

基于细胞铁死亡相关基因构建胰腺导管腺癌患者预后风险评估模型及其应用价值

卿功^{1,2} 荆雪¹ 江月萍¹

(1 青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛 266003; 2 重庆市梁平区人民医院消化内科)

[摘要] **目的** 探讨基于细胞铁死亡相关的基因构建胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者预后风险评估模型及其应用价值。**方法** 从癌症基因组图谱(TCGA)数据库、基因表达综合数据库和基因型组织表达数据库中获得 PDAC 及正常胰腺组织的转录组测序数据和 PDAC 患者总体生存期(OS)等临床资料,从 GeneCards 数据库获取细胞铁死亡相关基因资料。通过 R 软件筛选 PDAC 组织与正常胰腺组织间差异表达基因(DEGs)。利用单因素 Cox 回归分析和 LASSO 回归分析构建 PDAC 患者预后风险评估模型,通过该风险评估模型将 TCGA 数据库中 PDAC 病例分为高、低风险两组,绘制 Kaplan-Meier 生存分析曲线,比较两组患者 OS。通过 CCK-8 实验和免疫印迹实验进一步验证该风险评估模型中细胞铁死亡关键基因与 PDAC 细胞铁死亡间的关系。**结果** 成功构建了由 *SLC6A14*、*DKK1*、*KRT19*、*AURKA*、*EMP1*、*ANXA2*、*LGALS3* 7 个细胞铁死亡相关基因构成的 PDAC 患者预后风险评估模型;Kaplan-Meier 生存分析曲线显示,低风险组患者的 OS 显著长于高风险组($P<0.05$)。CCK-8 实验结果显示,PDAC 细胞系中 AsPC-1 及 BxPC-3 细胞 AURKA 敲降组第 3~5 天的细胞存活率均显著低于阴性对照组($t=4.57\sim 12.84, P<0.05$);免疫印迹实验结果显示,AsPC-1 及 BxPC-3 细胞的 AURKA 敲降组细胞中 AURKA、SLC7A11、GPX4 蛋白相对表达量均显著低于阴性对照组($t=4.22\sim 11.79, P<0.05$)。**结论** *AURKA* 基因的下调可能通过促进 PDAC 细胞铁死亡的发生导致 PDAC 的发生发展,基于细胞铁死亡相关基因的风险评分模型对 PDAC 患者的预后评估具有重要参考价值。

[关键词] 癌,胰腺管;铁死亡;基因表达;回归分析;预后;计算生物学;数据库,遗传学

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

Establishment of a prognostic risk scoring model for patients with pancreatic ductal adenocarcinoma based on cell ferroptosis-related genes and its application value

QING Gong, JING Xue, JIANG Yueping
(Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To establish a prognostic risk scoring model for patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) based on cell ferroptosis-related genes, and to investigate its application value. **Methods** The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, Gene Expression Omnibus database, and Genotype-Tissue Expression database were used to obtain the transcriptome sequencing data of PDAC tissue and normal pancreatic tissues and the clinical data of PDAC patients including overall survival (OS), and the GeneCards database was used to obtain the data on cell ferroptosis-related genes. R software was used to identify the differentially expressed genes (DEGs) between PDAC tissue and normal pancreatic tissue. The univariate Cox regression analysis and LASSO regression were used to establish a prognostic risk scoring model for PDAC patients, and based on this risk scoring model, the PDAC cases in TCGA database were divided into low- and high-risk groups. The Kaplan-Meier survival curves were plotted to compare OS between the two groups. CCK-8 assay and Western blotting were used to further validate the association between the key genes of cell ferroptosis in the risk scoring model and cell ferroptosis in PDAC. **Results** A prognostic risk scoring model for PDAC patients was successfully established based on seven cell ferroptosis-related genes, i.e., *SLC6A14*, *DKK1*, *KRT19*, *AURKA*, *EMP1*, *ANXA2*, and *LGALS3*, and the Kaplan-Meier survival curve showed that the low-risk group had a significantly longer OS than the high-risk group ($P<0.05$). CCK-8 showed that compared with the negative control group, the AURKA knockdown group of AsPC-1 and BxPC-3 PDAC cell lines had a significantly lower viability on days 3-5 ($t=4.57-12.84, P<0.05$), and Western blotting showed that compared with the negative control group, the AURKA knockdown group of AsPC-1 and BxPC-3 cells had significantly lower relative protein expression levels of AURKA, SLC7A11, and GPX4 ($t=4.22-11.79, P<0.05$). **Conclusion** Downregulation of the *AURKA* gene may lead to the development and progression of PDAC by promoting ferroptosis in PDAC cells, and the risk scoring model based on cell ferroptosis-related genes has a significant reference value for the prognostic assessment of PDAC patients.

