

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 10 月 8 日 第 30 卷 第 19 期 (Volume 30 Number 19)



19/2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 829 浅谈纳米材料在肝脏肿瘤热消融联合免疫治疗中的应用
郭焕玲, 谢晓燕, 徐明

临床研究

- 838 益生菌联合四联抗幽门螺杆菌治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果
朱书渊, 沈海萍
- 845 奥美拉唑及其S异构体诱发痛风急性发作的病例分析
谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智
- 850 基于循证的综合心理-社会干预对肠易激综合征患者的效果观察
王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣

文献综述

- 859 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展
孙倚天, 李国熊
- 865 金汁、人中黄入药考究
刘婧, 谭周进

消 息

- 844 《世界华人消化杂志》参考文献要求
858 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
864 《世界华人消化杂志》修回稿须知
870 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科主任医师, 副教授, 博士, 博士生导师. 主要研究方向为重症急性胰腺炎与复杂性腹腔感染的基础与临床研究. 安徽省医学会重症医学分会副主任委员; 安徽省医师协会重症医学医师分会副主任委员. 主译专著1部, 参编参译4部; 以第一作者或通信作者发表中文核心期刊论文四十余篇, SCI论文十余篇; 主持各类科研、教学课题十余项; 获安徽省科技进步二等奖1项.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 829 Application of nanomaterials in combined thermal ablation and immunotherapy for liver tumors
Guo HL, Xie XY, Xu M

CLINICAL RESEARCH

- 838 Therapeutic effects of probiotics combined with quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage
Zhu SY, Shen HP
- 845 Clinical characteristics of acute gout induced by omeprazole and its S-isomer
Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ
- 850 Efficacy of evidence-based comprehensive psycho-social intervention in patients with irritable bowel syndrome
Wang XW, Kang CB, Wang XX, Li CJ, Ma LR

REVIEW

- 859 Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer
Sun YT, Li GX
- 865 Study on the use of Jinzhi and Renzhong Huang in medicine
Liu J, Tan ZJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 19 October 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yun Sun, Associate Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University. No. 678 Furong Road, Economic and Technological Development Zone, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展

孙倚天, 李国熊

孙倚天, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

孙倚天, 研究生, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 本综述由孙倚天完成; 李国熊审核.

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路 126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. guoxiongli849@hotmail.com

收稿日期: 2022-07-29

修回日期: 2022-08-19

接受日期: 2022-09-20

在线出版日期: 2022-10-08

Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer

Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li

Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Street, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. guoxiongli849@hotmail.com

Received: 2022-07-29

Revised: 2022-08-19

Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-10-08

Abstract

As a unique form of cell death in the context of redox, ferroptosis has become a hot research topic in recent years for its potential anti-tumor effect. Digestive system diseases are a common group of human diseases. Increasing studies have addressed the important role of ferroptosis in digestive system diseases. Here, we discuss the mechanism

of ferroptosis, and analyze the role of ferroptosis in chronic gastritis and gastric cancer. Targeting ferroptosis may be one of the directions for the treatment of digestive system diseases.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ferroptosis; Chronic gastritis; Gastric cancer

Citation: Sun YT, Li GX. Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(19): 859-864

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/859.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.859>

摘要

作为一种发生在氧化还原背景下的独特细胞死亡形式, 铁死亡因其潜在的抗肿瘤作用成为近年来的研究热点. 消化系统疾病是常见的人类疾病之一, 越来越多的研究揭示了铁死亡在消化系统疾病中的重要作用. 在此, 我们回顾了铁死亡的基本机制, 并结合国内外研究现状分析了铁死亡通路在慢性胃炎和胃癌中的角色, 靶向铁死亡或将成为未来治疗消化系统疾病的方向之一.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁死亡; 慢性胃炎; 胃癌

核心提要: 作为一种调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)形式, 铁死亡(Ferroptosis)因其潜在的抗肿瘤作用而成为近年来的研究热点之一. 本文就铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展作一总结, 以期临床诊治提供一定参考.

