

## 甘草水提物联合 Erastin 对二肽基肽酶 4 诱导结直肠癌细胞铁死亡的作用

陈吉<sup>1</sup>, 姚欢欢<sup>1</sup>, 尚韬<sup>2</sup>

(1 湖州市第三人民医院药剂科, 湖州 313000; 2 浙江中医药大学附属第一医院/浙江省中医院肛肠科, 杭州 310020)

**[摘要]** **目的:** 探究甘草水提物(licorice extracts, LE)联合铁死亡诱导剂 Erastin 能否通过二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 诱导人结直肠腺癌上皮细胞(DLD-1)发生铁死亡。**方法:** 将 DLD-1 细胞随机分为 Control 组、L-LE 组(50  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE)、H-LE 组(100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE)、H-LE + Erastin 组(100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE + 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  Erastin)、H-LE + Erastin + Sita (DPP4 抑制剂) 组(100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE + 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  Erastin + 31.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  Sita), 药物干预 24 h。行细胞克隆实验和 EDU-594 细胞增殖实验测定细胞克隆及增殖情况, ELISA 检测细胞  $\text{Fe}^{2+}$  含量及 DPP4 活性变化, 流式细胞术检测细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量, Western blotting 检测细胞中溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、花生四烯酸脂加氢酶 3(arachidonate lipoxygenase 3, ALOXE3)蛋白的表达情况。**结果:** 相较于 Control 组, L-LE, H-LE 及 H-LE + Erastin 处理组细胞的克隆数下降, ROS 含量增加( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); H-LE 和 H-LE + Erastin 处理组细胞的增殖能力降低,  $\text{Fe}^{2+}$  含量、DPP4 活性以及 ALOXE3 蛋白表达升高, SLC7A11 蛋白表达水平降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与 H-LE + Erastin 组相比, 加入 Sita 处理后, 细胞的克隆数量、增殖能力及 SLC7A11 蛋白表达显著增加, 而  $\text{Fe}^{2+}$  含量、DPP4 活性、ROS 生成量及 ALOXE3 蛋白表达水平显著降低( $P < 0.01$ )。**结论:** LE 联合 Erastin 可通过 DPP4 诱导结直肠癌(CRC)细胞发生铁死亡。

**[关键词]** 甘草水提物; Erastin; 二肽基肽酶 4; 结直肠癌细胞; 铁死亡

**[中图分类号]** R965.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0270-06

## Effect of liquorice extract combined with Erastin on dipeptidyl peptidase-4-induced iron death in colorectal cancer cells

CHEN Ji<sup>1</sup>, YAO Huan-huan<sup>1</sup>, SHANG Tao<sup>2</sup>

(1 Department of Pharmacy, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China; 2 Department of Anorectal, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310020, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate whether licorice extracts (LE) combined with iron death inducer Erastin can induce iron death of colorectal cancer cell DLD1 through dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). **Methods:** DLD1 cells were randomly divided into control group, L-LE group (50  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE), H-LE group (100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE), H-LE + Erastin group (100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE + 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  Erastin) and H-LE + Erastin + Sita (DPP4 inhibitor) group (100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE + 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  Erastin + 31.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  Sita), with drug interventions for 24 h.

**[基金项目]** 浙江省中医药科技计划项目(2021ZB095)

**[作者简介]** 陈吉,女,主管药师,主要从事临床药学、药物药效药理等药学研究。E-mail:chenjihzsds@163.com。

**[通讯作者]** 尚韬,男,医学硕士,主治医师,主要从事肛肠病学的临床诊治与基础研究。E-mail:shangtaomail@163.com。

Cell cloning assay and Edu-594 cell proliferation test were conducted to determine the cloning and proliferation abilities of the cells. ELISA assay was used to detect the  $Fe^{2+}$  content and DPP4 activity. Flow cytometry was used to detect reactive oxygen species(ROS) content. Western blotting was used to detect the expression of solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) and arachidonate lipoxygenase 3 (ALOXE3) proteins. **Results:** Compared with control group, the cell cloning number decreased while the ROS content increased in L-LE group, H-LE group and H-LE + Erastin group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); and the proliferation ability and  $Fe^{2+}$  content decreased, DPP4 activity and ALOXE3 protein expression increased, SLC7A11 protein expression decreased in H-LE and H-LE + Erastin groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with H-LE + Erastin group, the addition of Sita significantly increased cell cloning, proliferation and SLC7A11 protein expression, while significantly decreased  $Fe^{2+}$  content, DPP4 activity, ROS content and ALOXE3 protein expression ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** LE combined with Erastin can induce iron death of colorectal cancer (CRC) cell through DPP4.

