

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.202503027



# 铁死亡在鼻咽癌发生发展及 治疗中的研究进展

王福财, 周智涵, 马丽浩

(华侨大学 医学院, 福建 泉州 362021)

**摘要:** 通过查阅近年的相关文献,综述铁死亡的概念、特征及其在鼻咽癌治疗中的研究进展。结果表明:铁死亡的发生机制复杂且在鼻咽癌治疗中发挥着关键作用;鼻咽癌患者的长期生存率虽然明显增加,但远处转移和放化疗耐药性仍然是鼻咽癌患者的治疗难点;铁死亡作为一种以活性氧和脂质过氧化物水平升高为特征的新型细胞死亡方式,有望成为鼻咽癌临床干预的一个新靶点。

**关键词:** 鼻咽癌; 铁死亡; 发生机制; 耐药性

**中图分类号:** R 739.6

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-5013(2025)04-0361-08

## Research Progress of Ferroptosis in Pathogenesis and Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma

WANG Fucui, ZHOU Zhihan, MA Lihao

(School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

**Abstract:** By reviewing the relevant literature in recent years, the concept, characteristics and research progress of ferroptosis in the treatment of nasopharyngeal carcinoma were reviewed. The results showed that the mechanism of ferroptosis was complex and it played a key role in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Although the long-term survival rate of nasopharyngeal carcinoma patients had significantly increased, distant metastasis and resistance to radiotherapy and chemotherapy remained the treatment difficulties for nasopharyngeal carcinoma patients. As a novel mode of cell death characterized by elevated levels of reactive oxygen species and lipid peroxides, ferroptosis was expected to become a new target for clinical intervention in nasopharyngeal carcinoma.

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma; ferroptosis; mechanism; antibiotics resistance

铁死亡(ferroptosis)是一种以铁依赖性脂质活性氧堆积为特征的细胞死亡,不同于细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬现象,是一种新型的死亡方式<sup>[1-2]</sup>。研究表明,铁死亡参与了包含鼻咽癌等多种肿瘤及疾病的发展,并在肿瘤放化疗耐药性形成中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>,尽管放化疗过程中癌细胞铁死亡的确切遗传背景尚不清楚,但研究铁死亡在药物对肿瘤的耐药性及新的治疗靶点的寻找方面具有重大意义。铁死亡与肿瘤免疫协同抗肿瘤作用的机制也是近年来研究的热点。

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种发生在鼻咽上皮细胞的头颈部恶性肿瘤,鼻咽癌发病包括遗传因素、环境因素、Epstein-Barr(EB)病毒感染等多种因素<sup>[4]</sup>,放化疗及手术治疗是其主要

**收稿日期:** 2025-03-12

**通信作者:** 王福财(1978—),男,副教授,博士,主要从事肿瘤的免疫发病机制的研究。E-mail: wfc@hqu.edu.cn。

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81860354);福建省泉州市高层次人才创新创业项目(2022C015R)

的治疗方法,但是因其容易转移和复发,以及在治疗过程中极易产生耐药性,易造成预后不良。如何避免耐药性和实现精准治疗是当下面临的主要问题,也是影响鼻咽癌疗效的重要因素。因此,本文论述了铁死亡的发生机制及其在鼻咽癌的发生发展和治疗应用中的研究进展,以便深入理解铁死亡与鼻咽癌之间的关系,为未来鼻咽癌治疗提供新的思路新的靶点。

1 铁死亡的发生机制

铁死亡的概念最早是由 Dixon 等<sup>[5]</sup>提出的,随后针对铁死亡的研究逐渐增多且逐步深入。不同于其他的细胞死亡方式,铁死亡的细胞在形态学方面有以下特点:线粒体体积减小,但线粒体膜密度增加;线粒体嵴减少或消失,但细胞核大小正常;染色质不浓缩,并且细胞膜是完整的,因此它具有完整的球形细胞的外观。在生物化学方面,活性氧(ROS)、脂质过氧化物和铁水平的升高是铁死亡最显著的特征<sup>[6]</sup>。在铁死亡的过程中,线粒体既是铁的储存中心,又是代谢中心,在铁死亡中起着至关重要的调节作用<sup>[7]</sup>。铁死亡是一种程序性细胞死亡,在发生机制和分子特性等方面不同于细胞凋亡、自噬、坏死和焦亡等其他细胞死亡方式<sup>[8]</sup>。

铁死亡作为一种独特的细胞死亡方式,其发生与否取决于执行系统和防御缓冲体系的对抗结果,其执行机制包括铁积累、芬顿反应及多不饱和脂肪酸磷脂(PUFA-PLs)的合成与过氧化等,防御机制主要是胱氨酸-谷氨酸反向转运蛋白( $X_c^-$  系统)/还原型谷胱甘肽(GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)系统<sup>[9]</sup>,其中, $X_c^-$  系统是细胞内重要的抗氧化体系,GSH 是膜脂修复酶 GPX4 的还原性辅因子。

