

· 生命科学与新药探索 ·

LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY胱氨酸转运体 SLC7A11 在肿瘤中的调控机制
及其靶向抗肿瘤策略

任高生, 孙立*

(中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 是一种细胞跨膜蛋白, 负责将细胞外的胱氨酸转运至细胞内, 用于半胱氨酸的生成及谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的生物合成, 进而保护细胞免受氧化应激和铁死亡的影响。多项研究表明, SLC7A11 在多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展及耐药性密切相关。从半胱氨酸的来源及其在肿瘤中的功能出发, 介绍了 SLC7A11 的结构与功能, 综述了转录因子和表观遗传调控因子对 SLC7A11 的转录调控机制, 以及其转录后和翻译后修饰调控方式, 并探讨了 SLC7A11 在铁死亡等调节性细胞死亡中的作用、对免疫系统的调节功能以及以 SLC7A11 为靶点的肿瘤治疗策略, 以期为深入理解 SLC7A11 在铁死亡和肿瘤生物学中的作用以及开发新型抗癌治疗方法提供参考。

[关键词] 溶质载体家族 7 成员 11; 半胱氨酸; 肿瘤; 铁死亡

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2025) 11-0958-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250028

Regulatory Mechanisms of the Cystine
Transporter SLC7A11 in Tumors and Targeted
Anti-tumor Strategies

REN Gaosheng, SUN Li

(State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) is a transmembrane protein responsible for transporting extracellular cystine into cells, facilitating cysteine production and glutathione (GSH) biosynthesis, thereby protecting cells from oxidative stress and ferroptosis. Numerous studies have shown that SLC7A11 is highly expressed in various tumors and is closely associated with tumorigenesis, progression, and drug resistance. Starting from the sources of cysteine and its functions in tumors, this article introduces the structure and function of SLC7A11. It reviews the mechanisms for the transcriptional regulation of SLC7A11 by transcription factors and epigenetic regulators, as well as its post-transcriptional and post-translational modifications. It further discusses the role of SLC7A11 in regulated cell death pathways such as ferroptosis, its immunomodulatory functions, and tumor therapeutic strategies targeting SLC7A11. This review aims to provide references for a deep understanding of the role of SLC7A11 in ferroptosis and tumor biology, and the development of novel anti-cancer therapies.

[Key words] solute carrier family 7 member 11; cysteine; tumor; ferroptosis

近年来, 癌症发病率持续攀升, 已成为不容忽视的健康挑战。尽管在临床研究领域, 肿瘤的诊断与治疗已取得了一定进展, 但仍有一部分肿瘤患者面临疗效不佳、预后不良以及治疗手段匮乏的问题。

鉴于此, 深入探究肿瘤的发病机制, 积极探寻新的分子标志物, 可为肿瘤的诊断、预后评估及靶向治疗策略的制定提供重要的思路。溶质载体 (solute carrier, SLC) 是人类细胞膜上最重要的膜转运蛋白家族之一。目前已鉴定的人源 SLC 包含 65 个亚家族, 共 400 多个成员。SLC 可促进各种小分子跨生物膜转运, 其参与了细胞间的物质运输、能量传递、营养代谢、信号传导等重要生理活动^[1]。在

接受日期: 2025-02-28

* 通信作者: 孙立, 研究员

研究方向: 肿瘤药理学

E-mail: sunli@cpu.edu.cn

肿瘤环境中, 为了满足高速增殖的需求, 肿瘤细胞会显著提升对氨基酸的摄取效率, 这一过程的核心在于上调了多种氨基酸转运蛋白的表达水平。溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 在这一过程中发挥了关键作用, 其能够将细胞外的胱氨酸转运至细胞内, 并同时将等量的谷氨酸排出细胞外。细胞摄取胱氨酸后, 随即在其内部高度还原的环境中经历迅速的生物转化过程, 导致胱氨酸迅速转变为半胱氨酸。半胱氨酸在此背景下, 扮演着细胞内主要抗氧化剂谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的关键前体。GSH 是由半胱氨酸、谷氨酸与甘氨酸组成的三肽, 而半胱氨酸在合成途径中则充当了限制性前体的角色。GSH 的生成通过 2 个生物化学步骤完成: 首先进行的是一个限速步骤, 该步骤依赖于谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (glutamate cysteine ligase, GCL) 的催化功能, 促使半胱氨酸与谷氨酸分子发生结合反应, 生成中间产物 γ -谷氨酰半胱氨酸; 随后, 甘氨酸分子在 GSH 合成酶的催化下, 被精准地添加到 γ -谷氨酰半胱氨酸的 C 末端, 从而生成 GSH^[2]。SLC7A11 不仅是关键的致癌蛋白, 还在抵抗氧化应激与铁死亡中扮演核心角色, 同时与恶性肿瘤特征、肿瘤微环境、免疫反应及治疗响应性密切相关。本文从半胱氨酸的来源及其在肿瘤中的功能出发, 介绍了 SLC7A11 的结构和功能, 梳理了转录因子和表观遗传调节因子对 SLC7A11 的转录调控机制, 以及其转录后和翻译后调控方式, 并综述了 SLC7A11 与铁死亡等调节性细胞死亡的关系、对免疫系统的调节功能, 以及以 SLC7A11 为靶点的肿瘤治疗策略, 以期深入理解 SLC7A11 在铁死亡和肿瘤生物学中的作用以及开发新型有效的癌症治疗方法提供理论基础。

1 半胱氨酸的功能及来源

1.1 半胱氨酸的生理作用及在肿瘤中的功能

半胱氨酸是一种半必需氨基酸, 可作为蛋白质合成的前体, 以维持细胞内稳态。因其含有一个游离巯基, 半胱氨酸本身可作为抗氧化剂, 同时也是其他具有抗氧化活性生物分子的前体物质。此外, 半胱氨酸还参与合成细胞内最丰富的抗氧化剂 GSH, 是 GSH 合成的限速前体。作为蛋白质中活性最强的氨基酸之一, 半胱氨酸可与其他含巯基分子形成二硫键, 介导蛋白质过硫化, 参与蛋白质的翻译后修饰^[3]。充足的半胱氨酸是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等多种肿瘤发生发展的关键因素。恶性肿瘤细胞产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平通常高于正常细胞, ROS 的过度积累或抗氧化