[Key words] licorice water extract; Erastin; dipeptidyl peptidase-4; colorectal cancer cells; iron death

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)属于消化道常见恶性肿瘤,发病率高且早期不易被发现,给临床诊断和治疗带来了严重困难<sup>[1]</sup>。现今临床常用治疗CRC的方式为化疗,但化疗药物具有一定的不良反应,且机体易产生耐药性,因此寻找新型治疗手段具有重要意义。铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性的细胞死亡形式,主要表现为细胞内脂质过氧化物和活性氧簇过度积累<sup>[2]</sup>。Nie等<sup>[3]</sup>研究发现,铁死亡能够抑制肝癌、胰腺癌、乳腺癌及其他癌症中肿瘤细胞的增殖,因此诱导铁死亡可能成为治疗癌症的新思路。

甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)属于多年生草本植物,具有清热解毒、缓急止痛、补脾益气、抗肿瘤等功效<sup>[4]</sup>,药理学相关研究指出,甘草提取物成分能够将 $Fe^{3+}$ 还原 $Fe^{2+}$ ,具有较好的抗氧化作用和清除氧化自由基的能力<sup>[5]</sup>。基于此,本实验开展相关探究,探讨甘草水提物(liquorice extract, LE)联合Erastin能否通过二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)诱导CRC细胞株发生铁死亡,报道如下。

## 材料与方 法

### 1 实验材料

人结直肠腺癌上皮细胞(DLD-1)[赛百慷(上海)生物技术股份有限公司,目录号:iCell-h053];DMEM高糖培养基(Hyclone公司,批号:AE29431639);EDU-594细胞增殖检测试剂盒、活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号:101819200522, 121420210322);DDP4 ELISA试剂盒(Abcam公司,批号:ER3292061-3);

铁比色试剂盒(BioVision公司,批号:220913);溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)抗体、花生四烯酸脂加氢酶3(arachidonate lipoxygenase 3, ALOXE3)抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(美国Affinity抗体公司,批号:84a5792, 61g3206, 23m7021)。甘草粉末购自上海源叶公司(药品批号:S13J71H108256,规格:100g);Erastin购自上海源叶公司(药品批号:S29GK162830,规格:2mg,纯度 $\geq 98\%$ );DPP4抑制剂西他列汀(sitagliptin, Sita)购自上海源叶公司(药品批号:NO7N10W102142,规格:1g,纯度 $\geq 98\%$ )。

### 2 实验设备

AE2000型光学显微镜(德国Motic公司);Ts2-FC型倒置荧光显微镜(日本尼康公司);C6型流式细胞仪(美国BD公司);EPS300型电泳仪、VE180C型电泳槽、VE186型转膜仪(中国天能电池集团股份有限公司);610020-9Q型化学发光仪(上海勤翔科学仪器有限公司)。

### 3 实验方法

**3.1 LE的制备** 在500 mL烧杯中加入甘草粉末25g,之后加入4/5烧杯沸水,于磁力搅拌器上加热搅拌,15 min后过滤,取滤液,3 000  $r \cdot \text{min}^{-1}$ 离心20 min,取上清液再次过滤后 $-84^\circ\text{C}$ 冷冻贮藏备用。制备50和100  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的LE溶液。

**3.2 细胞培养** CRC细胞株DLD-1细胞培养于DMEM培养基中(含10%胎牛血清,1%非必需氨基酸,1%青霉素和链霉素),放置在 $37^\circ\text{C}$ 含5%  $\text{CO}_2$ 的培养箱中培养。期间观察细胞生长情况,2 d更换1