[KEY WORDS] Carcinoma, pancreatic ductal; Ferroptosis; Gene expression; Regression analysis; Prognosis; Computational biology; Databases, genetic

[收稿日期] 2024-01-27; **[修订日期]** 2024-04-02

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2020MH059)

[通讯作者] 江月萍, Email: yuepingmd@hotmail.com

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcino-

ma, PDAC) 是一种侵袭性强且生存预后极差的恶性肿瘤^[1-2]。预估到 2030 年,其可能上升为人类癌症相关死亡的第二病因^[3]。PDAC 的治疗方法主要包括手术切除、放疗、化疗、介入治疗及靶向治疗等^[4]。目前根治性手术仍是实现 PDAC 治愈并延长患者生存期的主要治疗方法,然而全世界只有不到 20% 的患者在诊断时具有手术适应证^[5]。细胞铁死亡是一种不同于细胞凋亡、自噬以及坏死的细胞死亡方式^[6-7]。近年来细胞铁死亡在肿瘤治疗中的潜在应用价值被广泛研究^[8-9]。研究表明,癌细胞可能通过调节细胞铁死亡通路来增强自身抗氧化能力,从而更好地适应肿瘤微环境,增加对各类治疗的抵抗,最终影响癌症患者的预后^[10-11]。目前关于细胞铁死亡相关基因对 PDAC 患者预后的评估价值尚缺乏深入研究。本研究尝试构建一个基于细胞铁死亡相关基因评估 PDAC 患者预后的风险评分模型,并通过体外细胞实验初步探讨该风险评分模型筛选出的细胞铁死亡关键基因与 PDAC 发生间的关系,以期能为 PDAC 的早期诊断及预后评估提供新的理论依据,为 PDAC 患者靶向治疗研究提供新方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料的获取与处理

从癌症基因组图谱(TCGA)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)、基因表达综合(GEO)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中的两个数据集(GSE183795、GSE62452)以及基因型组织表达(GTEx)数据库(<http://commonfund.nih.gov/GTEx/>)中获取 PDAC 及正常胰腺组织的转录组测序数据和 PDAC 患者总体生存期(OS)等临床资料,并从 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中获取 787 个细胞铁死亡相关基因。用 R 语言 limma 软件包对 TCGA 数据库中 PDAC 组织与 GTEx 数据库中正常胰腺组织的 mRNA 转录组测序数据进行细胞铁死亡相关基因的差异表达分析,筛选标准为 $|\log_2FC| > 3$ 且 $p.adjust < 0.05$ 。

1.2 基于细胞铁死亡相关基因的 PDAC 患者预后风险评分模型的构建与评价

使用 R 语言 survival 软件包对 PDAC 与正常胰腺组织间差异表达的细胞铁死亡相关基因进行单因素 Cox 回归分析,以识别 PDAC 患者 OS 相关基因。将 TCGA 数据库中 PDAC 病例作为训练集, GEO 数据库中 PDAC 病例作为验证集,使用 R 语言的 glmnet 软件包通过 LASSO 回归分析来构建

PDAC 患者预后风险评分模型,通过该风险评分模型计算出所有患者的风险评分,并以风险评分中位数为阈值分别将训练集与验证集患者分为高风险组和低风险组。采用 Kaplan-Meier (K-M) 生存分析比较两组患者 OS 差异,使用 R 语言 survivalROC 软件包绘制受试者工作特征(ROC)曲线以评估模型预测效能,并选取模型中风险系数最高的基因进行后续体外细胞实验。