剂缺乏会对细胞造成严重损伤甚至导致细胞死亡。为应对 ROS 积累, 肿瘤细胞会增加细胞内半胱氨酸含量, 促进过量 GSH 的合成, 从而进一步增强肿瘤细胞的远处转移能力并诱导化疗耐药^[4]。此外, 半胱氨酸在肿瘤细胞中还可调控能量代谢。例如, 在急性髓性白血病患者白血病的干细胞中, 半胱氨酸耗竭会导致电子传递链复合物 II 活性受损, 进而抑制氧化磷酸化过程, 减少 ATP 生成, 最终诱导肿瘤细胞死亡^[5]。

1.2 半胱氨酸的来源

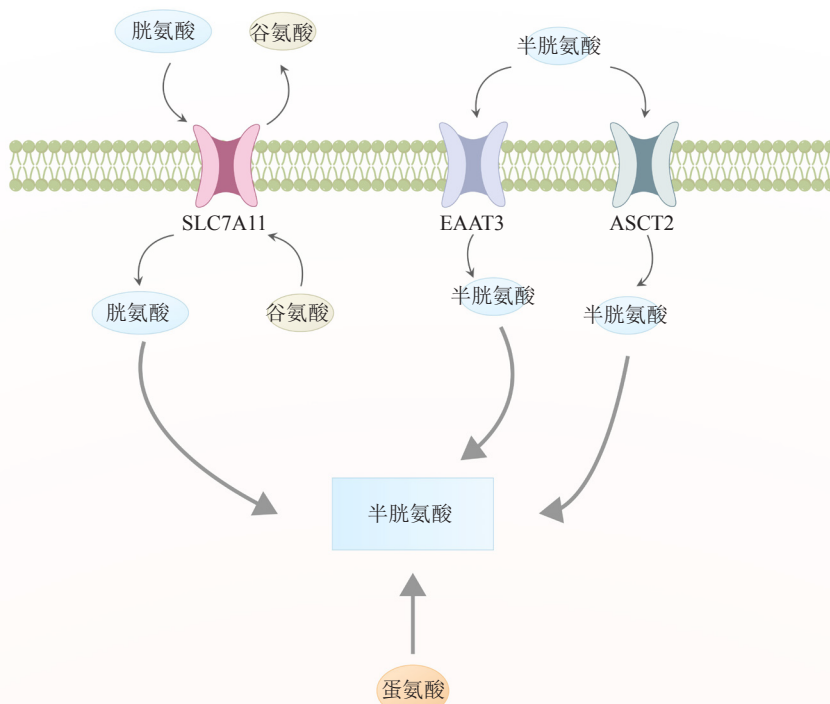
细胞可通过内源性合成和外源性转运途径获得半胱氨酸。在细胞内, 半胱氨酸可由蛋氨酸 (methionine, Met) 通过转硫途径内源性合成。然而, 癌细胞的自身半胱氨酸合成能力通常有限, 难以满足其高度活跃的抗氧化防御需求, 因此大多依赖于从细胞外摄取半胱氨酸以维持必要的代谢与功能。研究发现, 半胱氨酸可直接通过兴奋性氨基酸转运体 3 (excitatory amino acid transporter 3, EAAT3) 和丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运体 2 (alanine-serine-cysteine transporter 2, ASCT2) 从细胞外环境进入细胞^[6]。但实际上, 癌细胞中半胱氨酸的主要来源是饮食摄入的胱氨酸, 即半胱氨酸的氧化形式。如图 1 所示, 在癌症的背景下, 细胞主要通过 SLC7A11 将胱氨酸转运至细胞内, 并快速通过消耗还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), 将胱氨酸还原为半胱氨酸。因此, 半胱氨酸在蛋白质合成、翻译后修饰和氧化还原稳态维持中具有多重功能, 其缺乏与肿瘤发生显著相关; 癌细胞主要通过 SLC7A11 从胞外摄取胱氨酸, 并在细胞内将其还原为半胱氨酸。

2 SLC7A11 的结构和功能

SLC7A11 是一种钠非依赖性的反向转运蛋白, 能以 1:1 的比例将细胞内的谷氨酸与细胞外的胱氨酸进行交换。进入细胞内的胱氨酸迅速转化为半胱氨酸, 并参与 GSH 的合成。GSH 作为谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的辅助因子, 能够将脂质过氧化物转化为相应的醇, 从而保护肿瘤细胞免受氧化应激损伤, 抑制铁死亡, 并促进肿瘤细胞增殖。SLC7A11 基因定位于人类染色体 4q28-q32 区域, 包含 14 个外显子, 其编码的蛋白质由 501 个氨基酸构成。该蛋白的 N 端与 C 端均位于细胞质侧, 整个分子包含 12 个跨膜螺旋 (transmembrane helix, TM), 其中 TM1—TM5 通过膜平面上的伪二重对称轴与 TM6—TM10 发生

相互作用^[7]。胱氨酸与 TM3 上的 Arg135 及 TM10 上的 Arg396 相互作用, 这 2 个残基作为氢键供体和盐桥伴侣发挥作用。胱氨酸的胺基靠近 TM8 上的 Gly334, 并与 Tyr251 附近的水分子形成氢键。分子模拟分析表明, 胱氨酸的主要相互作用残基为

Arg135 和 Arg396^[8]。SLC7A11 的分子结构中还存在可与其抑制剂结合的氨基酸残基结合位点, 例如 erastin 的苯环可与 TM6b 中的 Phe254 残基相互作用, 喹啉基可与由 TM5 和 TM8 围成的疏水口袋中的 Gln191 和 Phe336 结合^[9]。



SLC7A11: solute carrier family 7 member 11 (溶质载体家族 7 成员 11); EAAT3: excitatory amino acid transporter 3 (兴奋性氨基酸转运体 3); ASCT2: alanine-serine-cysteine transporter 2 (丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运体 2)

图 1 半胱氨酸的来源

Figure 1 The sources of cysteine

3 SLC7A11 对肿瘤细胞死亡的调控作用

调节性细胞死亡在抗癌药物开发中的重要性日益凸显, 然而由于肿瘤细胞能够逃避多种调控性死亡方式, 从而导致治疗耐药和癌症复发。研究发现 SLC7A11 可以影响肿瘤细胞发生铁死亡与双硫死亡, 尤其与铁死亡的发生密切相关。铁死亡是一种铁依赖性的调控性细胞死亡模式, 其发生机制源于细胞膜脂质过氧化产物的累积引发的毒性效应。利用成簇的规律间隔的短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) -CRISPR 相关蛋白 9 (CRISPR-associated protein 9, Cas9) 技术敲除 SLC7A11 可诱导胰腺导管腺癌细胞发生铁死亡, 表现为脂质过氧化标志物水平升高及其他铁死亡相关指标变化, 并显著抑制异种移植瘤的生长^[10]。在胰腺导管腺癌基因工程小鼠模型中, 敲低 SLC7A11 可通过促进铁死亡抑制肿瘤生长, 这一效应也可通过使用消耗半胱氨酸和胱氨酸的药物 cystinase 来实现^[11]。诸多研究还表明,