次培养基。

**3.3 实验细胞分组** DLD-1 细胞随机分为对照组 (control)、50  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE 组 (L-LE)、100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE 组 (H-LE)、H-LE + Erastin 组 (100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE + 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  Erastin)、H-LE + Erastin + Sita 组 (100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  LE + 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  Erastin + 31.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  Sita) 组, 药物处理 24 h。给药浓度和处理时间参考 Amritha CA 相关实验<sup>[6]</sup>。

**3.4 细胞克隆形成实验** 6 孔板中接种细胞, 每孔内约含 500 ~ 1 000 个细胞, 3 d 更换 1 次培养液并观察细胞形态和细胞克隆大小。待单个克隆中细胞数 > 50, 弃上清, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤, 加入多聚甲醛固定后结晶紫染色, 镜检观察细胞克隆形成情况。

**3.5 Edu-594 细胞增殖实验** 细胞接种至 12 孔板。2  $\mu\text{L}$  Edu 溶液加到 1 mL 培养基终混匀, 制备 Edu 工作液。500  $\mu\text{L}$  Edu 工作液加至孔板内, 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 4 h。95% 乙醇固定 15 min, PBS 清洗, 0.3% TritonX-100 通透细胞, PBS 再次清洗。每孔加入 0.5 mL Click 反应液, 混匀细胞, 室温避光孵育 30 min。清洗细胞, 1 mL 的 Hoechst 33342 溶液避光孵育细胞 2 min, PBS 清洗。封片, 荧光显微镜下观察呈现红色荧光的增殖细胞。

**3.6 细胞  $\text{Fe}^{2+}$  含量、DPP4 活性检测** 根据  $\text{Fe}^{2+}$  检测试剂盒及 DPP4 ELISA 试剂盒操作说明进行实验, 测定 DLD-1 细胞中  $\text{Fe}^{2+}$  含量变化及 DPP4 活性

变化情况。

**3.7 流式细胞术测定细胞 ROS 含量** 采用 ROS 试剂盒进行检测。无血清培养基稀释 DCFH-DA, 吸除各孔细胞多余培养基, 加入 DCFH-DA 溶液覆盖细胞, 37  $^{\circ}\text{C}$  细胞培养箱内孵育 20 min。无血清培养基清洗细胞, 流式细胞仪测定 DCFH-DA 荧光强度, 荧光强弱代表 ROS 含量。

**3.8 Western blott 检测细胞蛋白表达** 裂解细胞提取蛋白, 酶标仪测定 562 nm 处的波长以测定总蛋白浓度。聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离, 转膜, 脱脂奶粉进行封闭。加入 SLC7A11, ALOXE3 蛋白抗体孵育过夜, 清洗后进行二抗孵育, 化学发光仪拍照观察蛋白表达。

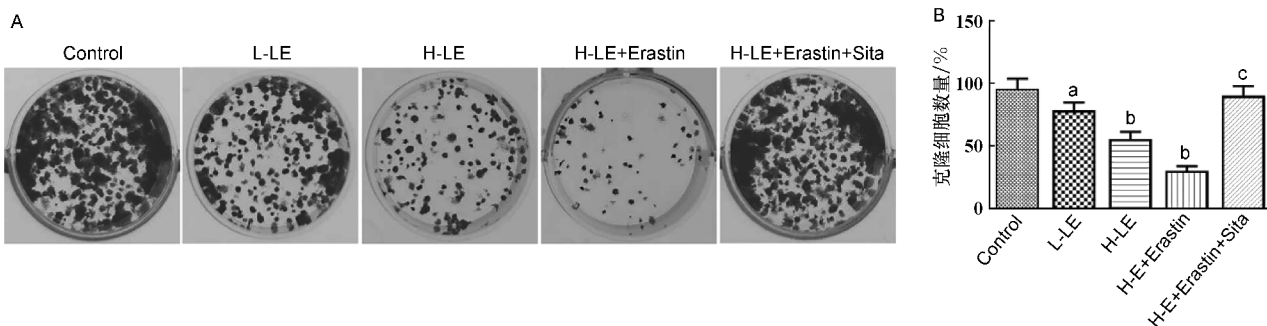
#### 4 统计学处理

采用 SPSS 统计软件进行数据分析, 所有数据以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。多组间相比采用单因素方差分析, 符合正态分布但方差不齐, 采用独立样本  $t$  检验; 若不符合正态分布, 则采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。