1.3 PDAC 组织与正常胰腺组织之间差异表达基因(DEGs)的富集分析

使用 R 语言 clusterProfiler 软件包对 PDAC 组织与正常胰腺组织间 DEGs 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析^[12]。同时使用 limma 软件包联合 clusterProfiler 软件包对训练集中高、低风险组患者进行基因集富集分析(GSEA)。

1.4 小干扰 RNA(siRNA)转染人胰腺腺癌细胞系细胞

使用 Lipofectamine 3000 将 siRNA 转染到人胰腺腺癌细胞系 AsPC-1 细胞与 BxPC-3 细胞(购自武汉普诺赛生命科技有限公司)中。随后将上述两种细胞分别分为阴性对照组(siNC 组)与 AURKA 敲降组(siAURKA 组)。

1.5 CCK-8 实验检测 AsPC-1 细胞和 BxPC-3 细胞存活能力

将步骤 1.4 处理后的四组细胞分别置入 96 孔培养板中,每组细胞设置 3 个复孔,每孔中含 4 000 个细胞,随后每孔中加入 CCK-8 溶液 10 μ L,置于 37 $^{\circ}$ C、含体积分数 0.05 的 CO₂ 培养箱中孵育 3 h,以酶标仪测量各组溶液在波长 450 nm 处的吸光度(A)值并计算各组细胞存活率,四组细胞均连续测量 5 d。细胞存活率 = $[(A_{\text{实验孔}} - A_{\text{空白孔}}) / (A_{\text{对照组}} - A_{\text{空白孔}})] \times 100\%$ 。

1.6 免疫印迹实验检测 AsPC-1 细胞和 BxPC-3 细胞中 AURKA、SLC7A11、GPX4 蛋白相对表达量

使用包含 PMSF 和 cocktail 的 RIPA 蛋白裂解液从步骤 1.4 处理后的 AsPC-1、BxPC-3 细胞中提取总蛋白,以 120 V 恒压 60 min 电泳分离蛋白,290 mA 恒流 90 min 将蛋白转移至 PVDF 膜上,并以 50 g/L 脱脂牛奶室温封闭 1 h。分别加入一抗 AURKA(1 : 1 000,美国 CST 公司)、GAPDH(1 : 5 000,武汉三鹰生物技术有限公司)、SLC7A11(1 : 1 000,美国 ABclonal 公司)、GPX4(1 : 1 000,杭州华安生物技术有限公司),于 4 $^{\circ}$ C 下孵育 14~16 h。将 HRP 标记的山羊抗兔或小鼠二抗(1 : 5 000,上

海碧云天生物技术有限公司)与 PVDF 膜在室温下孵育 1 h。加入 ECL 化学发光液显影并拍照,使用 Image J 软件分别分析 AURKA、SLC7A11、GPX4 及 GAPDH 蛋白条带灰度值。以 GAPDH 作为内参照,计算 AURKA、SLC7A11、GPX4 三种蛋白的相对表达量,结果取 3 次重复实验的均值。

1.7 统计学方法

采用 R 4.2.1 及 Graphpad Prism 软件对数据进行统计学分析。服从正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验;分类变量以例(率)表示,组间比较采用 Wilcoxon 检验;采用 K-M 生存分析曲线进行患者生存预后分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PDAC 组织与正常胰腺组织间细胞铁死亡相关基因的差异表达分析

从 TCGA 和 GTEX 数据库共筛选出 1 761 个 PDAC 组织与正常胰腺组织的 DEGs,从 GeneCards 数据库共获取 787 个细胞铁死亡相关基因。将上述两个基因集取交集,获得 72 个细胞铁死亡相关基因。将这 72 个基因使用 survivalROC 软件包进行 Cox 回归分析,最终筛选出 13 个影响 PDAC 患者预后的相关基因($P < 0.05$),见表 1。