在培养体系中去掉半胱氨酸或使用 erastin 等药物抑制 SLC7A11 介导的胱氨酸转运, 可在多种癌细胞系中有效诱导铁死亡^[12]。因此, SLC7A11 通过抑制铁死亡促进肿瘤进展。

在葡萄糖匮乏条件下, SLC7A11 高表达的细胞内 NADPH 迅速耗竭, 导致胱氨酸等二硫化物异常积累, 进而诱发二硫化物应激和细胞快速死亡。近期研究揭示, 在葡萄糖匮乏时由 SLC7A11 高表达所引发的癌细胞死亡, 其机制不同于任何已知细胞死亡模式。该新型细胞死亡不能被常见的细胞死亡抑制剂阻断, 也不受铁死亡或凋亡关键基因敲除的影响。相反, 硫醇氧化剂可显著加剧该死亡过程。基于这些特征, 此类细胞死亡被命名为“双硫死亡”。从其机制来看, SLC7A11 高表达的癌细胞会迅速将胞内胱氨酸还原为可溶性更高的半胱氨酸, 这一过程依赖磷酸戊糖途径提供的 NADPH。若 NADPH 的供应不足, 无法满足胱氨酸还原的需求, 就会激活二硫化物应激。在此状态下, 肌动蛋白细胞骨架蛋

白间二硫键异常增加, 引起细胞骨架结构紧缩性重排, 并与质膜发生物理分离, 最终导致细胞死亡^[13]。SLC7A11 介导的胱氨酸摄取在抑制铁死亡的同时, 也使高表达 SLC7A11 的癌细胞对双硫死亡更为敏感, 这为癌症治疗提供了新策略。临床前研究表明, SLC7A11 高表达的癌细胞对葡萄糖转运蛋白抑制剂相较于 SLC7A11 低表达的癌细胞更敏感, 使用该类抑制剂可有效诱导 SLC7A11 高表达的癌细胞死亡^[14]。由此可见, SLC7A11 可通过调节铁死亡和双硫死亡影响癌细胞死亡进程, 为癌症治疗提供了新的策略。

4 SLC7A11 对肿瘤免疫微环境的调节作用

免疫系统在肿瘤治疗中具有关键作用, 然而肿瘤细胞可通过减少自身抗原表达、干扰免疫识别及改变肿瘤微环境等机制实现免疫逃避, 从而在体内持续增殖和侵袭。肿瘤细胞与免疫细胞在代谢过程中均需要大量的营养物质, 如葡萄糖、谷氨酰胺等。当体内营养物质有限时, 肿瘤细胞和免疫细胞对营养物质的摄取存在竞争关系。研究发现, 由于肿瘤细胞中 SLC7A11 的高表达, 肿瘤细胞在胱氨酸摄取上明显优于 T 细胞, 这种竞争关系可导致 T 细胞耗竭和铁死亡; 相反, 肿瘤细胞中 SLC7A11 的缺失或瘤内补充胱氨酸则有助于增强 T 细胞的抗肿瘤免疫能力^[15]。在胶质母细胞瘤中, SLC7A11 的高表达可上调程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的表达水平, 从而抑制细胞毒性 T 细胞的活性。同时, 肿瘤细胞 SLC7A11 的高表达还会促进调节性 T 细胞增殖, 形成免疫抑制性微环境, 加速肿瘤进展^[16]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 在肿瘤微环境重塑中发挥重要作用, 可促进肿瘤生长、免疫抑制和血管生成。但由于巨噬细胞高度可塑且肿瘤微环境极为复杂, TAM 在癌症进展中的具体机制在很大程度上仍是未知的。近期研究发现, TAM 中 SLC7A11 呈现高表达, 且其表达水平与不良预后相关。在巨噬细胞中敲低 SLC7A11 可减少 M2 型极化, 并促进 CD8⁺ T 细胞的募集^[17]。此外, 与未成熟树突状细胞 (dendritic cell, DC) 相比, 成熟的 DC 中 SLC7A11 表达显著升高; 阻断胱氨酸转运不仅会降低细胞内 GSH 水平, 还会干扰单核细胞向 DC 的分化及外源性抗原呈递过程, 可能导致宿主免疫功能受损^[18]。

阻断免疫细胞上的程序性死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1) 或肿瘤细胞上的 PD-L1, 已成为当前抑制肿瘤生长并有望实现治愈效果的策略之一。研究显示, SLC7A11 表达与 PD-1 水平及患者总生存期显著相关。胰腺癌患者中 PD-L1

的低表达与 SLC7A11 的高表达有关, 而抗 PD-L1 抗体与铁死亡激活剂联用可协同抑制肿瘤生长^[19]。另一方面, 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, SLC7A11 的高表达可通过招募髓源性抑制细胞促进免疫抑制性微环境的形成, 从而导致肿瘤对 PD-1/PD-L1 抑制剂产生耐药^[20]。