1.1 铁代谢与不稳定铁池在铁死亡中的作用机制

铁代谢异常是铁死亡的一大因素。铁在人体内的含量非常丰富,但自由铁离子含量却极低,主要由胆汁或经粪便排出,尿液、出汗、皮肤细胞等代谢也排出少量铁。当细胞内铁过量且抗氧化能力下降时,血液循环中的  $Fe^{3+}$  与转铁蛋白结合并运输,通过转铁蛋白受体 1 进入细胞后被还原并释放到胞质的不稳定铁池(LIP)中,而多余的铁贮存在铁蛋白中。胞内 LIP 主要以  $Fe^{2+}$  的形式存在,由于  $Fe^{2+}$  的不稳定性和高反应活性,铁通过芬顿反应产生羟自由基,与细胞膜、质膜中的多不饱和脂肪酸反应,产生大量脂质活性氧,导致细胞死亡<sup>[10-11]</sup>。

1.2 脂质过氧化物积累与特定脂肪酸氧化在铁死亡中的作用机制

脂代谢异常是铁死亡的一大影响因素,脂质过氧化物的积累往往导致铁死亡的发生<sup>[11-12]</sup>。当细胞内脂质代谢异常从而造成脂质过氧化,细胞内会产生大量 ROS。铁死亡过程中多不饱和脂肪酸如花生四烯酸(AA)或肾上腺酸(AdA)是最容易发生氧化反应的脂质,且受 3 种合成酶调控<sup>[13]</sup>。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)将 AA 或 AdA 催化为花生四烯酰-辅酶 A 和肾上腺酰-辅酶 A;然后,溶血卵磷脂酰基转移酶 3(LPCAT3)将其酯化为磷脂酰乙醇胺(PE)形成 AA-PE 和 AdA-PE;最后,经脂肪氧合酶氧化为脂质过氧化物<sup>[14]</sup>,积累的脂质过氧化物分解并触发额外 ROS 的形成,进一步消耗生物大分子,降低细胞膜厚度,促进胶束形成,从而诱发细胞铁死亡。

1.3 抗氧化防御系统及其在调控铁死亡中的关键作用

当细胞经历铁死亡时,会激活多层面的抗氧化保护机制,这些机制共同构建了一个全面的抗氧化防御体系。此体系包含过氧化物还原酶家族、硫氧还蛋白等抗氧化蛋白,并涉及多种信号传导通路,其中,溶质转运家族 7A11(SLC7A11)/GSH/GPX4 途径的作用已被证实在铁死亡中起决定作用。 $X_c^-$  系统发挥关键作用,生理条件下, $X_c^-$  系统由 SLC7A11 和溶质载体家族 3 成员 2(SLC3A2)组成<sup>[14]</sup>,将胱氨酸运输至细胞内并被还原为半胱氨酸,用于合成细胞内主要的抗氧化剂 GSH。GSH 是 GPX4 的一个必要辅因子,可将还原型 GSH 转化为氧化型 GSH,同时还原脂质过氧化物,从而减轻氧化应激损伤。因此, $X_c^-$  系统和 GPX4 是铁死亡氨基酸代谢中的重要调控靶点<sup>[15]</sup>。GPX4 参与体内多种催化还原反应,保护细胞膜脂质抵抗氧化自由基的攻击,GPX4 有助于清除有毒的脂质氢过氧化物(LOOH),从而防止氧化应激引起的细胞损伤,并维持氧化还原稳态,是铁死亡过程中重要的负性调节因子。

除此之外,铁死亡抑制蛋白 1/辅酶 Q10/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(FSP1/CoQ10/NADPH)途径<sup>[16-17]</sup>和 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子红细胞相关因子 2/血红素氧合酶 1

(Keap1/Nrf2/HO-1)<sup>[18]</sup>等这些通路基本机制都是通过调控 GSH、CoQ10 等胞内还原力下调 ROS 含量,进而达到调控脂质过氧化和铁死亡的目的。

总结了铁死亡与其他细胞死亡方式的不同特征及其调节因子(表 1),有利于深入理解铁死亡的分子机制和其独特性。

表 1 铁死亡和其他细胞死亡方式的不同特征及其调节因子  
Tab.1 Different characteristics and regulatory factors of ferroptosis and other modes of cell death

死亡方式	形态特征	生物学特征	发生影响	调节因子
铁死亡	线粒体皱缩、外膜破碎	Fe <sup>2+</sup> 和 ROS 积累, 脂质过氧化积累	引发免疫反应	正向调节因子:NOX、p53、Ras、CARS 等; 负向调节因子:GPX4,SLC7A11 等
凋亡	核结构消失,形成凋亡小体	细胞色素释放 caspase	单个细胞不同步发生不引起炎症	—
自噬	形成自噬溶酶体核细胞内空泡	LC3-II/LC3-I 比例提高	单个细胞不同步发生维持组织稳态	—
焦亡	细胞膨大变形	释放促炎因子	引发炎症反应	—