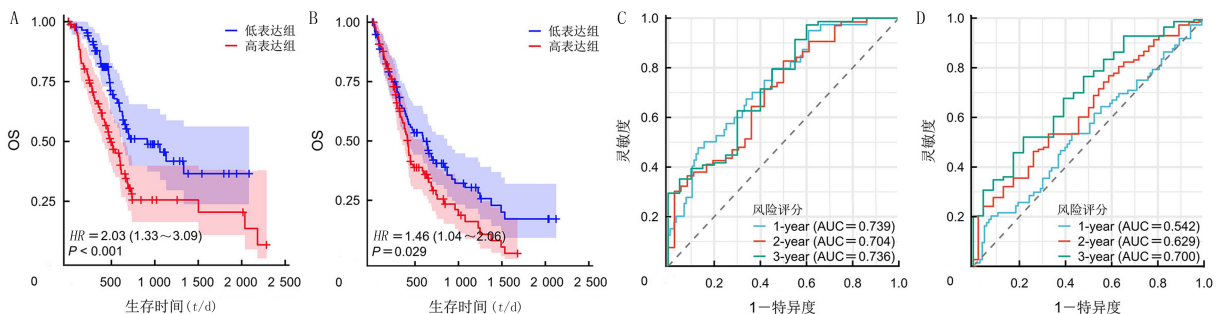
2.2 PDAC 患者预后风险评分模型的构建与评价

将上述 13 个 PDAC 患者预后相关基因进行 LASSO 回归分析,最终筛选出 *SLC6A14*、*DKK1*、

KRT19、*AURKA*、*EMP1*、*ANXA2*、*LGALS3* 等总计 7 个基因共同构建风险评分模型。风险评分分值 = $0.031 \times SLC6A14$ 表达量 + $0.034 \times DKK1$ 表达量 + $0.100 \times KRT19$ 表达量 + $0.208 \times AURKA$ 表达量 + $0.125 \times EMP1$ 表达量 + $0.045 \times ANXA2$ 表达量 + $0.071 \times LGALS3$ 表达量,以评分的中位数为阈值将 PDAC 患者分为高风险组(训练集 89 例,验证集 100 例)和低风险组(训练集 89 例,验证集 99 例)。K-M 生存分析曲线显示,训练集及验证集的高、低风险组患者 OS 均存在显著差异($P < 0.05$),其中低风险组患者 OS 更长(图 1A、B)。ROC 曲线结果则表明,训练集中 PDAC 预后风险评分模型预测 PDAC 患者 1、2、3 年 OS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.739、0.704、0.736(图 1C),验证集中上述指标分别为 0.542、0.629、0.700(图 1D)。

表 1 影响 PDAC 患者生存预后相关基因的 Cox 回归分析

基因	HR(95%CI)	P
<i>SLC6A14</i>	1.785(1.178~2.705)	0.006
<i>STYK1</i>	1.587(1.046~2.409)	0.030
<i>DKK1</i>	1.858(1.221~2.827)	0.004
<i>KRT19</i>	1.890(1.246~2.868)	0.003
<i>HTR1D</i>	1.617(1.068~2.447)	0.023
<i>HCAR1</i>	1.557(1.030~2.355)	0.036
<i>PRRX2</i>	1.511(1.003~2.278)	0.049
<i>AURKA</i>	1.951(1.283~2.966)	0.002
<i>EMP1</i>	1.786(1.181~2.701)	0.006
<i>ANXA2</i>	1.965(1.293~2.987)	0.002
<i>LGALS3</i>	1.671(1.103~2.531)	0.015
<i>TPM4</i>	1.857(1.218~2.830)	0.004
<i>KPNA2</i>	1.575(1.041~2.382)	0.031



A: 训练集高、低风险组患者 K-M 曲线, B: 验证集高、低风险组患者 K-M 曲线, C: 风险评分模型预测训练集患者 1、2、3 年 OS 的 ROC 曲线, D: 风险评分模型预测验证集患者 1、2、3 年 OS 的 ROC 曲线

图 1 训练集、验证集患者的 K-M 生存曲线及风险评分模型预测 OS 的 ROC 曲线

2.3 PDAC 组织与正常胰腺组织间 DEGs 的基因富集分析

GO 功能富集分析结果显示,PDAC 组织与正常胰腺组织间 72 个 DEGs 主要存在于含胶原的细胞外基质、细胞骨架结构等处,主要参与磷脂酶抑制

剂的激活、NADPH 氧化酶的激活等生物学过程。KEGG 通路分析结果显示,上述基因主要在细胞铁死亡信号通路中富集。GSEA 结果显示,DEGs 主要参与了 P53 信号通路、ECM 受体相互作用信号通路等。