文献来源: 孙倚天, 李国熊. 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 859-864

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/859.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.859>

0 引言

铁死亡(Ferroptosis)是一种调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)形式, 受到细胞内多种诱导因子和抑制因子的调控, 其特征是细胞磷脂成分通过铁依赖机制的过氧化。目前的研究揭示了铁死亡在部分肿瘤中的抗癌机制, 了解铁死亡的发生发展并探索其在慢性胃炎和胃癌疾病中的作用有助于临床上开发新的疾病治疗手段。

1 铁死亡背景回顾

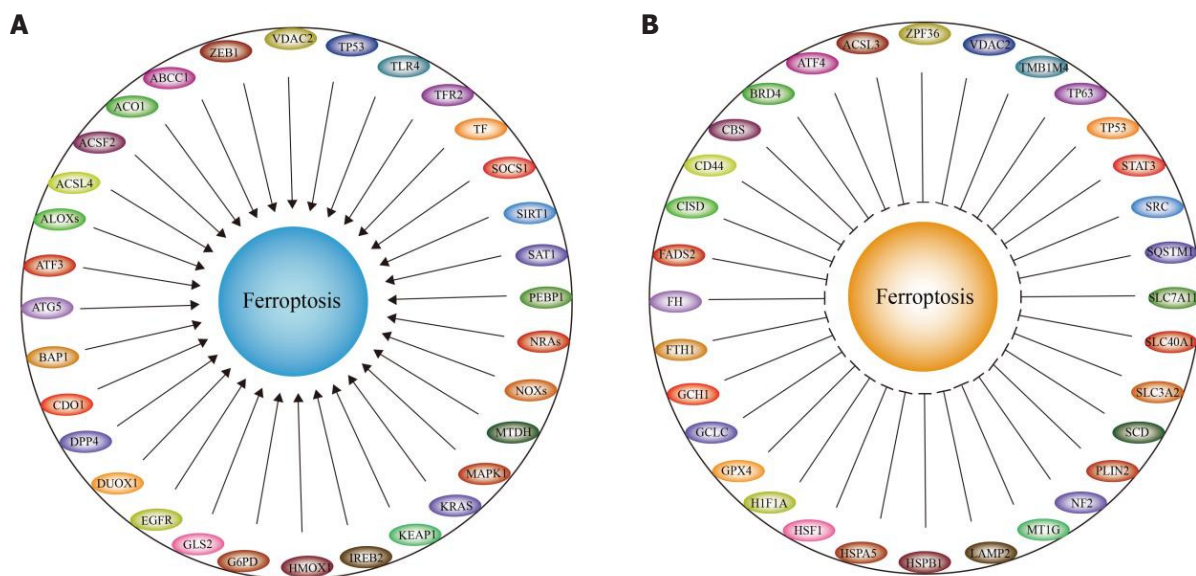
1.1 铁死亡的发生与调节 传统的细胞死亡形式有凋亡、自噬、焦亡等, 铁死亡最早于2012年由Dixon等^[1]发现, 它被定义为一种铁依赖的调节性细胞死亡形式; 形态学上, 发生铁死亡的细胞具有一些坏死特征, 伴随线粒体萎缩、膜密度增高、外膜破裂等, 而不显示染色质浓缩等凋亡迹象。铁死亡发生在氧化还原背景下, 其本质是细胞内的脂质过氧化, 细胞内的氧化还原水平可以通过NADP⁺/NADPH、GSH/GSSG等电子传递链影响铁死亡^[2]。铁死亡发生途径分为酶依赖的酶促脂质过氧化和非酶依赖的芬顿反应(Fenton reactions)。酶促脂质过氧化途径由花生四烯酸脂氧合酶(arachidonate lipoyxygenase, ALOX)介导, ALOX是一个含铁酶家族, 包括ALOX5、ALOX12、ALOX12B、ALOX15、ALOX15B和ALOXE3六种成员; 其中, ALOX15是铁死亡通路的关键调控因子, 它可以促进游离多不饱和脂肪酸的氧化。芬顿反应由亚铁离子(Fe²⁺)和过氧化氢催化产生, 并继续通过其下游的一系列反应诱导脂质成分过氧化。两种途径最终产生的磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxides, PLOOH)对细胞具有致命性损伤, 导致细胞死亡。与此同时, 细胞内也存在多种抵抗PLOOH损伤的机制。谷胱甘肽(glutathione, GSH)依赖的脂质过氧化修复系统是机体抗氧化重要防线之一, 谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)以GSH为底物, 直接催化内源性PLOOH转化为无害的脂质醇, 因而成为铁死亡的负调控因子之一。细胞内GSH的积累依赖于溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)的调节, 它是胱氨酸/谷氨酸转运体xCT的重要组成部分, 因此, SLC7A11同样具有抑制铁死亡的作用。在此, 笔者总结了部分铁死亡的诱导因子和抑制因子(图1)。