## 2 铁死亡对鼻咽癌发生发展的影响

鼻咽癌是一种起源于鼻咽部的恶性上皮性肿瘤,流行于东南亚和北非地区<sup>[19]</sup>。单纯放疗或联合化疗是鼻咽癌的主要治疗方法,然而有大量患者因耐药性和肿瘤转移的发展而死亡。铁死亡与肿瘤免疫微环境中的抗肿瘤免疫细胞和促肿瘤免疫细胞密切相关<sup>[20]</sup>。最近的研究揭示了铁死亡在肿瘤转移中的关键作用,例如,淋巴组织保护肿瘤细胞免受铁死亡并促进黑色素瘤转移<sup>[21]</sup>。这些发现强调了铁死亡在肿瘤生长和转移中的重要性,确定新的抗癌策略和研发诱发铁死亡的新药将有助于改善肿瘤情况。

### 2.1 铁死亡与鼻咽癌耐药

鼻咽癌治疗过程中一个常见的问题是出现放化疗的耐药,在肿瘤细胞中,抗氧化防御途径的上调通过抑制铁死亡促进肿瘤细胞在氧化应激中存活并产生耐药性<sup>[8]</sup>。越来越多的证据揭示了病毒蛋白和 miRNA 的功能可能有助于 EB 病毒相关的癌症产生治疗耐药性<sup>[22]</sup>。N6-甲基腺嘌呤(m6A)已成为 RNA 最常见的修饰物,被认为是细胞内基因表达的主要调控因子<sup>[23]</sup>。脂肪质量和肥胖相关蛋白(FTO)是真核生物中被首次报道的 m6A 去甲基化酶,Huang 等<sup>[24]</sup>研究发现在鼻咽癌细胞中 FTO 高水平表达,其通过增强操作分类单元(OUT)域包含的泛素醛结合蛋白 1(OTUB1)基因(负调控泛素化来控制蛋白的稳定性和活性)的转录和蛋白水平,降低对铁死亡抑制剂 SLC7A11 的敏感度,并最终促进肿瘤发生,使鼻咽癌对放疗产生耐药性,进而降低对铁死亡的敏感度。Yuan 等<sup>[25]</sup>发现 EB 病毒感染的鼻咽癌细胞中蛋白 p62-Kelch 样 ECH 相关蛋白 1-核因子红细胞相关因子 2(p62-Keap1-NRF2)信号通路被激活,其中,GPX4 与转化生长因子-β 激活激酶 1-转化生长因子-β 激活激酶 1 结合蛋白 1/转化生长因子-β 激活激酶 1 结合蛋白 3(TAK1-TAB1/TAB3)复合物相互作用,调节 TAK1 激酶活性,进一步激活下游的丝裂原活化蛋白激酶-应激活化蛋白激酶(MAPK-JNK)和核因子 κB(NF-κB)通路,最终导致 GPX4 上调,从而有效地降低了鼻咽癌细胞的铁死亡对化放疗的敏感性。

### 2.2 铁死亡与鼻咽癌转移

鼻咽癌治疗过程中的另一大问题是远处转移。多数鼻咽癌患者在确诊时已经是晚期,并出现多器官的转移,因此在晚期癌症中找到与铁死亡相关的表达靶标是一项很有意义的研究,了解转移机制和确定可靠的治疗靶点对于改善预后和实现临床转化至关重要。CAPRIN 家族成员 2(CAPRIN2)是一种 RNA 结合蛋白(RBP),Qiu 等<sup>[26]</sup>发现在鼻咽癌远处转移(肺转移)的细胞中,CAPRIN2 上调,其铁死亡的敏感性较高,表明其促进了鼻咽癌细胞的存活、迁移和侵袭,并通过甲羟戊酸通路(MVA)中的关键酶 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)发挥作用,此酶是 CAPRIN2 的关键下游分子。M1 型和 M2 型的巨噬细胞在肿瘤的转移中起着重要的作用。Chen 等<sup>[27]</sup>发现富含 B 类 1 型清道夫受体(SCARB1)的细胞外囊泡通过上调 3-羟基邻氨基苯甲酸 3,4-二加氧酶(HAAO)水平促进 M1 型巨噬细胞铁死亡,以减少 M1 型巨噬细胞浸润,同时通过上调细胞色素 P450 家族 1 亚家族 B 成员 1(CYP1B1)水平来降低 M2 型巨噬细胞的吞噬作用,从而实现远处转移。这表明找到 M1 型巨噬细胞在鼻咽癌中

的抑制靶点或许可以避免早期癌症的远处转移。

3 铁死亡在鼻咽癌治疗中的应用

近年来,研究证实多种药物、活性化合物、基因靶点及相关纳米材料能够通过诱导铁死亡来抑制鼻咽癌的生长,增强癌组织对放疗和化疗的敏感度,并能有效防止鼻咽癌的远处转移及复发。这些发现突显了利用铁死亡机制对抗癌症的巨大潜力。铁死亡调控鼻咽癌机制,如表 2 所示。表 2 中:↑表示促进或激活;↓表示抑制或减弱;NA 表示文献中未说明。