2.4 AURKA 敲降对 AsPC-1 和 BxPC-3 细胞存活率的影响

CCK-8 实验结果显示,时间、组别、时间与组别交互作用对 AsPC-1 及 BxPC-3 细胞存活率有显著

影响($F_{\text{时间}} = 51.01、164.30, F_{\text{组别}} = 48.83、124.10, F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 9.11、45.30, P < 0.05$);其中 AsPC-1 及 BxPC-3 细胞 siAURKA 组第 3~5 天细胞存活率低于 siNC 组($t = 4.57 \sim 12.84, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 AURKA 敲降对 AsPC-1 和 BxPC-3 细胞存活率的影响($\chi/\%, n=3, x \pm s$)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
AsPC-1 细胞					
siNC 组	88.95±2.27	70.14±0.82	86.92±1.23	69.43±1.09	76.77±1.93
siAURKA 组	92.91±0.62	66.57±1.69	67.88±1.52	42.19±1.41	45.86±1.88
BxPC-3 细胞					
siNC 组	98.33±4.93	75.41±1.74	84.72±3.30	79.86±3.97	75.80±3.33
siAURKA 组	93.44±1.86	68.03±1.32	65.46±2.19	55.06±3.32	44.13±1.49

2.5 siNC 组与 siAURKA 组细胞中 SLC7A11、AURKA、GPX4 蛋白表达水平比较

免疫印迹实验结果显示,AsPC-1 细胞 siNC 组细胞中 AURKA、SLC7A11、GPX4 蛋白相对表达量分别为 $1.21 \pm 0.12、0.91 \pm 0.03、0.99 \pm 0.05$, siAURKA 组细胞中三种蛋白相对表达量分别为 $0.51 \pm 0.01、0.37 \pm 0.02、0.64 \pm 0.06$, AsPC-1 细胞 siNC 组三种蛋白相对表达量均显著高于 siAURKA 组($t = 4.40 \sim 11.79, P < 0.05$)。BxPC-3 细胞 siNC 组细胞中 AURKA、SLC7A11、GPX4 三种蛋白相对表达量分别为 $1.07 \pm 0.11、0.95 \pm 0.01、0.95 \pm 0.02$, siAURKA 组细胞中三种蛋白相对表达量分别为 $0.37 \pm 0.02、0.62 \pm 0.04、0.71 \pm 0.05$, BxPC-3 细胞 siNC 组三种蛋白相对表达量亦显著高于 siAURKA 组($t = 4.22 \sim 8.27, P < 0.05$)。见图 2。

细胞脂质过氧化和细胞铁死亡发生的关键调控基因^[17-18]。大量研究表明细胞铁死亡在肿瘤的发展过程中具有重要作用^[19-21],但目前关于细胞铁死亡相关基因在 PDAC 患者预后中作用的研究较少。

本研究对 TCGA 等数据库中 PDAC 组织与正常胰腺组织间基因进行差异表达分析,结合 GeneCards 数据库中的细胞铁死亡相关基因,筛选出 72 个 PDAC 组织与正常胰腺组织间差异表达的细胞铁死亡相关基因。采用了单因素 Cox 回归分析结合 LASSO 回归分析,成功构建了包括 *SLC6A14*、*DKK1*、*KRT19*、*AURKA*、*EMP1*、*ANXA2* 以及 *LGALS3* 等 7 个细胞铁死亡相关基因预测 PDAC 患者预后的风险评分模型。目前已有研究显示上述 7 个基因在肿瘤进展中起重要作用。如 *SLC6A14* 在结肠直肠癌中表达上调,可激活 Akt-mTOR 信号通路促进肿瘤进展^[22]。*DKK1* 通过增加 *SLC7A11* 的表达,以保护转移癌细胞免受脂质过氧化和细胞铁死亡影响^[23]。*KRT19* 则直接与 β -catenin/RAC1 复合物相互作用,调节乳腺癌的肿瘤特性^[24]。*AURKA/CXCL5* 轴在非小细胞肺癌自噬当中发挥着重要的作用,细胞毒性自噬的激活减弱了 *AURKA/CXCL5* 介导的非小细胞肺癌细胞的恶性生物学行为^[25]。*EMP1* 的缺失可促进膀胱癌细胞迁移,并赋予其抵抗细胞铁死亡和氧化应激的能力^[26]。*ANXA2* 通过激活 *MYC-HIF1A-VEGF* 轴以促进食管癌进展^[27]。*LGALS3* 的过表达增强了肝癌细胞向骨骼转移的能力^[28]。本研究随后将 PDAC 患者分为高、低风险组,绘制 K-M 生存分析曲线,发现高风险组患者的 OS 较低风险组更短,表明该风险评分模型对 PDAC 患者的预后预测具有一定的参考价值;ROC 曲线结果则显示本风险评分模型在 PDAC 患者 1、2、3 年 OS 的预测中均具有较好效