1.2 潜在的肿瘤治疗靶点 铁死亡自被发现以来, 就因其

潜在的抗肿瘤作用而引起人们的广泛关注。健康的机体必须保持氧化还原稳态, 这对于防止DNA、蛋白质和脂质等生物分子的过氧化损伤至关重要。一方面, 与正常细胞相比, 癌细胞表现出复杂的代谢适应策略, 包括阻断凋亡和非凋亡等细胞死亡途径, 使其即使在氧化应激条件下也能存活^[3]; 另一方面, 为满足自身生长需要, 癌细胞内具有较高的游离铁水平^[4], 使其对铁死亡具有一定的敏感性。迄今为止, 已有相当数量的研究表明, 肝癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌和弥漫性大B细胞淋巴瘤等恶性肿瘤对铁死亡诱导剂具有敏感性; 一些经典的抗肿瘤药物(如索拉非尼、阿帕替尼)和天然活性药物(如青蒿素类化合物)也被证实能够通过诱导铁死亡而发挥抗癌作用。作为一种消除抗凋亡癌细胞的新途径, 铁死亡有望被应用于更多的肿瘤治疗领域。

2 铁死亡与慢性胃炎

慢性炎症参与许多疾病的发生和发展, 是一个复杂的病理过程, 其涉及到ALOX调节的花生四烯酸代谢途径, 在此过程中, 氧化应激对炎症的形成至关重要。例如, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的部分致病机制是其造成了机体活性氧的增加, Rahmani等^[5]证实了将抗氧化剂辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)与三联疗法联合应用有助于改善*H. pylori*感染相关的胃粘膜炎症。事实上, 氧化应激是胃炎的特征性病理改变之一。与消化道其他区域相比, 抗氧化成分GSH在胃粘膜中具有更高的表达水平, 从而保护黏膜抵御胃酸损伤。Amanda等^[6]发现, 胃炎组织中缺乏GPX家族的表达, 而NADPH氧化酶、白介素等过氧化损伤标记物则表达显著。我们先前的总结揭示了铁死亡与炎症之间可能存在的联系^[7], 即铁死亡能够通过释放炎症因子、损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等免疫原性促进炎症反应, 部分铁死亡抑制剂有助于控制炎症性疾病。因此, 有理由推测当细胞内氧化应激达到一定水平并诱导铁死亡时, 可能在一定程度上促进慢性胃炎的病理过程。此外, 慢性炎症是癌变和肿瘤进展的重要环境因素, 炎症微环境(包括氧化应激、高水平炎症介质、免疫因子浸润、屏障完整性降低等)能够推动上皮细胞转化并加速肿瘤进展^[8], 炎-癌转化这一概念已被普遍接受。临床和流行病学证据表明, 约有15%-20%的恶性肿瘤是由慢性炎症引起^[9], 临床上常见反流性食管炎-Barrett食管-食管腺癌、慢性萎缩性胃炎-不典型增生-胃癌、炎症性肠病-结肠癌以及病毒性肝炎-肝硬化-肝癌等疾病演变过程。炎-癌转化过程涉及到的ROS积累、DNA甲基化、炎症因子释放、多种信号通路交叉等与铁死亡之间具有复杂而紧密的联系, 能否通过调节铁死亡通路干预炎-



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.859 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 铁死亡通路调节因子. A: 诱导因子; B: 抑制因子.

