

# ALOX15 对 BGC823 细胞铁死亡的作用研究

彭 瑶<sup>1</sup>, 邓丹萍<sup>2</sup>, 容 婷<sup>3</sup>, 邹君君<sup>1</sup>

(1.湖南中医药大学第二附属医院急诊科,湖南 长沙 410000;

2.郴州市中医院医务科,湖南 郴州 423000;

3.湖南中医药大学研究生院,湖南 长沙 410208)

**摘要:**目的 探讨 ALOX15 对 BGC823 细胞铁死亡的作用。方法 建立过表达 ALOX15 或干扰 ALOX15 表达的 BGC823 细胞株,采用实时荧光定量 PCR 法和蛋白免疫印迹 (Western Blot) 法验证其转染效率。CCK-8 法检测过表达 ALOX15 或干扰 ALOX15 表达的 BGC823 细胞的增殖情况,使用试剂盒测定各组细胞中亚铁离子( $\text{Fe}^{2+}$ )、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)水平,Western Blot 法检测各组细胞中谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)蛋白水平。**结果** 成功构建过表达 ALOX15 或干扰 ALOX15 表达的 BGC823 细胞株。pcDNA3.1-ALOX15 组 24、48 h 细胞增殖率及 GSH 水平、GPX4 表达水平低于 pcDNA3.1 组、Control 组,ROS 水平、MDA 水平、 $\text{Fe}^{2+}$ 水平、ALOX15 mRNA 及蛋白水平高于 pcDNA3.1 组、Control 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );而转染 si-ALOX15 后,si-ALOX15 组 BGC823 细胞 24、48 h 细胞增殖率及 GSH、GPX4 表达水平高于 si-NC 组,ROS 水平、MDA 水平、 $\text{Fe}^{2+}$ 水平、ALOX15 mRNA 及蛋白水平低于 si-NC 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 上调 ALOX15 的蛋白表达水平可促进胃癌细胞铁死亡。

**关键词:**铁死亡;胃癌;ALOX15;BGC823 细胞

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.012

文章编号:1006-1959(2024)07-0069-05

## Effect of ALOX15 on Ferroptosis in BGC823 Cells

PENG Yao<sup>1</sup>, DENG Dan-ping<sup>2</sup>, RONG Ting<sup>3</sup>, ZOU Jun-jun<sup>1</sup>

(1.Department of Emergency,the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine,Changsha 410000,Hunan,China;

2.Department of Medical,Chenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine,Chenzhou 423000,Hunan,China;

3.Graduate School,Hunan University of Chinese Medicine,Changsha 410208,Hunan,China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of ALOX15 on ferroptosis in BGC823 cells. **Methods** BGC823 cell lines with ALOX15 overexpression or ALOX15 interference were established, and the transfection efficiency was verified by quantitative real-time PCR and Western Blot. The proliferation of BGC823 cells overexpressing ALOX15 or interfering with ALOX15 expression was detected by CCK-8 method. The levels of ferrous ion ( $\text{Fe}^{2+}$ ), reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) in each group were determined by using kits. The protein level of glutathione peroxidase 4(GPX4) in each group was detected by Western Blot. **Results** BGC823 cell lines overexpressing ALOX15 or interfering with ALOX15 expression were successfully constructed. The cell proliferation rate at 24, 48 h, GSH level and GPX4 expression level of pcDNA3.1-ALOX15 group were lower than those of pcDNA3.1 group and Control group, while ROS level, MDA level,  $\text{Fe}^{2+}$  level, ALOX15 mRNA and protein level were higher than those of pcDNA3.1 group and Control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After transfection of si-ALOX15, the cell proliferation rate at 24,48 h and the expression of GSH level and GPX4 level in BGC823 cells in si-ALOX15 group were higher than those in si-NC group, and ROS level, MDA level,  $\text{Fe}^{2+}$  level, ALOX15 mRNA and protein were lower than those in si-NC group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Up-regulation of ALOX15 protein expression promotes ferroptosis in gastric cancer cells.