表 2 铁死亡调控鼻咽癌机制  
Tab. 2 Mechanism of ferroptosis regulation in nasopharyngeal carcinoma

项目	药物/材料	作用途径	铁死亡	体内鼻咽癌进展	放化疗敏感性
基因位点	LARP1 ↓ <sup>[28]</sup>	GPX4 ↓	↑	↓	↑
	Erastin <sup>[29]</sup>	GPX4 ↓	↑	↓	↑
	伊曲康唑 <sup>[2]</sup>	Fe <sup>2+</sup> ↑	↑	↑	↑
	RSL3 <sup>[30]</sup>	X <sub>c</sub> <sup>-</sup> 系统 ↓	↑	↓	↑
活性化合物/药物	CD8 <sup>+</sup> T 细胞 <sup>[31]</sup>	X <sub>c</sub> <sup>-</sup> 系统 ↓	↑	↓	↑
	淋巴因子 MIF <sup>[32]</sup>	GPX4 ↑	↓	↑	NA
	细胞外囊泡 <sup>[33]</sup>	ITGB3 ↑	↑	↓	↑
	PRMT4 抗体 <sup>[34]</sup>	GPX4 ↑	↓	↑	↓
	淫羊藿素 <sup>[35]</sup>	GPX4 ↓	↑	↓	↑
天然药物	小檗碱 <sup>[36]</sup>	GPX4 ↓	↑	↓	NA
	葫芦素 B <sup>[37]</sup>	GPX4 ↓、Fe <sup>2+</sup> ↑	↑	↓	↑
纳米材料	针对 circADARB1 的纳米载体 <sup>[38]</sup>	Fe <sup>2+</sup> ↑	↑	↑	↑

3.1 铁死亡与化疗

化疗是恶性肿瘤的主要治疗方法,包括小檗碱、木犀草素及顺铂在内的多种抗癌剂在鼻咽癌治疗中发挥着重要作用<sup>[36,39]</sup>,但肿瘤耐药问题严重影响疗效。顺铂是临床上治疗鼻咽癌的常用化疗药物之一,但耐药性的产生严重影响着顺铂疗效<sup>[13]</sup>。有研究指出,癌症相关成纤维细胞(CAFs)通过分泌成纤维细胞生长因子 5(FGF5)和激活下游成纤维细胞生长因子受体 2/核因子红细胞相关因子 2(FGFR2/Nrf2)信号传导抑制铁死亡,从而降低鼻咽癌的顺铂敏感性<sup>[40]</sup>。顺铂的耐药机制主要是肿瘤细胞 DNA 损伤自我修复能力,增加药物摄取减少,在药物到达细胞内靶点之前被主动泵出,药物被内源性硫醇分子灭活等,而铁死亡被证明在顺铂耐药过程中的敏感度下降。

从基因层面来看,La 相关蛋白 1(LARP1)是一种新型的肿瘤相关基因,焦泉慧<sup>[28]</sup>的研究发现,LARP1 通过调节铁死亡途径影响鼻咽癌细胞对顺铂的化疗敏感性,鼻咽癌细胞中 LARP1 高表达,而敲低 LARP1 可以增强顺铂对鼻咽癌细胞增殖能力的抑制作用,同时也可以增强顺铂对鼻咽癌细胞凋亡的促进作用,从而说明了 LARP1 表达水平与鼻咽癌细胞对顺铂化疗敏感性相关,为鼻咽癌增加对顺铂化疗的作用找到了新的靶点。从蛋白层面来看,EB 病毒潜伏蛋白和 miRNAs 参与了鼻咽癌化疗耐药性的形成。有研究发现,删除 EBNA1 从而减少了 EB 病毒 DNA 的丰度,使鼻咽癌细胞对顺铂和 5-氟尿嘧啶更加敏感<sup>[41]</sup>,可以增加其对化疗的敏感度。

铁死亡激活剂与化疗药物联合使用也能对鼻咽癌治疗起到一定作用。已有大量研究证明,铁死亡诱导剂 RSL3 等<sup>[30]</sup>铁死亡激活剂可通过抑制 X<sub>c</sub><sup>-</sup> 系统活性,促进 ROS 生成及铁累积等途径诱导铁死亡,进而逆转鼻咽癌等肿瘤化疗药物耐药。有研究究表明,铁死亡激活剂 Erastin 联合顺铂能通过降低 GPX4 表达诱导顺铂耐药的鼻咽癌细胞发生铁死亡,从而增强鼻咽癌细胞株敏感性,说明了铁死亡激动剂是治疗鼻咽癌化疗耐药的一种有前途的策略<sup>[29]</sup>。

3.2 铁死亡与放疗

放疗是临床上治疗鼻咽癌的另一主流方法,它不仅可以通过损伤 DNA 直接损伤肿瘤组织,还可以通过引发强烈的铁死亡造成细胞死亡。铁死亡在放疗诱导的细胞死亡和肿瘤抑制中发挥重要作用,并

