhou HH, Mao XY. Emerging roles of 5-lipoxygenase phosphorylation in inflammation and cell death[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019:2749173. doi: [10.1155/2019/2749173](https://doi.org/10.1155/2019/2749173).
- [30] Kuang FM, Liu J, Xie YC, et al. MGST1 is a redox-sensitive repressor of ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28(6):765-775. doi: [10.1016/j.chembiol.2021.01.006](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.01.006).
- [31] Ye Z, Hu QS, Zhuo QF, 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.
- [32] Fischer NW, Prodeus A, Malkin D, et al. p53 oligomerization status modulates cell fate decisions between growth, arrest and apoptosis[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(23): 3210-3219. doi: [10.1080/15384101.2016.1241917](https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1241917).
- [33] Ye Z, Zhuo QF, Hu QS, et al. FBW7-NRA41-SCD1 axis synchronously regulates apoptosis and ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101807. doi: [10.1016/j.redox.2020.101807](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101807).
- [34] Storz P. KRas, ROS and the initiation of pancreatic cancer[J]. *Small GTPases*, 2017, 8(1):38-42. doi: [10.1080/21541248.2016.1192714](https://doi.org/10.1080/21541248.2016.1192714).
- [35] 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. doi: [10.1038/s41571-020-00462-0](https://doi.org/10.1038/s41571-020-00462-0).
- [36] Zhang WJ, Gao JL, Lu L, et al. Intracellular GSH/GST antioxidants system change as an earlier biomarker for toxicity evaluation of iron oxide nanoparticles[J]. *NanoImpact*, 2021, 23: 100338. doi: [10.1016/j.impact.2021.100338](https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100338).
- [37] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):317-331. doi: [10.1016/j.cell.2013.12.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010).
- [38] Song ZW, Xiang XJ, Li JH, et al. Ruscogenin induces ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 516-524. doi: [10.3892/or.2019.7425](https://doi.org/10.3892/or.2019.7425).
- [39] Wang K, Zhang ZY, Tsai HI, et al. Branched-chain amino acid aminotransferase 2 regulates ferroptotic cell death in cancer cells[J]. *Cell Death Differ.*, 2021, 28(4):1222-1236. doi: [10.1038/s41418-020-00644-4](https://doi.org/10.1038/s41418-020-00644-4).
- [40] Cui WQ, Zhang JW, Wu DQ, et al. Ponicidin suppresses pancreatic cancer growth by inducing ferroptosis: insight gained by mass spectrometry-based metabolomics[J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153943. doi: [10.1016/j.phymed.2022.153943](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.153943).
- [41] Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426. doi: [10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320).
- [42] DeBlasi JM, DeNicola GM. Dissecting the crosstalk between NRF2 signaling and metabolic processes in cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(10):3023. doi: [10.3390/cancers12103023](https://doi.org/10.3390/cancers12103023).
- [43] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 23:101107. doi: [10.1016/j.redox.2019.101107](https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101107).
- [44] Wang H, Liu C, Zhao YX, 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. doi: [10.1016/j.bbrc.2019.11.187](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.187).
- [45] Yin QH, Zhou Y, Li ZHY. miR-373 suppresses cell proliferation and apoptosis via regulation of SIRT1/PGC-1 α /NRF2 axis in pancreatic cancer[J]. *Cell J*, 2021, 23(2): 199-210. doi: [10.22074/cellj.2021.7038](https://doi.org/10.22074/cellj.2021.7038).
- [46] Rodríguez C, Muñoz M, Contreras C, et al. AMPK, metabolism, and vascular function[J]. *FEBS J*, 2021, 288(12):3746-3771. doi: [10.1111/febs.15863](https://doi.org/10.1111/febs.15863).
- [47] Lee H, Zandkarimi F, Zhang YL, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225-234. doi: [10.1038/s41556-020-0461-8](https://doi.org/10.1038/s41556-020-0461-8).
- [48] Cai WF, Zhang CX, Wu YQ, et al. Glutaminase GLS1 senses glutamine availability in a non-enzymatic manner triggering mitochondrial fusion[J]. *Cell Res*, 2018, 28(8): 865-867. doi: [10.1038/s41422-018-0057-z](https://doi.org/10.1038/s41422-018-0057-z).
- [49] 蔡晓杰, 王鸣, 高洁, 等. 二甲双胍逆转低氧诱导的胰腺癌细胞铁死亡抵抗及潜在的作用机制[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2020, 30(2):125-130. doi: [10.13312/j.issn.1671-7783.y200050](https://doi.org/10.13312/j.issn.1671-7783.y200050).
Cai XJ, Wang M, Gao J, et al. The potential mechanism of metformin reversing hypoxia-induced resistance to ferroptosis in the pancreatic cancer cells[J]. *Journal of Jiangsu University: Medicine Edition*, 2020, 30(2):125-130. doi: [10.13312/j.issn.1671-7783.y200050](https://doi.org/10.13312/j.issn.1671-7783.y200050).
- [50] Chen X, Li JB, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081. doi: [10.1080/15548627.2020.1810918](https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1810918).
- [51] Zhang HB, Zhuo YZ, Li DH, et al. Dihydroartemisinin inhibits the growth of pancreatic cells by inducing ferroptosis and activating antitumor immunity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 926: 175028. doi:

- 10.1016/j.ejphar.2022.175028.
- [52] Della Valle F, Reddy P, Yamamoto M, et al. LINE-1 RNA causes heterochromatin erosion and is a target for amelioration of senescent phenotypes in progeroid syndromes[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(657):eabl6057. doi: 10.1126/scitranslmed.abl6057.
- [53] Kabashima A, Matsuo Y, Ito S, et al. cGAS-STING signaling encourages immune cell overcoming of fibroblast barricades in pancreatic cancer[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 10466. doi: 10.1038/s41598-022-14297-5.
- [54] Zhang BW, Fan YM, Cao PX, et al. Multifaceted roles of HSF1 in cell death: a state-of-the-art review[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188591. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188591.
- [55] Dai E, Han L, Liu J, et al. Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA sensor pathway[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):6339. doi: 10.1038/s41467-020-20154-8.
- [56] Liu J, Song XX, Kuang FM, et al. NUPR1 is a critical repressor of ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 647. doi: 10.1038/s41467-021-20904-2.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:刘斌,钱道海.铁死亡在胰腺癌中的作用研究及进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(3):434-440. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013

Cite this article as: Liu B, Qian DH. Research and progress on the role of ferroptosis in pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(3): 434-440. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.013

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。名誉主编赵玉沛院士、陈孝平院士, 主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、董家鸿、窦科峰、樊嘉、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有指南与共识、述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、荷兰《文摘与引文索引》(Scopus)收录、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等。期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 继 2017 年 10 月获“第 4 届中国精品科技期刊”之后, 2020 年 12 月再次入选“第 5 届中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020、2021、2022 版), 2020 年入选中国科协我国高质量科技期刊(临床医学)分级目录。多次获奖后又被评为“2020 年度中国高校百佳科技期刊”、“2022 年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”, 2021 年获湖南省委宣传部、湖南省科技厅“培育世界一流湘版科技期刊建设工程项目(梯队期刊)”资助, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: pw84327400@vip.126.com