## 结 果

### 1 不同药物处理对 DLD-1 细胞克隆能力的影响

如图 1 所示, 与 Control 组相比, L-LE, H-LE, H-LE + Erastin 处理后, 细胞克隆数量显著降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与 H-LE + Erastin 相比, 加入 Sita 处理后, 细胞克隆数量显著增加 ( $P < 0.01$ )。



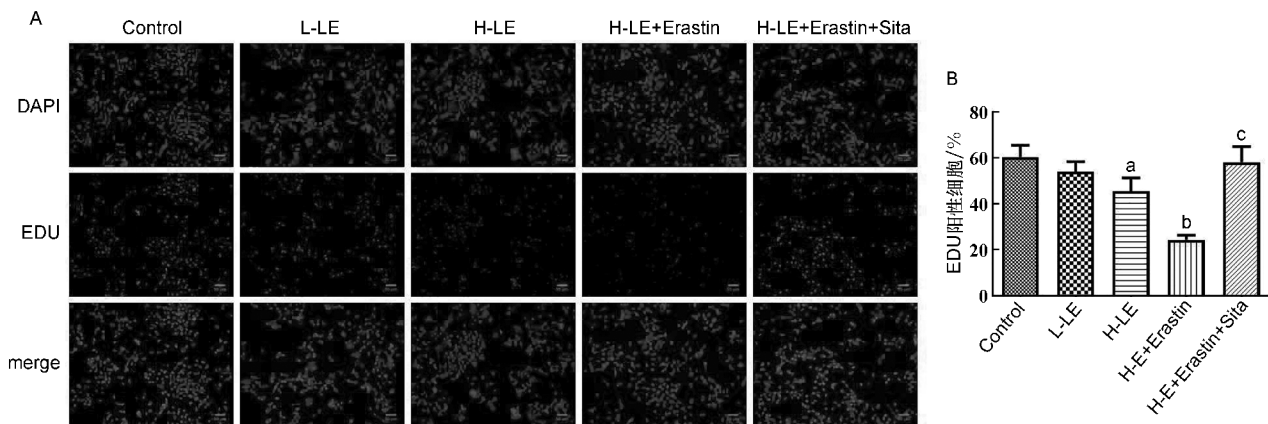
A: 细胞克隆实验; B: 细胞克隆比较; 与 Control 组比较, a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ ; 与 H-LE + Erastin 组比较, c:  $P < 0.01$

图 1 各组细胞克隆情况 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

### 2 不同药物处理对 DLD-1 细胞增殖的影响

如图 2 所示, 与 Control 组相比, H-LE 和 H-LE + Erastin 处理后, EDU 阳性细胞数量显著下降 ( $P <$

0.05,  $P < 0.01$ ), 提示细胞增殖得到抑制。与 H-LE + Erastin 相比, 加入 Sita 处理后, EDU 阳性细胞数量显著上升 ( $P < 0.01$ )。



A: Edu-594 细胞增殖实验; B: Edu 阳性细胞比较; 与 Control 组比较, a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ ; 与 H-LE + Erastin 组比较, c:  $P < 0.01$

图 2 各组细胞增殖情况(倍数:  $200 \times$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

### 3 不同药物处理对 DLD-1 细胞 $Fe^{2+}$ 含量及 DPP4 活性的影响

如表 1 所示,与 Control 组相比,H-LE 及 H-LE + Erastin 处理后,细胞的  $Fe^{2+}$  含量及 DPP4 活性显著升高( $P < 0.01$ )。与 H-LE + Erastin 相比,加入 Sita 处理后, $Fe^{2+}$  含量及 DPP4 活性显著降低( $P < 0.01$ )。