癌转化进程也成为富有意义的研究方向.

3 铁死亡与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一,位列全球第三位癌症死亡原因.在我国,每年约有40万例GC新发病例,占世界总发病例数的42%,形势十分严峻^[10].GC早期症状隐匿且缺乏特异性,相当一部分患者确诊时已处于进展期,尽管辅助化疗、靶向治疗、免疫治疗等手段为患者提供了更多选择,但手术治疗仍为GC唯一可能的治愈手段和一线疗法.近年来随着内镜技术的发展,EMR、ESD等内镜下手术治疗展现出一定的优势,但GC患者的整体预后状况仍不乐观,其复发率高,死亡率高,治愈率低.因此,寻找有助于GC诊断和靶向治疗的生物标记物尤为重要.

3.1 胃癌中的铁死亡逃逸机制

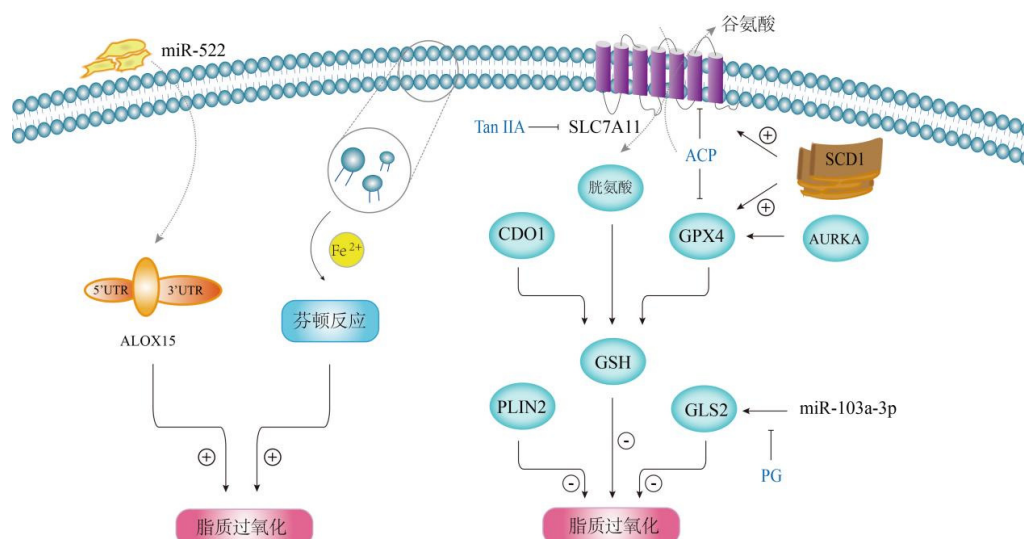
3.1.1 GPX4高表达: GPX4是铁死亡的重要抑制因子,也是各种疾病模型中常用的抗氧化标记物. GPX4在乳腺癌、肺癌、口腔鳞状细胞癌、脑胶质瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤中均有较高表达,且其高表达与非小细胞肺癌的放疗抵抗密切相关. GPX4还可以保持胰腺癌和肺腺癌的干细胞特性,促进肿瘤增殖、侵袭和转移.一项针对消化系统肿瘤的研究表明,与非肿瘤组织相比,GPX等抗氧化酶在肿瘤组织中的水平显著较高^[11].在原发性GC中,GPX4-MPND融合基因可促进肿瘤的生长和进展^[12]; Wang等^[13]对GC中GPX4表达情况进行的数据分析提示,GPX4在GC组织中的转录水平明显较高,且高水平的GPX4 mRNA与患者的不良预后相

关.