综上, 肿瘤细胞 SLC7A11 的表达以及免疫细胞自身 SLC7A11 的表达均可影响到免疫细胞功能, 进而调控肿瘤免疫应答。

5 SLC7A11 的调控机制

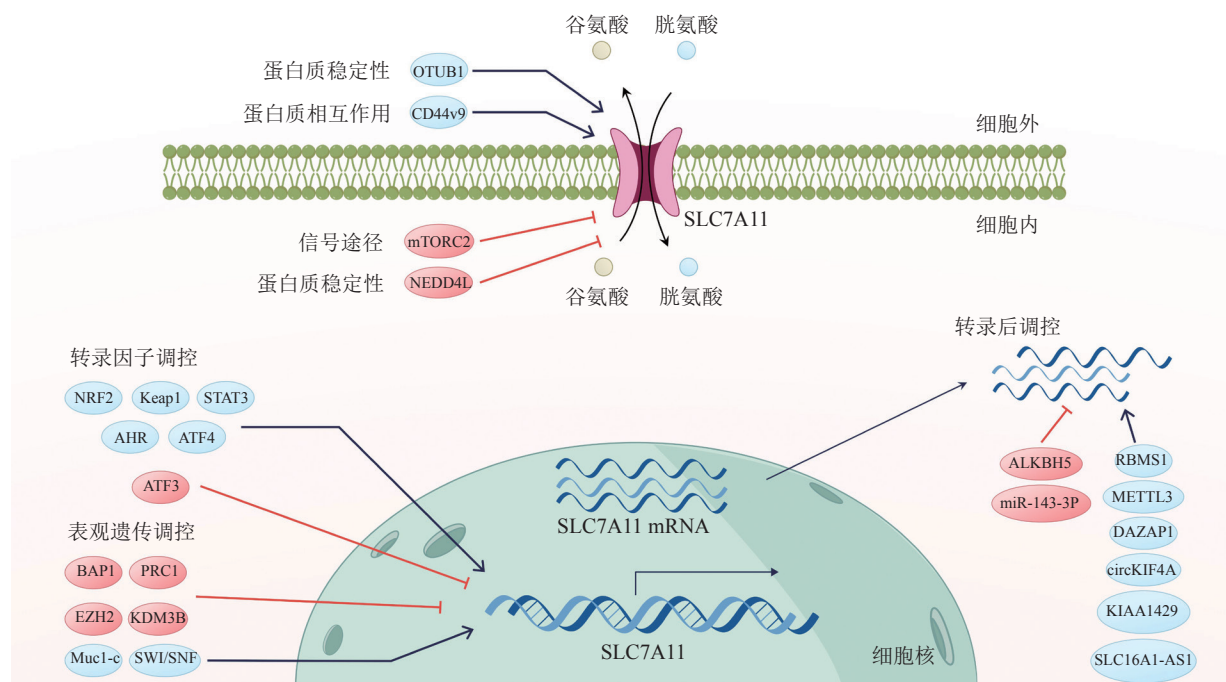
SLC7A11 的活性和表达在多个层面上受到精密调控。如图 2 所示, 其调控机制涉及转录因子调控与表观遗传调控, 以及转录后调节和翻译后调控, 这些机制共同调控 SLC7A11 mRNA 与蛋白的水平及稳定性。本节将讨论不同调控机制如何影响 SLC7A11 的表达与活性。

5.1 SLC7A11 的转录因子调控

当前研究揭示, 核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 与激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 共同构成了一组至关重要的转录调控元件, 它们在 *SLC7A11* 基因表达调控中发挥核心且互补的作用。NRF2 作为抗氧化反应的核心调控因子, 可与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 相互作用, 形成一个双组分调控系统。在细胞质中, Keap1 与 CUL3 (Cullin 3) 结合形成泛素 E3 连接酶复合物, 该复合物可使 NRF2 发生多泛素化, 进而迅速被蛋白酶体途径所介导降解。在 ROS 的诱导下, Keap1 分子中的活性半胱氨酸残基发生化学修饰, 从而削弱了 Keap1-CUL3 E3 连接酶复合体的活性, 增强并维持 NRF2 的稳定性^[21]。进入细胞核后, NRF2 与基因启动子区的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 调控一系列目标基因的转录过程。这些靶基因主要参与抗氧化反应和细胞氧化还原状态的维持, 例如 *SLC7A11*、*GPX4*。在前列腺癌细胞中, NRF2 的过表达增加 SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达水平, 促进前列腺癌细胞增殖^[22]。ATF4 是一种调节氧化还原稳态、氨基酸代谢和内质网应激的转录因子, 在应激条件下, 真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) 被磷酸化, 进而激活 ATF4, 并引发 *GCL*、*SLC7A11* 等与 GSH 合成有关的基因的转录, 在 HCC 中, ATF4 和 SLC7A11 表达呈正相关, ATF4 缺乏会增强应激条件下的铁死亡敏感性^[23]。

除上述 2 个主要的转录因子外, 其他转录因子也可调控 SLC7A11 转录。激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 能够抑制 SLC7A11 的表达, 降低细胞内 GSH 水平, 从而促进 erastin 诱导的铁死亡; 研究表明, ATF3 可通过直接结合 SLC7A11 启动子区域抑制其转录^[24]。信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 与 SLC7A11 在 5-氟尿嘧啶耐药细胞和异种移植瘤中均呈现上调表达, STAT3

可结合 SLC7A11 启动子中的反应元件并调控其转录, 在胃癌中形成 STAT3-SLC7A11 调控轴; STAT3 抑制剂 W1131 通过在胃癌细胞异种移植模型、类器官模型以及源自患者的异种移植瘤模型中诱导铁死亡, 表现出抗肿瘤效果^[25]。芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 在非小细胞肺癌组织中高表达, 且与 SLC7A11 表达呈正相关, 其机制可能与 AhR 结合 SLC7A11 启动子并激活其转录有关^[26]。



SLC7A11: solute carrier family 7 member 11 (溶质载体家族 7 成员 11); NRF2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (核因子红细胞 2 相关因子 2); ATF4: activating transcription factor 4 (激活转录因子 4); Keap1: Kelch-like ECH-associated protein 1 (Kelch 样 ECH 关联蛋白 1); STAT3: signal transducer and activator of transcription 3 (信号转导和转录激活因子 3); AhR: aryl hydrocarbon receptor (芳烃受体); ATF3: activating transcription factor 3 (激活转录因子 3); BAP1: breast/ovarian cancer susceptibility gene 1 associated protein 1 (乳腺癌/卵巢癌易感基因 1 相关蛋白 1); PRC1: polycomb repressive complex 1 (多梳阻遏复合物 1); EZH2: enhancer of zeste homolog 2 (zeste 同源物 2 增强子); SWI/SNF: SWItch/sucrose nonfermentable; KDM3B: histone lysine demethylase 3B (组蛋白赖氨酸去甲基化酶 3B); ALKBH5: AlkB homolog 5 (去甲基酶 AlkB 同系物 5); RBMS1: RNA-binding motif single-stranded interacting protein 1 (RNA 结合基序单链相互作用蛋白 1); METTL3: methyltransferase-like 3 (甲基转移酶样 3); DAZAP1: deleted in azoospermia associated protein 1 (RNA 结合蛋白无精子症相关蛋白 1); CD44: cluster of differentiation 44 (分化簇 44); OTUB1: OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1; mTORC2: mechanistic target of rapamycin complex 2 (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2); NEDD4L: neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4-like (神经前体细胞表达发育下调 4 样蛋白)