**Key words:** Ferroptosis;Gastric cancer;ALOX15;BGC823 cells

胃癌(gastric cancer)是常见的消化道恶性肿瘤之一,近年来其发病率和死亡率逐渐下降,但到

2022 年为止,胃癌仍旧是癌症死亡的五大原因之一<sup>[1]</sup>。早期胃癌治疗后预后较好,甚至达到治愈的效果,然而目前胃癌的早期筛查及治疗方法仍然存在不足。因此,寻找胃癌筛查和治疗的可靠生物标志物及有效靶点刻不容缓。细胞死亡和细胞存活是维持生命体正常发育和体内平衡的基本过程,细胞死亡失调可导致许多病理现象,包括感染、神经退行性疾病和癌症等<sup>[2-4]</sup>。癌症是一种以细胞死亡失调为特征的异质性疾病,细胞死亡最初主要分为意外性细胞

基金项目:1.长沙市自然科学基金项目(编号:Kq220481);2.湖南省自然科学基金项目(编号:2022JJ40327)

作者简介:彭瑶(1986.11-),女,湖南湘潭人,硕士,副主任医师,主要从事中医药防治脾胃病研究工作

通讯作者:邓丹萍(1985.11-),女,湖南郴州人,硕士,副主任医师,主要从事中医药防治妇科疾病研究工作

死亡和调节性细胞死亡。其中,铁死亡是近年来研究最为广泛的形式之一<sup>[4]</sup>。铁死亡被定义为由大量脂质过氧化介导的膜损伤引起的铁依赖性调节坏死<sup>[5]</sup>。细胞内脂质活性氧(L-ROS)水平超过谷胱甘肽依赖性过氧化物酶(GPX4)的抗氧化活性,会致使脂质过氧化与代谢功能障碍,从而导致细胞氧化还原稳态的崩溃<sup>[6]</sup>。铁死亡的生理功能在多种人类疾病中如缺血性器官损伤、神经退行性疾病和癌症等发挥了重要作用且已得到证实<sup>[7-9]</sup>。虽然铁死亡与人类疾病显著相关,但其精确的调控机制和生物学功能仍然尚未明确。多不饱和脂肪酸(PUFA)是通过活性氧(ROS)的多个内键产生脂质过氧化的重要来源,花生四烯酸脂氧合酶 15(arachidonate lipoxygenase 15, ALOX15)是一种非血红素双加氧酶,其加速氧化 PUFA,而氧化的 PUFA 与羟基自由基反应,可以产生脂质过氧化和铁死亡<sup>[10]</sup>。因此,可以推测 ALOX15 可诱导胃癌细胞铁死亡。本研究主要探究 ALOX15 对胃癌细胞铁死亡及细胞增殖能力的影响,现报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 细胞和主要试剂、仪器 人 GC BGC823 细胞购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心, RPMI-1640 培养基(HyClone 公司,美国), 10% 胎牛血清(FBS, Gibco 公司,美国)、胰蛋白酶、青霉素/链霉素、BCA 蛋白定量试剂盒、CCK-8 试剂盒、GSH 试剂盒、Fe<sup>2+</sup>试剂盒、ROS 试剂盒及 MDA 试剂盒(上海碧云天,中国), jetPRIME 转染试剂(Poly-plus 转染,法国), TRIzol 试剂(北京全式金,中国), iScript™ cDNA 合成试剂盒、SYBR Green 预混液、CFX96 Touch Deep Well 实时荧光定量 PCR 检测系统和 ECL 机器(Bio-Rad 公司,美国), 磷酸酶抑制剂混合物和 ECL 发光液(Pierce 公司,美国), 蛋白酶抑制剂 Cocktail (Roche 公司, 瑞士), GPX4、ALOX15 和 GAPDH 抗体(CellSignaling Technology 公司,美国)。