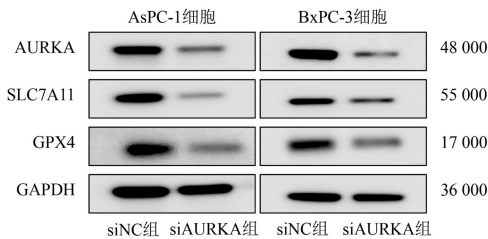


图 2 AsPC-1、BxPC-3 细胞的 siNC 组与 siAURKA 组蛋白表达水平比较

3 讨 论

PDAC 是一种高度侵袭性肿瘤,PDAC 患者的 5 年生存率低于 12%^[13]。细胞铁死亡是一种独特的细胞死亡形式,不同于细胞自噬、凋亡及坏死,细胞铁死亡主要由铁离子引起细胞内脂质过氧化物沉积所致^[14]。*SLC7A11/GPX4* 信号轴在细胞铁死亡调节中扮演重要角色^[15-16]。当 *SLC7A11* 出现功能障碍时会导致 *GPX4* 水平下调,而 *GPX4* 是抑制

能。另外,PDAC 与正常胰腺组织中差异表达的细胞铁死亡相关基因功能富集分析结果显示,DEGs 主要参与了细胞铁死亡信号通路、P53 信号通路、ECM 受体相互作用信号通路等信号通路,从一定程度上揭示了上述基因导致 PDAC 的潜在生物学机制,为未来深入研究提供了一定理论依据。

在体外细胞实验中,CCK-8 实验结果显示人胰腺腺癌细胞系 AsPC-1 和 BxPC-3 细胞的 siAURKA 组细胞第 5 天细胞存活率较 siNC 组显著下降;进一步的免疫印迹实验发现当 AURKA 敲降导致 AsPC-1 细胞和 BxPC-3 细胞中 AURKA 蛋白表达水平下调时,GPX4 和 SLC7A11 蛋白表达水平也随之降低,即人胰腺腺癌细胞系中 AURKA 基因表达的下调可能诱导了细胞铁死亡发生。

另外,本研究也存在一些局限性。首先,从回顾性数据中得出的预后预测模型需要通过前瞻性研究进行验证,以提高其可靠性和可推广性;其次,虽然我们通过体外实验初步探索了 AURKA 基因在细胞铁死亡中的作用,但对其具体机制及功能的理解仍然有限,未来需更深入地研究以便全面解析 AURKA 在 PDAC 发生发展中的作用;最后,LASSO 回归分析虽然在变量选择中有效,但可能忽略了基因间复杂的交互作用,未来研究可以考虑采用更先进的机器学习方法来提高风险评估模型的精度。

总之,本研究对 TCGA 等数据库中 PDAC 相关基因的综合分析以及提取,成功构建了 PDAC 患者预后风险评估模型,该模型由 SLC6A14、DKK1、KRT19、AURKA、EMP1、ANXA2、LGALS3 等 7 个细胞铁死亡相关基因组成,能够为 PDAC 患者预后的评估提供一定参考。