图 2 SLC7A11 的调控机制

Figure 2 The regulatory mechanisms of SLC7A11

5.2 SLC7A11 转录的表观遗传调控

基因的表观遗传调控主要依赖于 DNA 及其相关组蛋白的化学修饰。乳腺癌/卵巢癌易感基因 1 相关蛋白 1 (breast/ovarian cancer susceptibility gene 1 associated protein 1, BAP1) 是一种细胞核去泛素化酶, 可去除组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸的单泛素化修饰。全基因组学分析表明, SLC7A11 是 BAP1 的关键转录靶标, BAP1 能够降低 SLC7A11 的表达。在机制上, BAP1 及其相互作用蛋白形成多梳

抑制性去泛素化酶复合物, 特异性锚定于 SLC7A11 启动子区域, 通过介导 BAP1 对 H2A 组蛋白的去泛素化过程, 有效抑制了 SLC7A11 的转录活性。这一机制进而降低了 SLC7A11 蛋白的表达水平, 减少了胱氨酸的摄取效率, 并显著增强了细胞对铁死亡的敏感性^[27]。多梳阻遏复合物 1 (polycomb repressive complex 1, PRC1) 是介导 H2A 泛素化的主要泛素连接酶, 能够与 SLC7A11 启动子结合并促进 H2A 泛素化。尽管 PRC1 与 BAP1 对 SLC7A11 启动子区

H2A 泛素化水平的作用相反, 但研究发现两者均抑制 SLC7A11 表达^[28], 表明 PRC1 与 BAP1 在维持 H2A 泛素化与去泛素化动态平衡中具有重要作用。

除泛素化修饰外, 组蛋白的甲基化和去甲基化也参与调控 SLC7A11 的表达。组蛋白赖氨酸去甲基化酶 3B (histone lysine demethylase 3B, KDM3B) 是一种 H3A 第 9 位赖氨酸去甲基酶, 研究表明 KDM3B 在人纤维肉瘤细胞 HT-1080 中的过表达可降低 H3A 第 9 位赖氨酸的甲基化并上调 SLC7A11 表达。该过程与 SLC7A11 启动子区抑制性组蛋白标记的去除相关, 从而增强细胞对 erastin 诱导的铁死亡的抵抗^[29]。Zeste 同源物 2 增强子 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 可降低 SLC7A11 的表达, 增加铁死亡敏感性, 敲除 EZH2 或使用 EZH2 抑制剂 GSK-126 可降低细胞对铁死亡的敏感性。机制上, RNA 测序与染色质免疫沉淀结果表明, EZH2 通过促使组蛋白 H3 三甲基化以抑制 SLC7A11 的表达, 进而调控铁死亡^[30]。

同样, 染色质重塑复合物 SWI/SNF (SWI/ sucrose nonfermentable) 介导的染色质重塑也在 SLC7A11 转录调控中发挥重要作用。研究表明, SWI/SNF 复合物介导的染色质重塑涉及调节 SLC7A11 转录, 转录因子 AT 富集区 2 与 SLC7A11 启动子区紧密结合, 这一过程依赖于 SWI/SNF 复合体介导的染色质重塑作用, 进而促进 NRF2 介导的 *SLC7A11* 基因转录激活^[31]。另外癌蛋白 MUC1-C 在 *SLC7A11* 基因上与 NRF2 和多溴蛋白 1 形成复合物, 增加染色质可及性并诱导 SLC7A11 表达^[32]。

5.3 SLC7A11 的转录后调节和翻译后调控

虽然目前大多数研究都集中在对 SLC7A11 的转录调控上, 但 SLC7A11 的蛋白表达还受到转录后调节和翻译后调节。RNA 结合蛋白无精子症相关蛋白 1 (deleted in azoospermia associated protein 1, DAZAP1) 在 HCC 中显著上调, 敲低 DAZAP1 显著抑制 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。DAZAP1 显著降低了细胞对铁死亡诱导剂索拉非尼的敏感性。在机制上, DAZAP1 与 SLC7A11 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 相互作用, 该过程通过正向调控 mRNA 稳定性来提高 *SLC7A11* 基因的表达水平^[33]。这一机制揭示了转录后调控在维持蛋白质合成效率和细胞功能平衡中的关键角色。另一种 RNA 结合蛋白——RNA 结合基序单链相互作用蛋白 1 (RNA-binding motif single-stranded interacting protein 1, RBMS1) 在肺癌病理进程中显著上调, 并与其临床预后不良存在关联, 此蛋白通过直接与真核翻译起始因子 3 亚基 D 相互作用, 进

而桥接并调控 *SLC7A11* 基因的 3'-UTR 与 5' 非翻译区 (5' untranslated region, 5'-UTR), 从而实现 SLC7A11 转录后翻译过程的精细调节。这一机制导致 SLC7A11 介导的胱氨酸摄取减少, 最终促进铁死亡的发生^[34]。

RNA 的稳定性也可以通过 *N*⁶-甲基腺苷 (*N*⁶-methyladenosine, m⁶A) 来调节。甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 介导 SLC7A11 的 m⁶A 修饰, 从而增强了其稳定性和表达, 提高了癌细胞对铁死亡的抵抗性^[35]。相反, 去甲基酶 AlkB 同系物 5 (AlkB homolog 5, ALKBH5) 可去除 SLC7A11 mRNA 上的 m⁶A 修饰, 降低 SLC7A11 mRNA 稳定性, 进而抑制 SLC7A11 表达^[36]。KIAA1429 是 m⁶A 甲基转移酶的关键组成部分, 研究发现 KIAA1429 通过介导 SLC7A11 的 m⁶A 修饰转录后调控 SLC7A11 表达, 保护 HCC 细胞免受铁死亡的影响^[37]。控制 SLC7A11 mRNA 水平的其他转录后机制包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA)。研究发现 *circKIF4A* 通过海绵吸附 *miR-515-5p* 和上调 SLC7A11, 增强人骨肉瘤细胞生长和转移^[38]。在肾癌中, lncRNA *SLC16A1-AS1* 呈高表达, 且与患者总生存期相关; 敲低 *SLC16A1-AS1* 可抑制肾癌细胞的细胞活力、增殖和迁移。在机制上, *SLC16A1-AS1* 可作为 *miR-143-3p* 的海绵分子, 敲低 *SLC16A1-AS1* 显著增加 *miR-143-3p* 的富集水平。*SLC7A11* 被鉴定为 *miR-143-3p* 的靶基因, 过表达 *miR-143-3p* 可显著抑制 SLC7A11 的表达。沉默 lncRNA *SLC16A1-AS1* 可通过 *miR-143-3p-SLC7A11* 信号轴调控肾癌中的铁死亡^[39]。