3.1.2 ALOX15抑制: 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中的重要成分,在多种肿瘤中具有致瘤作用^[14,15].上文提到ALOX15是铁死亡的诱导因子,近来Zhang等^[15]发现GC中CAF分泌的外泌体miR-522通过靶向ALOX15抑制了GC细胞的铁死亡,进而促进肿瘤生长,并降低了GC对顺铂和紫杉醇化疗的敏感性;此外,在结直肠癌中,ALOX15可作为一种抑癌基因表达,这些提示我们ALOX15在GC中或许具有类似作用,但仍需进一步实验验证.

3.1.3 PLIN2过表达: 脂肪酸代谢异常与多种肿瘤的发生相关,超重人群的GC高患病率也提示着GC发生与脂质积累的相关性.脂肪分化相关蛋白(perilipin 2, PLIN2)是一种与细胞内脂滴代谢相关的蛋白,它可以促进细胞脂肪分化,为细胞生长提供能量.作为一种促癌基因,PLIN2在促进GC细胞增殖和抑制其凋亡方面具有显著作用.目前的观点是PLIN2通过PRDM11和IPO7等基因^[16]参与了GC细胞铁死亡途径的调控^[17],其过度表达导致细胞内相对缺氧的环境,进而抑制铁死亡并促进GC的进展.

3.1.4 SCD1高表达: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是细胞脂肪酸转化过程中的关键酶.作为GC中的癌基因之一,SCD1基因在GC组织中高表达,能够增强GC细胞的增殖和迁移能力.研究表明^[18],GC中的SCD1可以提高铁死亡抑制因子GPX4和SLC7A11的表达水平,抑制SCD1可显著促进



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.859 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 胃癌铁死亡逃逸的相关机制. ACP: 藤梨根; ALOX15: 花生四烯酸脂氧合酶15; AURKA: 极光激酶A; CDO1: 半胱氨酸双加氧酶1; GLS2: 谷氨酰胺酶2; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; GSH: 谷胱甘肽; PG: Phycion 8-0-β-葡萄糖苷; PLIN2: 脂肪分化相关蛋白; SCD1: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1; SLC7A11: 溶质载体家族7成员11; Tan II A: 丹参酮II A.

铁死亡并抑制GC细胞的生长, 这从铁死亡的角度揭示了癌基因SCD1的作用机制.

3.1.5 CDO1低表达: 半胱氨酸双加氧酶1(cysteine dioxygenase 1, CDO1)能够催化半胱氨酸氧化, 其编码基因是一种新发现的抑癌基因. Hao等^[19]发现, CDO1通过限制半胱氨酸合成GSH而影响铁死亡过程, CDO1在GC细胞中的低表达可能导致GC细胞上调GPX4水平从而抑制铁死亡. 目前, 我国已开展围绕CDO1的铁死亡相关GC药物的技术专利研究^[20], 为探索靶向铁死亡的GC治疗提供了一定的思路.

事实上, 除了上文列出的几种基因外, GC中铁死亡的调节还涉及到核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)^[21]、极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)^[22]等因子(图2). 总结以上不难发现, 无论是抗氧化酶类的过表达, 亦或是促脂质过氧化酶类的低表达, 都产生了同一种影响: 即铁死亡的抑制, 这种铁死亡“逃逸”或在一定程度上有利于癌细胞的增殖或转移. 这也提示我们包括GPX4、ALOX15和PLIN2等在内的铁死亡调控因子或许可以作为潜在的分子标记物, 用于GC的诊断和治疗靶点的研发.

3.2 靶向铁死亡的药物 铁死亡抵抗被认为是促进肿瘤耐药性的重要分子机制之一. Phycion 8-0-β-葡萄糖苷(phycion 8-0-β-glucopyranoside, PG)是一种天然活性成分, 在抑制多种癌症的增殖和转移中起着重要作用, 如黑色素瘤、乳腺癌、肝癌、肾癌和胶质母细胞瘤等. Niu等^[23]发现, 在GC中, PG通过下调miR-103a-3p对谷氨酰胺酶2(glutamine synthase 2, GLS2)表达的抑制作用进