1.2 细胞培养与转染 在 RPMI-1640 培养基中培养 BGC823 细胞, 并补充 10% FBS, 100 μg/ml 链霉素和 100 单位/ml 青霉素。将 BGC823 细胞在 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 恒温培养箱中孵育。当细胞生长密度达到 40%~50%时, 按照制造商的协议, jetPRIME 转染试剂将细胞用于转染。ALOX15 过表达载体 pcDNA3.1-ALOX15 和空质粒(pcDNA3.1)、小干扰

RNA(si-ALOX15) 和 si-NC 购自武汉森灵生物科技有限公司。

1.3 实时荧光定量 PCR 使用 TRIzol 试剂从 BGC823 细胞中提取总 RNA。并使用 iScript™ cDNA 合成试剂盒(Bio-Rad)将 1 μg 总 RNA 用于 cDNA 合成。使用 SYBR Green 预混液(Bio-Rad)进行定量实时 PCR。在 CFX96 Touch Deep Well 实时荧光定量 PCR 检测系统上获取样品并进行分析。用于 PCR 的引物序列为: ALOX15 forward Primer: 5'-GGGCAAGGAGACAGAACTCAA-3'; ALOX15 reverse Primer: 5'-CAGCGGTAACAAGGGAACCT-3'; GAPDH forward Primer: 5'-TGTGGGCATCAATG-GATTG-3'; GAPDH reverse Primer: 5'-ACACCATG-TATTCCGGGTCAAT-3'。mRNA 水平分别归一化为内部对照(GAPDH)。相对表达水平使用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 方法计算。

1.4 Western Blot 法 用冰冷的磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤细胞, 在裂解缓冲液中裂解, 补充磷酸酶抑制剂混合物(Pierce)和蛋白酶抑制剂 Cocktail (Roche)。通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳分离细胞裂解物并转膜。用 5% 脱脂牛奶封闭膜, 随后一抗 4 ℃下孵育过夜, 在室温黑暗中二抗孵育 1 h, ECL 发光液显影。

1.5 细胞增殖情况检测 采用细胞计数试剂盒(CCK-8)测定, 将 BGC823 细胞以 3000 个细胞/孔接种到 96 孔板中, 用 100 μl 10% FBS DMEM。根据 CCK-8 试剂盒的使用说明书, 在 100 μl 完全培养基中稀释的 10 μl CCK-8 溶液, 在不同时间点(0、24、48 h)替换每组原始培养基。将细胞在 37 ℃的黑暗环境中孵育 2 h 后, 在 450 nm 波长的吸光度 A 值来检测细胞增殖情况。结果以增殖率(A 测得/A0h control×100%)来表述。

1.6 MDA 和 GSH 水平测定 收集细胞并在冷的 PBS 中洗涤, 使用 1% Triton 透化细胞膜, 4 ℃下以 13 000 g 离心 10 min, 弃去沉淀物, 得到上清液。根据相应检测试剂盒的说明书, 采用比色法评估细胞裂解物中 MDA 和 GSH 水平。

1.7 ROS 水平测定 收集细胞并在冷的 PBS 中洗涤, 使用 1% Triton 透化细胞膜, 4 ℃下以 13 000 g 离心 10 min, 弃去沉淀物, 得到上清液。按照 1:1000 用无血清培养液稀释 DCFH-DA, 使终浓度为 10 μmol/L。加入稀释好的 DCFH-DA, 并孵育 30 min。再用缓冲

液漂洗细胞 2 次,去除残留荧光实际,使用分光光度检测细胞内荧光强度。

1.8 铁含量测定 细胞内亚铁( $\text{Fe}^{2+}$ )水平是使用铁测定试剂盒测定的。收集细胞并在冷的 PBS 中洗涤。将样品在冰上 5 倍体积的铁测定缓冲液中匀浆。收集上清液并在混合前向每个样品中加入铁还原剂,并孵育 30 min。然后将铁探针加入到每个样品中之前混合,并孵育 60 min。之后在比色酶标仪上测量分析。