细胞 DCF 的荧光强度减弱( $P < 0.01$ ),表明细胞 ROS 生成量显著降低。

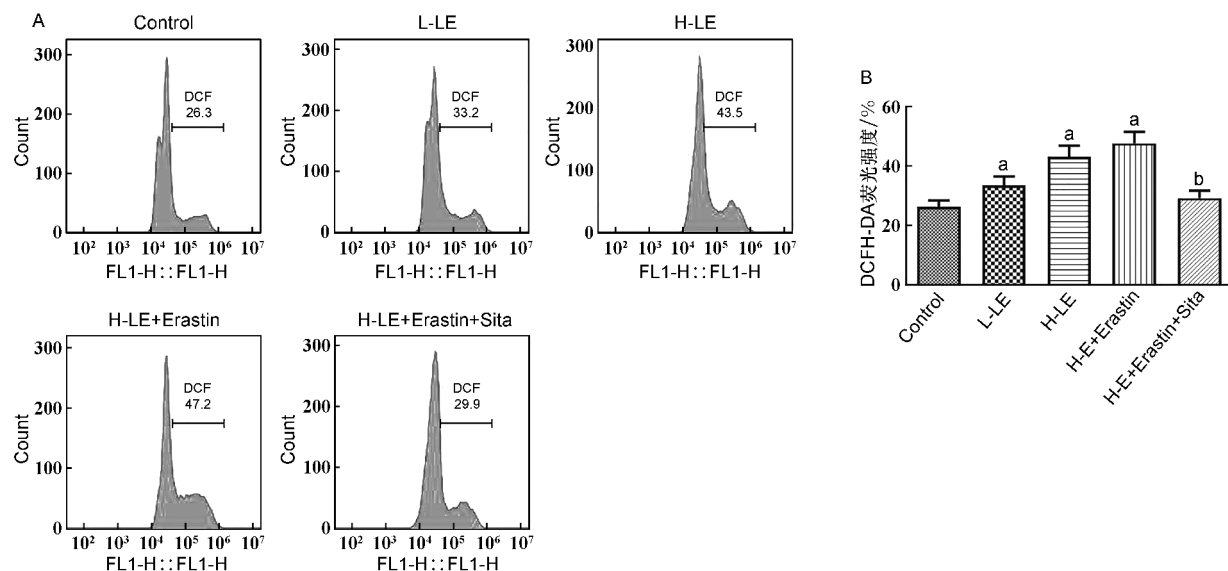
表 1 各组细胞中  $Fe^{2+}$  含量及 DPP4 活性变化

组别	$Fe^{2+}$ 相对水平	DPP4 活性/ $U \cdot L^{-1}$
Control	$1.00 \pm 0.10$	$25.29 \pm 2.29$
L-LE	$1.16 \pm 0.15$	$28.33 \pm 2.57$
H-LE	$2.73 \pm 0.30^a$	$43.07 \pm 4.17^a$
H-LE + Erastin	$3.68 \pm 0.34^a$	$61.31 \pm 5.63^a$
H-LE + Erastin + Sita	$1.13 \pm 0.13^b$	$26.05 \pm 3.00^b$

与 Control 组比较, a:  $P < 0.01$ ; 与 H-LE + Erastin 组比较, b:  $P < 0.01$

### 4 不同药物处理对 DLD-1 细胞中 ROS 含量的影响

如图 3 所示,与 Control 组相比,L-LE,H-LE 及 H-LE + Erastin 处理后,细胞中 DCF 的荧光强度增强( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),表明细胞 ROS 生成量显著升高。与 H-LE + Erastin 相比,加入 Sita 处理后,