介导放疗与免疫治疗的协同作用,因此,寻找放疗增敏靶点意义重大。Xu 等<sup>[2]</sup>发现,伊曲康唑通过增加溶酶体内铁含量诱导鼻咽癌细胞发生铁死亡,从而降低鼻咽癌球体细胞的干性,并在一定程度上逆转放疗抗性。有研究表明,在鼻咽癌细胞中,淫羊藿素与放射联合治疗,可能会通过增加细胞周期阻滞及增强细胞活性氧促使细胞发生铁死亡来发挥放疗增敏的作用<sup>[35,42]</sup>。此外,谷胱甘肽 S-转移酶 mu3 (GSTM3)在促进铁死亡中也发挥着重要作用,GSTM3 通过稳定泛素特异性肽酶 14(USP14)抑制脂肪酸合酶(FASN)的泛素化和降解,而且可以与 GPX4 相互作用并抑制 GPX4 表达,从而促进放疗诱导的铁死亡并增强鼻咽癌的放疗敏感性<sup>[43]</sup>。

### 3.3 铁死亡与免疫治疗

免疫疗法以免疫检查点抑制剂(如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CATL-4)、程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1(PD1/PD-L1))为靶点和细胞治疗等为主,从而提高抗肿瘤免疫效率,近些年在临床上取得了巨大进展。有研究显示,肿瘤铁死亡和肿瘤免疫微环境之间存在合作关系<sup>[44]</sup>。Wang 等<sup>[31]</sup>发现 CD8<sup>+</sup>T 细胞通过抑制 X<sub>c</sub><sup>-</sup> 系统促进肿瘤铁死亡参与抗肿瘤活性,这表明 CD8<sup>+</sup>T 细胞治疗是一种潜在的治疗策略。除此之外,Zhou 等<sup>[45]</sup>将铁死亡相关基因 ATP 结合盒亚家族 C 成员 1(ABCC1)和谷氨酰胺酶 2(GLS2)用于风险模型构建,发现风险评分和瘤内肿瘤浸润淋巴细胞是与鼻咽癌患者预后相关的独立危险因素,表明铁死亡相关基因的特征预示着鼻咽癌的预后,为研究铁死亡相关基因在鼻咽癌免疫疗法中的作用提供了重要的实验依据。在鼻咽癌细胞免疫环境中,以巨噬细胞为主的免疫细胞起着重要的作用。Chen 等<sup>[32]</sup>发现一种淋巴因子巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)在鼻咽癌细胞中高表达,鼻咽癌细胞分泌的外泌体可被巨噬细胞吸收,从而抑制巨噬细胞的铁死亡,促进鼻咽癌的转移。表明淋巴因子 MIF 可能是一种降低转移率的潜在免疫治疗方法。

### 3.4 铁死亡与靶向治疗

铁死亡对鼻咽癌药物的研究,近些年来也取得了很大的进展,并发现了许多新的药物靶点。Li 等<sup>[33]</sup>研究发现,血小板来源的细胞外囊泡通过上调整合素  $\beta 3$  亚基(ITGB3),抑制铁死亡并促进鼻咽癌的远处转移,说明 ITGB3 可能是促进鼻咽癌细胞铁死亡的新靶点。Pu 等<sup>[34]</sup>的研究表明,精氨酸甲基转移酶(PRMT4)抗体可通过 Nrf2/GPX4 通路减少 Erastin 诱导的鼻咽癌顺铂耐药细胞铁死亡,表明抗 PRMT4 是一种潜在靶向治疗药物。

一些天然药物在鼻咽癌靶向铁死亡治疗中也取得了很大的进展。Wu 等<sup>[36]</sup>发现小檗碱通过 X<sub>c</sub><sup>-</sup> 系统/GSH/GPX4 轴介导的铁死亡抑制鼻咽癌转移。Bakar-Ates 等<sup>[37]</sup>研究发现,葫芦素 B 作为一种天然药物可以通过促进铁离子积累和靶向 GSH 耗竭下调 GPX4 的表达,从而诱导鼻咽癌细胞发生铁死亡,说明葫芦素 B 或许可以作为一种靶向药物治疗鼻咽癌。

### 3.5 铁死亡与纳米治疗

纳米材料因其独特的物理化学特性在提升药物溶解度、改善吸收效率及实现精准靶向等方面展现出显著的优势。将这种技术与铁死亡机制结合应用于癌症治疗,是一种创新的治疗方法,并具有广泛的应用前景。Wang 等<sup>[38]</sup>开发了一种创新的纳米载体系统,该材料由包裹在细胞膜中的半导体聚合物纳米颗粒组成,专门针对环状 RNA 腺苷酸脱氨酶 RNA 特异性 B1(ADARB1),这是一种在多种癌症中表达异常且与肿瘤发生发展密切相关的非编码 RNA 分子。该纳米载体设计用于特异性递送能够沉默或下调 ADARB1 表达的小干扰 RNA(siRNA),当这些基因调控分子被有效递送到肿瘤细胞内时,它们可以抑制 ADARB1 的功能,从而诱导铁死亡,此外该纳米载体还能增强鼻咽癌细胞对放疗治疗的敏感性,这是因为铁死亡过程增强了放射线对癌细胞的杀伤效果。这一发现为未来开发更加个性化和有效的癌症治疗方法奠定了基础,并突显了纳米医学在癌症治疗领域的广阔应用前景。