1.9 统计学方法 采用 Graphpad prism 9.0 统计软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。所有实验均独立重复 3 次, $P<0.05$  为差异有统计学意义, $P<0.01$  为统计学意义显著, $P<0.001$  为统计学意义极显著。

2 结果

2.1 ALOX15 对 BGC823 细胞增殖的影响 CCK-8 结果显示,pcDNA3.1-ALOX15 组 24、48 h 细胞增殖率低于 pcDNA3.1 组、Control 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而转染 si-ALOX15 后,si-ALOX15 组 BGC823 细胞 24、48 h 细胞增殖率高于 si-NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 ALOX15 对 BGC823 细胞中 ROS、MDA、GSH 水平的影响 在 BGC823 细胞转染 pcDNA3.1-

ALOX15 后,pcDNA3.1-ALOX15 组细胞中 ROS 及 MDA 水平高于 pcDNA3.1 组、Control 组,GSH 水平低于 pcDNA3.1 组、Control 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );si-ALOX15 组细胞中 ROS 及 MDA 水平低于 si-NC 组,GSH 水平高于 si-NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 ALOX15 对 BGC823 细胞中  $\text{Fe}^{2+}$  水平的影响 pcDNA3.1-ALOX15 组细胞中  $\text{Fe}^{2+}$  水平高于 pcDNA3.1 组、Control 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );si-ALOX15 组 BGC823 细胞中  $\text{Fe}^{2+}$  水平低于 si-NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 ALOX15 对 BGC823 细胞铁死亡关键蛋白 GPX4 表达水平的影响 pcDNA3.1-ALOX15 组 BGC823 细胞中 GPX4 表达水平低于 pcDNA3.1 组、Control 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );si-ALOX15 组 BGC823 细胞中 GPX4 表达水平高于 si-NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

2.5 转染 pcDNA3.1-ALOX15 或 si-ALOX15 的 BGC823 细胞中 ALOX15 mRNA 及蛋白水平 pcDNA3.1-ALOX15 组 BGC823 细胞中 ALOX15 mRNA 及蛋白水平高于 pcDNA3.1 组、Control 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );si-ALOX15 组 BGC823 细胞中 ALOX15 mRNA 及蛋白水平低于 si-NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 1 ALOX15 对 BGC823 细胞增殖率的影响( $\bar{x}\pm s$ ,%)

组别	0 h	24 h	48 h
Control 组	100.00±14.24	231.25±40.54	349.84±42.11
pcDNA3.1 组	106.82±34.18	214.49±56.28	387.58±35.33
pcDNA3.1-ALOX15 组	98.63±14.73	157.19±9.12***	192.27±22.85***
si-NC 组	102.13±28.22	227.41±29.11	291.43±52.41
si-ALOX15 组	112.42±17.17	363.74±53.12##	573.43±67.19###

注:与 pcDNA3.1 组比较,\*\*\* $P<0.001$ ;与 si-NC 组比较,## $P<0.01$ ,### $P<0.001$ 。

表 2 ALOX15 对 BGC823 细胞中 ROS、MDA、GSH 水平的影响( $\bar{x}\pm s$ )

组别	ROS(%)	MDA( $\mu\text{mol/ml}$ )	GSH( $\mu\text{mol/ml}$ )
Control 组	100.00±7.92	4.31±0.04	231.48±42.98
pcDNA3.1 组	105.06±21.31	4.25±0.53	243.52±58.19
pcDNA3.1-ALOX15 组	150.37±32.91*	11.57±1.39***	143.94±23.63*
si-NC 组	109.28±18.39	4.28±0.35	229.17±39.01
si-ALOX15 组	59.32±9.55##	2.12±0.31##	385.32±43.96##

注:与 pcDNA3.1 组比较,\* $P<0.05$ ,\*\*\* $P<0.001$ ;与 si-NC 组比较,## $P<0.01$ 。

表 3 ALOX15 对 BGC823 细胞中  $\text{Fe}^{2+}$  水平的影响  
( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/ml}$ )