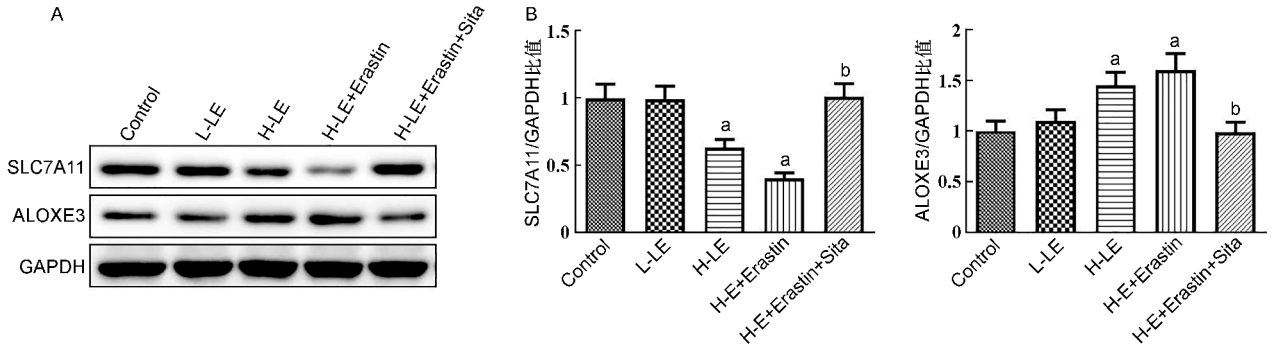
A: 流式细胞术; B: DCFH-DA 荧光强度比较; 与 Control 组比较, a:  $P < 0.01$ ; 与 H-LE + Erastin 组比较, b:  $P < 0.01$

图 3 各组细胞 ROS 含量( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

## 5 不同药物处理对 DLD-1 细胞 SLC7A11 和 ALOXE3 蛋白表达的影响

如图 4 所示,与 Control 组相比,H-LE 及 H-LE + Erastin 处理后,细胞中 SLC7A11 蛋白表达水平显著

降低 ( $P < 0.01$ ), ALOXE3 蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.01$ );而与 H-LE + Erastin 相比,加入 Sita 处理后,细胞中 SLC7A11 蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), ALOXE3 蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。



A: SLC7A11 和 ALOXE3 蛋白检测; B: 蛋白表达比较; 与 Control 组比较, a:  $P < 0.01$ ; 与 H-LE + Erastin 组比较, b:  $P < 0.01$

图 4 各组细胞蛋白表达情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

## 讨 论

Erastin 属于经典的铁死亡诱导剂,可以通过作用于胱氨酸谷氨酸反向转运体 (System Xc-) 阻止胱氨酸进入细胞,从而阻断细胞谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成,导致细胞的抗氧化能力减弱,诱导细胞发生铁死亡<sup>[2,7]</sup>。而 DPP4 是调控细胞铁死亡发生的重要分子,其与烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1 结合后,激活 DPP4 依赖途径的细胞膜和血浆 ROS 生成过程,导致细胞内脂质过氧化物大量积累和铁死亡<sup>[8]</sup>。Enomoto 等<sup>[9]</sup> 研究指出,甘草提取物能够促进肿瘤细胞凋亡,引发肿瘤细胞自噬并阻滞其细胞周期,从而起到延缓肿瘤生长及转移的作用。

本研究通过细胞克隆形成实验及 Edu 增殖实验检测了 LE 对 DLD-1 细胞克隆及增殖能力的影响,结果表明,LE 可抑制 DLD-1 细胞的克隆增殖,H-LE 联合 Erastin 对 DLD-1 细胞克隆增殖的抑制作用极为显著;而在加入 DPP4 抑制剂后,H-LE 联合 Erastin 对 DLD-1 细胞的克隆增殖抑制作用被逆转。本研究检测了不同处理方式下 DLD-1 细胞内 DPP4 的表达情况,结果显示 LE 或 H-LE 联合 Erastin 处理可增加 DLD-1 细胞内 DPP4 活性,故推测 LE 以及 H-LE 联合 Erastin 可通过 DPP4 发挥对 CRC 细胞增殖的抑制作用。

细胞铁死亡存在于多种疾病的病理生理过程中<sup>[10]</sup>,并可通过诱导铁死亡起到杀灭肿瘤细胞的作

用,铁死亡的主要生物学表现为细胞  $Fe^{2+}$  水平的提高、细胞 GSH 合成减少以及脂质 ROS 的增加<sup>[11-12]</sup>。本研究发现,LE 单独或联合 Erastin 可增加 DLD-1 细胞的  $Fe^{2+}$  含量和 ROS 生成,符合上述所说的细胞铁死亡生物学表现,表明 LE 或 LE 联合 Erastin 可引起 CRC 细胞铁死亡;而在加入 DPP4 抑制剂后,H-LE 联合 Erastin 处理下的 DLD-1 细胞中  $Fe^{2+}$  水平降低,ROS 生成减少,提示抑制 DPP4 表达可逆转 H-LE 联合 Erastin 对 CRC 细胞的促铁死亡作用。