作者声明: 卿功、江月萍参与了研究设计;卿功、荆雪参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] HALBROOK C J, LYSSIOTIS C A, PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: Advances and challenges[J]. Cell, 2023,186(8):1729-1754.
- [2] HU Z I, O'REILLY E M. Therapeutic developments in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024,21(1):7-24.
- [3] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY E M. Pancreatic cancer: A review[J]. JAMA, 2021,326(9):851-862.
- [4] DUAN H Y, LI L, HE S M. Advances and prospects in the treatment of pancreatic cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2023,18:3973-3988.
- [5] SLODKOWSKI M, WRONSKI M, KARKOCHA D, et al. Current approaches for the curative-intent surgical treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancers, 2023,15(9):2584.
- [6] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: Mechanisms and links with diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021,6(1):49.
- [7] LEI G, ZHUANG L, GAN B Y. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2022,22(7):381-396.
- [8] DOS SANTOS A F, FAZELI G, XAVIER DA SILVA T N, et al. Ferroptosis: Mechanisms and implications for cancer development and therapy response[J]. Trends Cell Biol, 2023,33(12):1062-1076.
- [9] ZHENG S Y, GUAN X Y. Ferroptosis: Promising approach for cancer and cancer immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2023,561:216152.
- [10] HENDRICKS J M, DOUBRAVSKY C E, WEHRI E, et al. Identification of structurally diverse FSP1 inhibitors that sensitize cancer cells to ferroptosis[J]. Cell Chem Biol, 2023,30(9):1090-1103.
- [11] ZENG W T, LONG X H, LIU P S, et al. The interplay of oncogenic signaling, oxidative stress and ferroptosis in cancer[J]. Int J Cancer, 2023,153(5):918-931.
- [12] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. clusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012,16(5):284-287.
- [13] ZHANG W F, GONG M Y, ZHANG W N, et al. Thiostrepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling[J]. Cell Death Dis, 2022,13(7):630.
- [14] CHEN Y, FANG Z M, YI X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways [J]. Cell Death Dis, 2023,14(3):205.
- [15] LI Q J, PENG F, YAN X Y, et al. Inhibition of SLC7A11-GPX4 signal pathway is involved in aconitine-induced ferroptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2023,303:116029.
- [16] MO X C, HU D, YUAN K S, et al. Tetrandrine citrate suppresses lung adenocarcinoma growth via SLC7A11/GPX4-mediated ferroptosis[J]. Discov Oncol, 2023,14(1):85.
- [17] ZENG C, LIN J, ZHANG K T, et al. SHARPIN promotes cell proliferation of cholangiocarcinoma and inhibits ferroptosis via p53/SLC7A11/GPX4 signaling[J]. Cancer Sci, 2022,113(11):3766-3775.
- [18] SHI J X, MA C L, ZHENG Z W, et al. Low-dose antimony exposure promotes prostate cancer proliferation by inhibiting ferroptosis via activation of the Nrf2-SLC7A11-GPX4 pathway [J]. Chemosphere, 2023,339:139716.
- [19] MOU Y H, WANG J, WU J C, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: Opportunities and challenges in cancer[J].

J Hematol Oncol, 2019,12(1):34.