组别	$\text{Fe}^{2+}$
Control 组	$4.78 \pm 0.49$
pcDNA3.1 组	$5.06 \pm 0.81$
pcDNA3.1-ALOX15 组	$10.98 \pm 1.75^{***}$
si-NC 组	$5.02 \pm 0.75$
si-ALOX15 组	$2.12 \pm 0.46^{##}$

注:与 pcDNA3.1 组比较,\*\*\* $P < 0.001$ ;与 si-NC 组比较,## $P < 0.01$ 。表 5 转染 pcDNA3.1-ALOX15 或 si-ALOX15 的 BGC823 细胞中 ALOX15 mRNA 及蛋白水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALOX15(mRNA)	ALOX15(蛋白)
Control 组	$1.00 \pm 0.13$	$1.00 \pm 0.02$
pcDNA3.1 组	$1.07 \pm 0.19$	$1.05 \pm 0.22$
pcDNA3.1-ALOX15 组	$2.13 \pm 0.39^{***}$	$1.84 \pm 0.25^{**}$
si-NC 组	$0.96 \pm 0.18$	$0.98 \pm 0.17$
si-ALOX15 组	$0.19 \pm 0.04^{##}$	$0.31 \pm 0.05^{##}$

注:与 pcDNA3.1 组比较,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;与 si-NC 组比较,## $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

铁死亡是非凋亡调节细胞死亡的一种新型形式,其特征在于脂质过氧化产物以细胞-铁依赖性方式积累<sup>[11]</sup>。大量研究表明<sup>[12-14]</sup>,激活铁死亡相关通路可有效预防肿瘤进展,并增强化疗、靶向治疗甚至免疫治疗的效果。ALOX15 是脂氧合酶蛋白家族的成员,作用于各种多不饱和脂肪酸底物,产生各种生物活性脂质介质,被认为是脂质过氧化产生的关键介质,可导致铁死亡<sup>[11]</sup>。研究表明<sup>[10,11,15]</sup>,ALOX15 介导铁死亡在小鼠蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤、缺血性心肌损伤、癌症等疾病中发挥了关键的作用。另有研究报道<sup>[16]</sup>,ALOX15 的缺失增加了胃癌细胞的血管生成和致瘤活性。本研究 CCK-8 实验结果显示,pcDNA3.1-ALOX15 组 24、48 h 细胞增殖率低于 pcDNA3.1 组。而转染 si-ALOX15 后,si-ALOX15 组 BGC823 细胞 24、48 h 细胞增殖率高于 si-NC 组,表明 ALOX15 可能在胃癌进展中发挥重要作用,但其对胃癌铁死亡的作用仍然不清楚。

铁死亡作为由脂质铁依赖性脂质过氧化引起的细胞死亡形式,GPX4 利用 GSH 将磷脂氢过氧化物转化为脂醇来预防铁死亡,其被认为是预防铁死亡的主要酶之一<sup>[17,18]</sup>。因此,抑制 GPX4 诱导铁死亡可以触发癌症细胞死亡。此外,在癌细胞中要发生铁

表 4 ALOX15 对 BGC823 细胞铁死亡关键蛋白 GPX4 表达水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	GPX4(蛋白)
Control 组	$1.00 \pm 0.12$
pcDNA3.1 组	$1.08 \pm 0.24$
pcDNA3.1-ALOX15 组	$0.48 \pm 0.08^*$
si-NC 组	$0.97 \pm 0.28$
si-ALOX15 组	$2.85 \pm 0.42^{###}$

注:与 pcDNA3.1 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 si-NC 组相比,### $P < 0.001$ 。