SLC7A11 也受与其他蛋白的相互作用或翻译后修饰的调节。分化簇 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 是调节 SLC7A11 蛋白稳定性的结合配体, 研究表明 CD44 失活会导致细胞表面定位缺陷和 SLC7A11 的稳定性降低, 但 CD44 既不是泛素连接酶也不是去泛素化酶。近期研究通过生物化学纯化方法, 鉴定出泛素水解酶 OTUB1 (OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1) 为调控 SLC7A11 稳定性的关键因子。OTUB1 能够直接与 SLC7A11 相互作用, 并稳定 SLC7A11 蛋白。CD44 以 OTUB1 依赖的方式调控 SLC7A11 的表达^[40]。乳腺癌患者接受放疗后, E3 泛素连接酶神经前体细胞表达发育下调 4 样蛋白 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4-like, NEDD4L) 与 SLC7A11 的相互作用增强, 随后

SLC7A11 发生泛素化修饰并被降解, 细胞对铁死亡的抵抗性减弱, 这对癌症治疗具有重要意义^[41]。磷酸化也可调控 SLC7A11 的翻译后修饰, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mechanistic target of rapamycin complex 2, mTORC2) 磷酸化 SLC7A11 胞质尾部 N 端第 26 位丝氨酸, 抑制其转运活性, 而抑制 mTORC2 可提高 SLC7A11 活性^[42]。总之, 这些研究表明, SLC7A11 可通过多种转录后和翻译后机制进行调控。

6 以 SLC7A11 为靶点的肿瘤治疗策略

越来越多的证据表明, SLC7A11 在多种癌症中过度表达, 且与患者不良预后相关。因此, SLC7A11 已成为癌症治疗的一个潜在新靶点。

目前, 已有数种合成化合物被鉴定为 SLC7A11 的抑制剂, 包括 erastin、IKE、柳氮磺胺吡啶以及索拉非尼。Erastin 是细胞培养中最常用的铁死亡诱导剂, 多项研究证实, 其在各种类型癌症中可抑制 SLC7A11 功能并诱导铁死亡。IKE 是 erastin 的类似物, 在体内具有更好的水溶性、药效和代谢稳定性, 能有效诱导弥漫性大 B 细胞淋巴瘤小鼠模型中的铁死亡^[43]。柳氮磺胺吡啶和索拉非尼属于“老药新用”, 最初并非以 SLC7A11 为靶点。柳氮磺胺吡啶最早作为免疫抑制剂用于类风湿性关节炎和炎症性肠病等慢性炎症性疾病, 后续研究表明其在淋巴瘤、膀胱癌等多种癌症中可抑制 SLC7A11 并诱导铁死亡^[7]。索拉非尼是一种多靶点致癌激酶抑制剂, 临床前研究显示, 其对肝癌细胞系及人 HCC 小鼠异种移植模型均表现出剂量依赖性抗肿瘤作用^[44]。此外, 研究人员对可抑制三阴性乳腺癌细胞中谷氨酸释放的化合物进行高通量筛选, 发现 CPZ 可抑制 SLC7A11 活性。研究表明, CPZ 处理可有效降低胱氨酸摄取, 增加细胞内 ROS 水平, 并诱导细胞死亡^[45]。仙鹤草内酯是从传统中草药仙鹤草中分离得到的天然化合物, 可降低肿瘤细胞中 SLC7A11 和 GPX4 的表达, 提高 ROS、总铁和 Fe²⁺ 水平, 从而诱导铁死亡^[46]。左旋圣草素处理卵巢癌细胞 CaoV3 和 A2780 后, 可降低细胞活力并引起细胞死亡, 其机制与下调 SLC7A11 表达相关^[47]。

SLC7A11 的活性还可通过靶向上游调控因子间接受到影响。在神经胶质瘤中, 土荆皮乙酸 (pseudolaric acid B, PAB) 激活剂通过激活 p53 介导的 SLC7A11 抑制, 从而诱导细胞发生铁死亡^[48]。丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶抑制剂 AZD6244 能够拮抗 KRAS 突变诱导的 NRF2 转录激活, 抑制 SLC7A11 表达, 发挥抗肿瘤作用。类似地, BAY11-7085 也

可介导 NRF2 抑制并下调 SLC7A11 表达^[49]。局部麻醉剂左布比卡因通过调控 *miR-489-3p/SLC7A11* 通路触发胃癌细胞铁死亡, 从而抑制癌细胞增殖^[50]。人参皂甙 Rh3 则通过 STAT3/p53/NRF2 通路抑制 SLC7A11, 诱导铁死亡^[51]。研究还发现, SLC7A11 高表达的癌细胞高度依赖葡萄糖, 而葡萄糖转运体双重抑制剂 KL-11743 能够选择性地抑制此类细胞系异种移植瘤的生长^[52]。SLC7A11 以 1:1 的比例将细胞内谷氨酸转运至细胞外以交换胱氨酸, 因此降低细胞内谷氨酸水平也成为调控 SLC7A11 功能的策略之一; 谷氨酰胺酶抑制剂 CB-839 可抑制由 SLC7A11 高表达驱动的肺癌进展^[53]。

此外, 靶向 SLC7A11 的药物可与多种抗肿瘤药物联用, 以增强抗肿瘤效果并逆转肿瘤细胞的耐药性。采用柳氮磺胺吡啶注射液水凝胶与 PD-1 免疫疗法联合治疗, 可使 50% 以上晚期肝癌所致的肝腹水消退, 并诱导产生长期免疫记忆^[54]。抗癌三萜化合物 celastrol 和 erastin 联用, 可显著增加非小细胞肺癌细胞内 ROS 水平, 降低细胞活力并诱导细胞死亡^[55]。在多西他赛耐药的卵巢癌细胞中, erastin 与多西他赛联用可显著降低细胞活力, 促进细胞凋亡并诱导细胞周期停滞在 G₂/M 阶段^[56]。