## 4 总结与展望

铁死亡作为一种新的细胞死亡方式,在相关的调控网络和功能方面的研究已经取得了很大进展,但在鼻咽癌治疗方面仍需要探究铁死亡特异性的分子标记物,从而有利于了解鼻咽癌与铁死亡的关系及靶向铁死亡途径靶点。介绍铁死亡的具体作用机制和特点,进而了解铁死亡在鼻咽癌中的具体通路和

调控因子等,从而探讨其治疗耐药性、放化疗敏感性和远处转移等方面的应用。

目前,因治疗耐药性导致鼻咽癌难以治愈是临床上面临的一大难题,而铁死亡作为一种新的细胞死亡形式,是一种很有前途的抗癌策略。由表 2 可知,大多数药物的作用机制仍是 GPX4、铁代谢等经典途径,虽然铁死亡的新信号转导通路不断涌现,但应用于药物开发和靶点发现的仍然不多。这提示研究人员在未来进行鼻咽癌药物或靶点研发时可以与新信号通路相结合,从而研发更多新型的药物。此外,通过诱导铁死亡治疗鼻咽癌及克服放化疗耐药性的研究取得了重要进展,特别是在药物靶点发现方面。其中,天然药物的研发突破尤为显著,这类药物具有副作用较小、毒性较低等特点。从上述 5 种治疗方式来看,靶向治疗和免疫治疗处于研究的前沿,同时也新发现了多个靶点通路和免疫治疗手段,如 CD8<sup>+</sup> T 细胞、Nrf2/GPX4 通路等,这些都可以在未来为精准化治疗鼻咽癌提供新的治疗方式。同时,纳米材料治疗也是未来的热点的方向,它不仅可以实现精确定位,还具有运载小分子药物且避免被体内环境破坏等优点。

然而,铁死亡对鼻咽癌靶向治疗的研究仍有待深入。例如,在临床应用方面,因患者个体差异所导致的铁死亡激活剂用量仍没有统一的标准,药物所带来的副作用和毒性仍有待进一步明确。此外,临床联合用药、不同药物之间的相互作用、包括可能的拮抗或协同效果,也尚未完全明确。这些均对制定有效的治疗方案构成了挑战。在细胞方面,由于正常细胞也会发生铁死亡,如何在进行铁死亡治疗肿瘤过程中不伤害正常细胞,从而更大程度地避免不良反应也是未来研究中需要进一步深入探索的问题。在通路方面,由于铁死亡涉及的通路交错复杂,这些通路之间的协同作用也有待阐明。但是,随着研究的不断深入,铁死亡作为一种以活性氧和脂质过氧化物水平升高为特征的新型死亡方式,有望成为鼻咽癌临床干预的一个新靶点。

参考文献:

[1] LEI Guang,ZHANG Yilei,HONG Ting,*et al.* Ferroptosis as a mechanism to mediate p53 function in tumor radio-sensitivity[J]. *Oncogene*,2021,40(20):3533-3547. DOI:10. 1038/s41388-021-01790-w.

[2] XU Ying,WANG Qian,LI Xiaozhen,*et al.* Itraconazole attenuates the stemness of nasopharyngeal carcinoma cells *via* triggering ferroptosis[J]. *Environmental Toxicology*,2021,36(2):257-266. DOI:10. 1002/tox. 23031.

[3] ZHANG Wenlu,WEN Wen,TAN Ran,*et al.* Ferroptosis: Potential therapeutic targets and prognostic predictions for acute myeloid leukemia (Review)[J]. *Oncology Letters*,2024,28(6):574. DOI:10. 3892/ol. 2024. 14707.

[4] ZHANG Yuna,CAO Yujie,LUO Lin,*et al.* The global, regional, and national burden of nasopharyngeal carcinoma and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990—2019[J]. *Acta Oto-Laryngologica*,2022,142(7/8):590-609. DOI:10. 1080/00016489. 2022. 2111711.

[5] DIXON S J,LEMBERG K M,LAMPRECHT M R,*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] SHI Chunlei,XIE Yongjie,LI Xueyang,*et al.* Identification of ferroptosis-related genes signature predicting the efficiency of invasion and metastasis ability in colon adenocarcinoma[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021,9:815104. DOI:10. 3389/fcell. 2021. 815104.

[7] 张展瑞,刘红雨,陈军. 线粒体在铁死亡中的作用及其与肿瘤的关系[J]. *中国肺癌杂志*,2024,27(10):785-791. DOI:10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2024. 102. 34.

[8] 王新峰,姚宇欣,王攀. 铁死亡相关机制及其在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*,2023,45(4):647-654. DOI:10. 3881/j. issn. 1000-503X. 15379.