而诱导细胞铁死亡, 发挥抗肿瘤作用. 一些具有抗GC作用的中草药成分也被发现其作用途径与铁死亡相关. 丹参酮II A(tanshinone II A, Tan II A)是来自中药丹参的提取物, 临床上常用于治疗心血管疾病; 它还在肝癌细胞、胃癌细胞、结肠癌细胞和肺癌细胞等人类癌细胞中展示出抗肿瘤活性. 最近, Guan等^[24]发现铁死亡是Tan II A在GC中发挥抗肿瘤作用的途径之一, 在BGC-823和NCI-H87细胞中, Tan II A促进了脂质过氧化, 下调SLC7A11的表达进而诱导铁死亡并抑制GC的增殖; 铁死亡抑制剂Fer-1可减弱其抗癌作用. 藤梨根(actinidia chinensis planch, ACP)是一种知名中药, 已被批准作为抗肿瘤药物应用于白血病、肺癌、GC、结肠癌和肝癌等多种疾病的辅助治疗. 除了促进癌细胞凋亡外, Gao等^[25]发现, 在ACP处理的HGC-27细胞中, GPX4和SLC7A11的表达受到明显抑制, 最终加速细胞铁死亡的发生. 这些都提示我们靶向铁死亡可能是治疗GC的一种新手段. 有趣的是, 不同组织学类型的GC细胞对靶向铁死亡的药物可能具有不同的敏感性, GC间充质干细胞相较于肠型GC细胞对铁死亡更加敏感^[26]. 一方面, 这可能是由于前者含有更多与铁死亡相关的脂质; 另一方面, 这与肠型GC细胞中NRF2依赖的抗氧化途径和SLC40A1活性增加有关.

4 总结与展望

作为一种新的细胞死亡形式, 铁死亡被发现至今仅十年, 虽然目前已在多种类型的肿瘤中证实了铁死亡的存在, 但有关铁死亡与慢性胃炎和GC的研究尚不多见. 围绕

氧化还原背景, 我们探讨了部分铁死亡靶点在GC中的表达, GC中的铁死亡“逃逸”或是促进细胞增殖及肿瘤耐药性的一种可能机制, 作用于铁死亡通路的抗肿瘤药物也为GC的治疗提供了新的策略。但目前的研究多来自于理论分析或实验模型, 铁死亡的促炎作用是否适用于慢性胃炎、能否通过调节铁死亡通路干预胃炎-胃癌的转化过程等问题仍有待进一步研究, 如何将靶向铁死亡治疗胃肠道疾病的理念转变为临床应用是未来富有前景的研究方向。