- [20] QIU S Q, ZHONG X Y, MENG X, et al. Mitochondria-localized cGAS suppresses ferroptosis to promote cancer progression[J]. Cell Res, 2023,33(4):299-311.
- [21] ZHAO L, ZHOU X X, XIE F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy[J]. Cancer Commun, 2022,42(2):88-116.
- [22] LU Y, JIANG Z T, WANG K J, et al. Blockade of the amino acid transporter SLC6A14 suppresses tumor growth in colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2022,22(1):833.
- [23] WU M M, ZHANG X, ZHANG W J, et al. Cancer stem cell regulated phenotypic plasticity protects metastasized cancer cells from ferroptosis[J]. Nat Commun, 2022,13(1):1371.
- [24] SAHA S K, CHOI H Y, KIM B W, et al. KRT19 directly interacts with β -catenin/RAC1 complex to regulate NUMB-dependent NOTCH signaling pathway and breast cancer properties[J]. Oncogene, 2017,36(3):332-349.
- [25] WANG J, HU T, WANG Q, et al. Repression of the AURKA-CXCL5 axis induces autophagic cell death and promotes radiosensitivity in non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2021,509:89-104.
- [26] LIU S, SHI J Z, WANG L W, et al. Loss of EMP1 promotes the metastasis of human bladder cancer cells by promoting migration and conferring resistance to ferroptosis through activation of PPAR gamma signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2022,189:42-57.
- [27] MA S, LU C C, YANG L Y, et al. ANXA2 promotes esophageal cancer progression by activating MYC-HIF1A-VEGF axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018,37(1):183.
- [28] ZHANG S X, XU Y R, XIE C, et al. RNF219/ α -catenin/LGALS3 axis promotes hepatocellular carcinoma bone metastasis and associated skeletal complications[J]. Adv Sci, 2021,8(16):e2102956.
- (本文编辑 范睿心 厉建强)
-
- (上接第 382 页)
- [6] FU Y Q, WANG C X, ZHANG D M, et al. Increased TRPC6 expression is associated with tubular epithelial cell proliferation and inflammation in diabetic nephropathy[J]. Mol Immunol, 2018,94:75-81.
- [7] LIN B L, MATERA D, DOERNER J F, et al. *In vivo* selective inhibition of TRPC6 by antagonist BI 749327 ameliorates fibrosis and dysfunction in cardiac and renal disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019,116(20):10156-10161.
- [8] HOU X, XIAO H T, ZHANG Y H, et al. Transient receptor potential channel 6 knockdown prevents apoptosis of renal tubular epithelial cells upon oxidative stress via autophagy activation[J]. Cell Death Dis, 2018,9(10):1015.
- [9] GREEN D R, GALLUZZI L, KROEMER G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging[J]. Science, 2011,333(6046):1109-1112.
- [10] SAXENA S, MATHUR A, KAKKAR P. Critical role of mitochondrial dysfunction and impaired mitophagy in diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2019,234(11):19223-19236.
- [11] LI C R, LI L, YANG M, et al. PACS-2 ameliorates tubular injury by facilitating endoplasmic reticulum-mitochondria contact and mitophagy in diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2022,71(5):1034-1050.
- [12] DONG Y, ZHANG Q Z, WEN J J, et al. Ischemic duration and frequency determines AKI-to-CKD progression monitored by dynamic changes of tubular biomarkers in IRI mice[J]. Front Physiol, 2019,10:153.
- [13] CHANG J S, YAN J Y, LI X L, et al. Update on the mechanisms of tubular cell injury in diabetic kidney disease[J]. Front Med, 2021,8:661076.
- [14] DOKE T, SUSZTAK K. The multifaceted role of kidney tubule mitochondrial dysfunction in kidney disease development [J]. Trends Cell Biol, 2022,32(10):841-853.
- [15] CHUNG K W, DHILLON P, HUANG S Z, et al. Mitochondrial damage and activation of the STING pathway lead to renal inflammation and fibrosis[J]. Cell Metab, 2019,30(4):784-799.e5.
- [16] HAN Y C, XU X X, TANG C Y, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: The role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis[J]. Redox Biol, 2018,16:32-46.
- [17] LIU L, BAI F, SONG H, et al. Upregulation of TIPE1 in tubular epithelial cell aggravates diabetic nephropathy by disrupting PHB2 mediated mitophagy [J]. Redox Biol, 2022,50:102260.
- [18] HALL G, WANG L M, SPURNEY R F. TRPC channels in proteinuric kidney diseases[J]. Cells, 2019,9(1):44.
- [19] SZREJDER M, RACHUBIK P, ROGACKA D, et al. Metformin reduces TRPC6 expression through AMPK activation and modulates cytoskeleton dynamics in podocytes under diabetic conditions [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020,1866(3):165610.
- [20] ILATOVSKAYA D V, BLASS G, PALYGIN O, et al. A NOX4/TRPC6 pathway in podocyte calcium regulation and renal damage in diabetic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2018,29(7):1917-1927.
- [21] YAO X M, GUO H J, SUN M Y, et al. Klotho ameliorates podocyte injury through targeting TRPC6 channel in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2022,2022:1329380.
- [22] ZHOU Y, LI Z L, DING L, et al. Long noncoding RNA SNHG5 promotes podocyte injury via the microRNA-26a-5p/TRPC6 pathway in diabetic nephropathy[J]. J Biol Chem, 2022,298(12):102605.
- (本文编辑 范睿心 厉建强)