[9] LI Fengjiao,LONG Huizhi,ZHOU Ziwei,*et al.* System X<sub>c</sub><sup>-</sup>/GSH/GPX4 axis: An important antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy[J]. *Frontiers in Pharmacology*,2022,13:910292. DOI:10. 3389/fphar. 2022. 910292.

[10] LIANG K A,CHIH H Y,LIU I J,*et al.* Tumor-targeted delivery of hyaluronic acid/polydopamine-coated Fe<sup>2+</sup>-doped nano-scaled metal-organic frameworks with doxorubicin payload for glutathione depletion-amplified chemodynamic-chemo cancer therapy[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*,2025,677:400-415. DOI:10. 1016/j. jcis. 2024. 07. 241.

[11] PUNZIANO C,TROMBETTI S,CESARO E,*et al.* Antioxidant systems as modulators of ferroptosis: Focus on

- transcription factors[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(3):298. DOI:10.3390/antiox13030298.
- [12] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. *Trends in Cell Biology*, 2023, 33(12):1077-1087. DOI:10.1016/j.tcb.2023.05.003.
- [13] LIANG Deguang, MINIKES A M, JIANG Xuejun. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(12):2215-2227. DOI:10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- [14] KOPPULA P, ZHUANG Li, GAN Boyi. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein & Cell*, 2021, 12(8):599-620. DOI:10.1007/s13238-020-00789-5.
- [15] WANG Kun, SHI Xu, LIN Hongjin, *et al.* Selenium deficiency exacerbates ROS/ER stress mediated pyroptosis and ferroptosis induced by bisphenol A in chickens thymus[J]. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 2025, 148:13-26. DOI:10.1016/j.jes.2024.01.002.
- [16] GUO Jun, CHEN Long, MA Min. Ginsenoside Rg1 suppresses ferroptosis of renal tubular epithelial cells in sepsis-induced acute kidney injury *via* the FSP1-CoQ(10)-NAD(P)H pathway[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2024, 31(15):2119-2132. DOI:10.2174/0929867330666230607125054.
- [17] NISHIZAWA H, YAMANAKA M, IGARASHI K. Ferroptosis: Regulation by competition between NRF2 and BACH1 and propagation of the death signal[J]. *FEBS Journal*, 2023, 290(7):1688-1704. DOI:10.1111/febs.16382.
- [18] NIU Xiaolong, SUN Wei, TANG Xiaohang, *et al.* Bufalin alleviates inflammatory response and oxidative stress in experimental severe acute pancreatitis through activating Keap1-Nrf2/HO-1 and inhibiting NF- $\kappa$ B pathways[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 142:113113. DOI:10.1016/j.intimp.2024.113113.
- [19] TANG Linglong, CHEN Yupei, CHEN Chuanben, *et al.* The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Communications (Lond)*, 2021, 41(11):1195-1227. DOI:10.1002/cac2.12218.
- [20] 陶倩, 刘念, 陈静, 等. 铁死亡与肿瘤免疫[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2024, 49(8):1309-1315. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240389.
- [21] UBELLACKER J M, TASDOGAN A, RAMESH V, *et al.* Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis[J]. *Nature*, 2020, 585(7823):113-118. DOI:10.1038/s41586-020-2623-z.
- [22] ZUO Yingbing, ZHANG Yinfeng, ZHANG Rui, *et al.* Ferroptosis in cancer progression: Role of noncoding RNAs[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(5):1829-1843. DOI:10.7150/ijbs.66917.
- [23] LI Lijie, ZENG Jie, HE Sili, *et al.* METTL14 decreases FTH1 mRNA stability *via* m6A methylation to promote sorafenib-induced ferroptosis of cervical cancer[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2024, 25(1):2349429. DOI:10.1080/15384047.2024.2349429.
- [24] HUANG Weimei, LI Zhixun, WU Yinghui, *et al.* m6A demethylase FTO renders radioresistance of nasopharyngeal carcinoma *via* promoting OTUB1-mediated anti-ferroptosis[J]. *Translational Oncology*, 2023, 27:101576. DOI:10.1016/j.tranon.2022.101576.
- [25] YUAN Li, LI Shibing, CHEN Qiuyuan, *et al.* EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2022, 29(8):1513-1527. DOI:10.1038/s41418-022-00939-8.
- [26] QIU Lin, ZHOU Rui, ZHOU Ling, *et al.* CAPRIN2 upregulation by LINC00941 promotes nasopharyngeal carcinoma ferroptosis resistance and metastatic colonization through HMGCR[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12:931749. DOI:10.3389/fonc.2022.931749.
- [27] CHEN Wenhui, BAO Lili, REN Qianqian, *et al.* SCARB1 in extracellular vesicles promotes NPC metastasis by co-regulating M1 and M2 macrophage function[J]. *Cell Death Discovery*, 2023, 9(1):323. DOI:10.1038/s41420-023-01621-9.
- [28] 焦泉慧. LARP1 通过调控铁死亡介导鼻咽癌细胞中顺铂的化疗敏感性[D]. 南昌:江西中医药大学, 2023.
- [29] ZHONG Xing, ZHANG Weiwei, ZHANG Weiming, *et al.* FASN contributes to ADM resistance of diffuse large B-cell lymphoma by inhibiting ferroptosis *via* nf- $\kappa$ B/STAT3/GPX4 axis[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2024, 25(1):2403197. DOI:10.1080/15384047.2024.2403197.
- [30] DIKE P E, HWANG B J, CAMPBELL T, *et al.* HMGA2 regulates GPX4 expression and ferroptosis in prostate cancer cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2024, 736:150859. DOI:10.1016/j.bbrc.