这些研究共同表明, 靶向 SLC7A11 可作为临床癌症治疗的一种策略, 且其抑制剂与现有抗肿瘤药物联用有望增强疗效。

7 结语与展望

癌细胞的氧化还原状态涉及癌变的多个方面, 包括细胞生长、增殖、迁移、代谢、侵袭和转移。癌症进展和组织损伤通常与氧化还原失衡有关。为在氧化应激增强的条件下存活, 癌细胞采用多种策略生成抗氧化剂, 例如上调 SLC7A11。SLC7A11 通过参与胱氨酸的跨膜转运和 GSH 的合成, 发挥抗氧化应激作用。SLC7A11 在癌症中具有多重功能, 包括调控代谢重编程、生长、增殖、侵袭和耐药性以及免疫系统功能, 因此对肿瘤治疗具有潜在研究价值。在维持细胞氧化还原稳态的过程中, 哺乳动物细胞演化出多种复杂机制, 以精细调控 SLC7A11 的表达。这些机制涵盖转录起始、表观遗传修饰、转录后加工及翻译后修饰等多个层面, 共同保障细胞对氧化应激的精准响应。然而, 目前对 SLC7A11 在翻译后水平的调控机制理解仍较为初步。未来研究应深入探索 SLC7A11 蛋白的稳定性、亚细胞定位及转运活性动态调控, 这些调控可能源于特异的翻译后修饰或与其他蛋白质的相互作用。此外, 还需解析这些调控机制如何影响 SLC7A11 介导的下

游生物学过程及其病理生理意义。鉴于 SLC7A11 作为抗癌治疗的重要靶点, 研究已表明单独或联合抑制 SLC7A11 可显著提升治疗效果。目前常用的 SLC7A11 抑制剂 (如柳氮磺胺吡啶与 erastin) 普遍面临非特异性效应的挑战, 限制其临床转化与应用,

因此开发高效、高选择性的新型 SLC7A11 抑制剂是当前肿瘤治疗研究中一项重要而迫切的任务。总之, SLC7A11 参与多种癌症的发生发展, 其生物学功能及上游调控机制将持续受到关注, 靶向 SLC7A11 有望为抗癌治疗提供新策略。

[参考文献]

- [1] Schlessinger A, Zatorski N, Hutchinson K, *et al.* Targeting SLC transporters: small molecules as modulators and therapeutic opportunities[J]. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48(9): 801–814.
- [2] Lapenna D. Glutathione and glutathione-dependent enzymes: from biochemistry to gerontology and successful aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 92: 102066.
- [3] Borbényi-Galamos K, Czikora Á, Erdélyi K, *et al.* Versatile roles of cysteine persulfides in tumor biology[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2024, 79: 102440.
- [4] Harris I S, Treloar A E, Inoue S, *et al.* Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(2): 211–222.
- [5] Jones C L, Stevens B M, D'Alessandro A, *et al.* Cysteine depletion targets leukemia stem cells through inhibition of electron transport complex II[J]. *Blood*, 2019, 134(4): 389–394.
- [6] Bonifácio V D B, Pereira S A, Serpa J, *et al.* Cysteine metabolic circuitries: druggable targets in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(5): 862–879.
- [7] Lin W, Wang C, Liu G, *et al.* SLC7A11/xCT in cancer: biological functions and therapeutic implications[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3106–3126.
- [8] Parker J L, Deme J C, Kolokouris D, *et al.* Molecular basis for redox control by the human cystine/glutamate antiporter system xc[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7147.
- [9] Yan R, Xie E, Li Y, *et al.* The structure of erastin-bound xCT-4F2hc complex reveals molecular mechanisms underlying erastin-induced ferroptosis[J]. *Cell Res*, 2022, 32(7): 687–690.
- [10] Daher B, Parks S K, Durivault J, *et al.* Genetic ablation of the cystine transporter xCT in PDAC cells inhibits mTORC1, growth, survival, and tumor formation via nutrient and oxidative stresses[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(15): 3877–3890.
- [11] Li L, Zhang Z, Zhou L, *et al.* NIR fluorescent/photoacoustic bimodal imaging of ferroptosis in pancreatic cancer using biothiols-activable probes[J]. *Anal Chem*, 2024, 96(18): 7248–7256.
- [12] Jiang Y, Sun M. SLC7A11: the Achilles heel of tumor?[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1438807.
- [13] Liu X, Zhuang L, Gan B. Disulfidptosis: disulfide stress-induced cell death[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(4): 327–337.
- [14] Joly J H, Delfarah A, Phung P S, *et al.* A synthetic lethal drug combination mimics glucose deprivation-induced cancer cell death in the presence of glucose[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(5): 1350–1365.
- [15] Han C, Ge M, Xing P, *et al.* Cystine deprivation triggers CD36-mediated ferroptosis and dysfunction of tumor infiltrating CD8⁺ T cells[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 145.
- [16] Procaccini C, Garavelli S, Carbone F, *et al.* Signals of pseudo-starvation unveil the amino acid transporter SLC7A11 as key determinant in the control of Treg cell proliferative potential[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1543–1560.e6.
- [17] Tang B, Wang Y, Xu W, *et al.* Macrophage xCT deficiency drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2023, 554: 216021.
- [18] D'Angelo J A, Dehlink E, Platzer B, *et al.* The cystine/glutamate antiporter regulates dendritic cell differentiation and antigen presentation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3217–3226.
- [19] Huang Z, Chen X, Wang Y, *et al.* SLC7A11 inhibits ferroptosis and downregulates PD-L1 levels in lung adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1372215.
- [20] Wang S, Zhu L, Li T, *et al.* Disruption of MerTK increases the efficacy of checkpoint inhibitor by enhancing ferroptosis and immune response in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(2): 101415.
- [21] Moldogazieva N T, Zavadskiy S P, Astakhov D V, *et al.* Lipid peroxidation: reactive carbonyl species, protein/DNA adducts, and signaling switches in oxidative stress and cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 687: 149167.
- [22] Shi J, Ma C, Zheng Z, *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.
- [23] He F, Zhang P, Liu J, *et al.* ATF4 suppresses hepatocarcinogenesis by inducing SLC7A11 (xCT) to block stress-related ferroptosis[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 362–377.