死亡需要两个中心事件:细胞内铁积累和脂质过氧化。当细胞内积累  $\text{Fe}^{2+}$  时会引发 Fenton 反应,导致 ROS 大量产生,进而引起脂质过氧化<sup>[19,20]</sup>。本研究中成功建立了转染过表达 ALOX15 和干扰 ALOX15 表达的 BGC823 细胞株,为了分析 ALOX15 对胃癌细胞铁死亡的影响,使用相关试剂盒检测了铁死亡相关指标,结果表明 pcDNA3.1-ALOX15 组细胞中 ROS 及 MDA 水平高于 pcDNA3.1 组,GSH 水低于 pcDNA3.1 组;si-ALOX15 组细胞中 ROS 及 MDA 水平低于 si-NC 组,GSH 水平高于 si-NC 组。Western Blot 进一步印证了过表达 ALOX15 抑制铁死亡关键蛋白 GPX4 的蛋白表达,干扰 ALOX15 促进 GPX4 的蛋白表达,说明 ALOX15 可以调节胃癌细胞铁死亡。

综上所述,ALOX15 能够明显促进胃癌细胞铁死亡,抑制其增殖,提示 ALOX15 在胃癌治疗中具有潜在的应用价值,可能是筛查和治疗胃癌的一个有效靶点。

### 参考文献:

- [1]Xia C,Dong X,Li H,et al.Cancer statistics in China and United States,2022: profiles,trends,and determinants [J].Chin Med J (Engl),2022,135(5):584-590.
- [2]Amaral EP,Costa DL,Namasivayam S,et al.A major role for ferroptosis in Mycobacterium tuberculosis-induced cell death and tissue necrosis[J].J Exp Med,2019,216(3):556-570.
- [3]Misjima E,Ito J,Wu Z,et al.A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor [J].Nature,2022,608(7924):778-783.
- [4]Tang X,Ding H,Liang M,et al.Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy[J].Thorac Cancer,2021,12(8):1219-1230.
- [5]Lee JY,Nam M,Son HY,et al.Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2020,117(51):32433-32442.

(下转第 88 页)

(上接第 72 页)

- [6] Shi H, Xiong L, Yan G, et al. Susceptibility of cervical cancer to dihydroartemisinin-induced ferritinophagy-dependent ferroptosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1156062.
- [7] Liu W, Chakraborty B, Safi R, et al. Dysregulated cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5103.
- [8] 孙琳琳, 郝明月, 盛明薇, 等. AMPK 在小檗碱减轻肾缺血再灌注小鼠肾纤维化中的作用: 与铁死亡的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(11): 1392–1396.
- [9] 李晨, 王鹏, 王亮, 等. 补肾活血颗粒对亚急性帕金森病模型小鼠脑黑质多巴胺神经元铁死亡的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(15): 1463–1469.
- [10] Lee J, You JH, Roh JL. Poly (rC)-binding protein 1 represses ferritinophagy-mediated ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Redox Biol*, 2022, 51: 102276.
- [11] Gao S, Zhou L, Lu J, et al. Cepharanthine Attenuates Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage in Mice via Inhibiting 15-Lipoxygenase-1-Mediated Microglia and Endothelial Cell Ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4295208.
- [12] Lang X, Green MD, Wang W, et al. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673–1685.
- [13] Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270–274.
- [14] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43.
- [15] Zhao J, Wu Y, Liang S, et al. Activation of SSAT1/ALOX15 Axis Aggravates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury via Triggering Neuronal Ferroptosis[J]. *Neuroscience*, 2022, 485: 78–90.
- [16] Prevete N, Liotti F, Illiano A, et al. Formyl peptide receptor 1 suppresses gastric cancer angiogenesis and growth by exploiting inflammation resolution pathways [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(4): e1293213.
- [17] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688–692.
- [18] Miao Y, Chen Y, Xue F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J]. *E-BioMedicine*, 2022, 76: 103847.
- [19] Park E, Chung SW. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822.
- [20] 王依蕾, 洪婷, 曾海荣, 等. 麦冬皂苷 B 促进细胞铁死亡抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖的机制[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(19): 1983–1989.

收稿日期: 2023-04-18; 修回日期: 2023-05-22

编辑/杜帆