2024. 150859.

[31] WANG Weimin, GREEN M, CHOI J E, *et al.* CD8<sup>+</sup> T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274. DOI: 10. 1038/s41586-019-1170-y.

[32] CHEN Wenhui, ZUO Fan, ZHANG Kaiwen, *et al.* Exosomal MIF derived from nasopharyngeal carcinoma promotes metastasis by repressing ferroptosis of macrophages[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 791187. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 791187.

[33] LI Fei, XU Ting, CHEN Peiling, *et al.* Platelet-derived extracellular vesicles inhibit ferroptosis and promote distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma by upregulating ITGB3[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(15): 5858-5872. DOI: 10. 7150/ijbs. 76162.

[34] PU Xiaoping, WU Hong, LIU Xiaoyan, *et al.* PRMT4 reduced erastin-induced ferroptosis in nasopharyngeal carcinoma cisplatin-resistant cells by Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 2025, 44(1): 57-71. DOI: 10. 1615/JEnvironPatholToxicolOncol. 2024053754.

[35] XIAO Juan, LUO Chenggen, LI Anmao, *et al.* Icaritin inhibits chondrocyte ferroptosis and alleviates osteoarthritis by enhancing the SLC7A11/GPX4 signaling[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 133: 112010. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2024. 112010.

[36] WU Yao, JIA Qunying, TANG Qi, *et al.* Berberine-mediated ferroptosis through system X<sub>c</sub><sup>-</sup>/GSH/GPX4 axis inhibits metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Cancer*, 2024, 15(3): 685-698. DOI: 10. 7150/jca. 90574.

[37] BAKAR-ATES F, OZKAN E. Cucurbitacin B and erastin co-treatment synergistically induced ferroptosis in breast cancer cells *via* altered iron-regulating proteins and lipid peroxidation[J]. *Toxicology in Vitro*, 2024, 94: 105732. DOI: 10. 1016/j. tiv. 2023. 105732.

[38] WANG Dan, TANG Le, CHEN Mingjian, *et al.* Nanocarriers targeting circular RNA ADARB1 boost radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma through synergically promoting ferroptosis[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(45): 31055-31075. DOI: 10. 1021/acsnano. 4c07676.

[39] WU Zhiyi, QU Qingsong. Mechanism of luteolin induces ferroptosis in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Journal of Toxicological Sciences*, 2024, 49(9): 399-408. DOI: 10. 2131/jts. 49. 399.

[40] LIU Feng, TANG Ling, LIU Huai, *et al.* Cancer-associated fibroblasts secrete FGF5 to inhibit ferroptosis to decrease cisplatin sensitivity in nasopharyngeal carcinoma through binding to FGFR2[J]. *Cell Death & Disease*, 2024, 15(4): 279. DOI: 10. 1038/s41419-024-06671-0.

[41] ZHANG Xinyu, CHEN Yanhong, WANG Shuhui, *et al.* TianTan vaccinia virus-based EBV vaccines targeting both latent and lytic antigens elicits potent immunity against lethal EBV challenge in humanized mice[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2024, 13(1): 2412640. DOI: 10. 1080/22221751. 2024. 2412640.

[42] 胡桐, 勾文峰, 任中昊, 等. 淫羊藿素通过调控铁死亡增加鼻咽癌细胞的放射敏感性[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(10): 1665-1673. DOI: 10. 12122/j. issn. 1673-4254. 2023. 10. 03.

[43] CHEN Yuting, FENG Yuanyuan, LIN Yanling, *et al.* GSTM3 enhances radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma by promoting radiation-induced ferroptosis through USP14/FASN axis and GPX4[J]. *British Journal of Cancer*, 2024, 130(5): 755-768. DOI: 10. 1038/s41416-024-02574-1.

[44] CUI Kaisa, WANG Kang, HUANG Zhaohui. Ferroptosis and the tumor microenvironment[J]. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 2024, 43(1): 315. DOI: 10. 1186/s13046-024-03235-0.

[45] ZHOU Ji, GUO Tianyao, ZHOU Lin, *et al.* The ferroptosis signature predicts the prognosis and immune microenvironment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 1861. DOI: 10. 1038/s41598-023-28897-2.

(责任编辑: 黄晓楠      英文审校: 刘源岗)