- [24] Fu D, Wang C, 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.
- [25] Ouyang S, Li H, Lou L, *et al.* Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102317.
- [26] Peng Y, Ouyang L, Zhou Y, *et al.* AhR promotes the development of non-small cell lung cancer by inducing SLC7A11-dependent antioxidant function[J]. *J Cancer*, 2023, 14(5): 821–834.
- [27] Liu Y, Hu N, Ai B, *et al.* miR-31-5p alleviates septic cardiomyopathy by targeting BAP1 to inhibit SLC7A11 deubiquitination and ferroptosis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 286.
- [28] Zhang Y, Koppula P, Gan B. Regulation of H2A ubiquitination and SLC7A11 expression by BAP1 and PRC1[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(8): 773–783.
- [29] Wang Y, Zhao Y, Wang H, *et al.* Histone demethylase KDM3B protects against ferroptosis by upregulating SLC7A11[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(4): 637–643.
- [30] Yan X, Xia Y, Li B, *et al.* The SOX4/EZH2/SLC7A11 signaling axis mediates ferroptosis in calcium oxalate crystal deposition-induced kidney injury[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 9.
- [31] Ogiwara H, Takahashi K, Sasaki M, *et al.* Targeting the vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-deficient cancers[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 177–190.e8.
- [32] Hagiwara M, Fushimi A, Yamashita N, *et al.* MUC1-C activates the PBAF chromatin remodeling complex in integrating redox balance with progression of human prostate cancer stem cells[J]. *Oncogene*, 2021, 40(30): 4930–4940.
- [33] Wang Q, Guo Y, Wang W, *et al.* RNA binding protein DAZAP1 promotes HCC progression and regulates ferroptosis by interacting with SLC7A11 mRNA[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 399(1): 112453.
- [34] Zhang W, Sun Y, Bai L, *et al.* RBMS1 regulates lung cancer ferroptosis through translational control of SLC7A11[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22): e152067.
- [35] Liu L, He J, Sun G, *et al.* The N⁶-methyladenosine modification enhances ferroptosis resistance through inhibiting SLC7A11 mRNA deadenylation in hepatoblastoma[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5): e778.
- [36] Luo J, Yu H, Yuan Z, *et al.* ALKBH5 decreases SLC7A11 expression by erasing m⁶A modification and promotes the ferroptosis of colorectal cancer cells[J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(7): 2265–2276.
- [37] Wang H, Chen W, Cui Y, *et al.* KIAA1429 protects hepatocellular carcinoma cells from ferroptotic cell death with a m⁶A-dependent posttranscriptional modification of SLC7A11[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(24): 4118–4132.
- [38] He P, Liu F, Wang Z, *et al.* CircKIF4A enhances osteosarcoma proliferation and metastasis by sponging miR-515-5p and upregulating SLC7A11[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 4525–4535.
- [39] Li Y Z, Zhu H C, Du Y, *et al.* Silencing lncRNA SLC16A1-AS1 induced ferroptosis in renal cell carcinoma through miR-143-3p/SLC7A11 signaling[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221077803.
- [40] Liu T, Jiang L, Tavana O, *et al.* The deubiquitylase OTUB1 mediates ferroptosis via stabilization of SLC7A11[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1913–1924.
- [41] Liu R, Liu L, Bian Y, *et al.* The dual regulation effects of ESR1/NEDD4L on SLC7A11 in breast cancer under ionizing radiation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 772380.
- [42] Gu Y, Albuquerque C P, Braas D, *et al.* mTORC2 regulates amino acid metabolism in cancer by phosphorylation of the cystine-glutamate antiporter xCT[J]. *Mol Cell*, 2017, 67(1): 128–138.e7.
- [43] Zhang Y, Tan H, Daniels J D, *et al.* Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(5): 623–633.e9.
- [44] Huang W, Chen K, Lu Y, *et al.* ABCC5 facilitates the acquired resistance of sorafenib through the inhibition of SLC7A11-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(12): 1227–1239.
- [45] Hu K, Li K, Lv J, *et al.* Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1752–1766.
- [46] Liu Y, Liu X, Wang H, *et al.* Agrimonolide inhibits cancer progression and induces ferroptosis and apoptosis by targeting SCD1 in ovarian cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154102.
- [47] Wang X, Chen J, Tie H, *et al.* Eriodictyol regulated ferroptosis, mitochondrial dysfunction, and cell viability via Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(7): e23368.
- [48] 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.
- [49] Yang H, Xiang S, Kazi A, *et al.* The GTPase KRAS suppresses the p53 tumor suppressor by activating the NRF2-regulated antioxidant defense system in cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(10): 3055–

- 3063.
- [50] Mao S H, Zhu C H, Nie Y, *et al.* Levobupivacaine induces ferroptosis by miR-489-3p/SLC7A11 signaling in gastric cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681338.
- [51] Wu Y, Pi D, Zhou S, *et al.* Ginsenoside Rh3 induces pyroptosis and ferroptosis through the Stat3/p53/NRF2 axis in colorectal cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(4): 587–600.
- [52] Galan-Cobo A, Sitthideatphaiboon P, Qu X, *et al.* LKB1 and KEAP1/NRF2 pathways cooperatively promote metabolic reprogramming with enhanced glutamine dependence in *KRAS*-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3251–3267.
- [53] Liu X, Olszewski K, Zhang Y, *et al.* Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(4): 476–486.
- [54] Meng J, Yang X, Huang J, *et al.* Ferroptosis-enhanced immunotherapy with an injectable dextran-chitosan hydrogel for the treatment of malignant ascites in hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(20): e2300517.
- [55] Liu M, Fan Y, Li D, *et al.* Ferroptosis inducer erastin sensitizes NSCLC cells to celastrol through activation of the ROS-mitochondrial fission-mitophagy axis[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(8): 2084–2105.
- [56] Fantone S, Piani F, Olivieri F, *et al.* Role of SLC7A11/xCT in ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 587.



【专家介绍】孙立: 中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室研究员、博士研究生导师。2013年获国家留学基金委资助赴美留学, 在 MD Anderson 癌症中心从事癌症及抗癌药物研究。长期致力于肿瘤微环境及肿瘤代谢调控分子机制研究, 专注于新型抗肿瘤药物靶点的发现与抗肿瘤新药研发。主持及参与 10 余项国家自然科学基金、863 项目等国家及省部级重点课题。在 *Mol Cancer*, *Cell Death Dis* 等国际知名肿瘤领域期刊发表 SCI 论文 80 余篇; 授权 20 项发明专利; 担任 *Theranostics*, *Cell Death Differ* 等权威期刊特邀审稿人。

(责任编辑: 杨臻峥)