5 参考文献

- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
- Zheng J, Conrad M. The Metabolic Underpinnings of Ferroptosis. *Cell Metab* 2020; 32: 920-937 [PMID: 33217331 DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.011]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell* 2019; 35: 830-849 [PMID: 31105042 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.002]
- Rahmani A, Abangah G, Moradkhani A, Hafezi Ahmadi MR, Asadollahi K. Coenzyme Q10 in combination with triple therapy regimens ameliorates oxidative stress and lipid peroxidation in chronic gastritis associated with *H. pylori* infection. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 842-847 [PMID: 25854786 DOI: 10.1002/jcph.508]
- Augusto AC, Miguel F, Mendonça S, Pedrazzoli J Jr, Gurgueira SA. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric diseases. *Clin Biochem* 2007; 40: 615-622 [PMID: 17466292 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.014]
- Sun Y, Chen P, Zhai B, Zhang M, Xiang Y, Fang J, Xu S, Gao Y, Chen X, Sui X, Li G. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother* 2020; 127: 110108 [PMID: 32234642 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110108]
- Wang D, Dubois RN, Richmond A. The role of chemokines in intestinal inflammation and cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 688-696 [PMID: 19734090 DOI: 10.1016/j.coph.2009.08.003]
- Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 301-310 [PMID: 12001991 DOI: 10.1038/nrc780]
- 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 408-415
- Kekce Y, Paydas S, Tuli A, Zorludemir S, Sakman G, Seydaoglu G. Antioxidant enzyme levels in cases with gastrointestinal cancer. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 403-406 [PMID: 19524183 DOI: 10.1016/j.ejim.2008.12.003]
- Zhang J, Huang JY, Chen YN, Yuan F, Zhang H, Yan FH, Wang MJ, Wang G, Su M, Lu G, Huang Y, Dai H, Ji J, Zhang J, Zhang JN, Jiang YN, Chen SJ, Zhu ZG, Yu YY. Whole genome and transcriptome sequencing of matched primary and peritoneal metastatic gastric carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 13750 [PMID: 26330360 DOI: 10.1038/srep13750]
- 王首寒, 王斌, 陈佳祺, 程显斌, 孙小单. 基于数据挖掘分析 GPX4在胃癌中的表达及临床意义. *中华临床医师杂志* 2019; 13: 498-503
- Crawford Y, Kasman I, Yu L, Zhong C, Wu X, Modrusan Z, Kaminker J, Ferrara N. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell* 2009; 15: 21-34 [PMID: 19111878 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.004]
- Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, Zhang Q, Lin D, Ge S, Bai M, Wang X, Zhang L, Li H, Yang Y, Ji Z, Wang H, Ying G, Ba Y. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 43 [PMID: 32106859 DOI: 10.1186/s12943-020-01168-8]
- 孙晓盈. PLIN2对人胃癌细胞生物学功能的影响及相关机制的研究. 吉林大学 2019 [DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2019.000204]
- Sun X, Yang S, Feng X, Zheng Y, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Sun H, He C. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2020; 23: 241-259 [PMID: 31520166 DOI: 10.1007/s10120-019-01004-z]
- Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
- Hao S, Yu J, He W, Huang Q, Zhao Y, Liang B, Zhang S, Wen Z, Dong S, Rao J, Liao W, Shi M. Cysteine Dioxygenase 1 Mediates Erastin-Induced Ferroptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Neoplasia* 2017; 19: 1022-1032 [PMID: 29144989 DOI: 10.1016/j.neo.2017.10.005]
- 石敏, 郝诗慧, 赵洋. CDO1在制备与铁死亡相关的胃癌治疗药物中的应用. 南方医科大学南方医院
- Kawasaki Y, Ishigami S, Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Uchikado Y, Kita Y, Nishizono Y, Okumura H, Nakajo A, Kijima Y, Maemura K, Natsugoe S. Clinicopathological significance of nuclear factor (erythroid-2)-related factor 2 (Nrf2) expression in gastric cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 5 [PMID: 25588809 DOI: 10.1186/s12885-015-1008-4]
- Gomaa A, Peng D, Chen Z, Soutto M, Abouelezz K, Corvalan A, El-Rifai W. Epigenetic regulation of AURKA by miR-4715-3p in upper gastrointestinal cancers. *Sci Rep* 2019; 9: 16970 [PMID: 31740746 DOI: 10.1038/s41598-019-53174-6]
- Niu Y, Zhang J, Tong Y, Li J, Liu B. RETRACTED: Physcion 8-O-β-glucopyranoside induced ferroptosis via regulating miR-103a-3p/GLS2 axis in gastric cancer. *Life Sci* 2019; 237: 116893 [PMID: 31606381 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116893]
- Guan Z, Chen J, Li X, Dong N. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32776119 DOI: 10.1042/BSR20201807]
- Gao Z, Deng G, Li Y, Huang H, Sun X, Shi H, Yao X, Gao L, Ju Y, Luo M. Actinidia chinensis Planch prevents proliferation and migration of gastric cancer associated with apoptosis, ferroptosis activation and mesenchymal phenotype suppression. *Biomed Pharmacother* 2020; 126: 110092 [PMID: 32203890 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110092]
- Lee JY, Nam M, Son HY, Hyun K, Jang SY, Kim JW, Kim MW, Jung Y, Jang E, Yoon SJ, Kim J, Kim J, Seo J, Min JK, Oh KJ, Han BS, Kim WK, Bae KH, Song J, Kim J, Huh YM, Hwang GS, Lee EW, Lee SC. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