SLC7A11 是机体抗氧化体系转运酶的重要组成,正常情况下参与细胞 GSH 合成,清除体内过多的 ROS,保护细胞免受氧化应激和噬铁性死亡。但对于肿瘤细胞而言,SLC7A11 表达降低可导致 GSH 合成受阻,促进细胞铁死亡的发生<sup>[13]</sup>,因此 SLC7A11 可被认为是肿瘤细胞铁死亡负调控蛋白。当抑癌基因 p53 抑制 SLC7A11 转录表达后,肿瘤细胞铁死亡发生增加<sup>[14]</sup>。ALOXE3 可介导细胞内脂质过氧化产物聚集,增强肿瘤细胞铁死亡的敏感性<sup>[15]</sup>,故 ALOXE3 可被认为是促铁死亡蛋白。本研究检测了不同处理方式对 DLD-1 细胞中铁死亡蛋白相关蛋白表达的影响,结果显示单独 H-LE 或 H-LE 联合 Erastin 处理可显著促进细胞 ALOXE3 蛋白表达,抑制 SLC7A11 蛋白表达,而在加入 DPP4 抑制剂后,H-LE 联合 Erastin 对 ALOXE3 以及 SLC7A11 蛋白表达的作用被逆转,提示 H-LE 联合 Erastin 通过 DPP4 调节铁死亡相关蛋白促进 CRC 细胞发生铁死亡。

综上所述,本文研究结果显示,LE 联合 Erastin 具有较好的诱导 CRC 细胞铁死亡的作用,其作用可能是通过介导 DPP4 调控铁死亡相关蛋白实现,后续本课题组将开展深入研究对其作用机制进行详细探究。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 朱婷婷, 厉挺, 赵叶芳. 甘草素调控 circ-0006916/microRNA-513a-3p 对结直肠癌细胞 LoVo 生物行为的影响[J]. 中西医结合消化杂志, 2021, 29(11): 809-814.
- [2] 闵楚惟, 谷文光. Erastin 诱导细胞铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2022,30(1): 48-51.
- [3] NIE J, LIN B, ZHOU M, *et al.* Role of ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(12): 2329-2337.
- [4] YANG R, WANG LQ, LIU Y. Antitumor activities of widely-used Chinese herb-licorice[J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(4): 274-281.
- [5] 陈健敏, 黄玮玥, 叶雅玲, 等. 甘草提取物的功效及其作用机制研究[J]. 长江大学学报(自然科学版), 2019, 16(7): 109-115.
- [6] AMRITHA CA, KUMARAVELU P, CHELLATHAI DD. Evaluation of anti cancer effects of DPP-4 inhibitors in colon cancer-an *in vitro* study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(12): 14-16.
- [7] 张梅, 何旨意, 黄庆洋, 等. 铁死亡诱导剂 Erastin 促进紫草素诱导的结直肠癌细胞凋亡的作用[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(5): 692-698.
- [8] 张丽媛, 李芙蓉, 王超, 等. p53 对铁死亡的调节作用及潜在应用[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(12): 2299-2304.
- [9] ENOMOTO N, NAOI H, AONO Y, *et al.* Acute exacerbation of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Thor Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1753466620935774.
- [10] 刘素连, 叶冬宁, 丘爱兰, 等. 脂质过氧化诱导铁死亡参与动脉粥样硬化形成机制的研究进展[J]. 今日药学, 2021, 31(12): 954-960.
- [11] 梅胜兰, 夏中元, 孟庆涛, 等. 细胞铁死亡发生机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(21): 4207-4211, 4218.
- [12] 杨猛. 黄芩素对铁死亡参与氧化应激状态下黑素细胞保护作用的机制研究[D]. 山东中医药大学, 2021.
- [13] KOPPULA P, ZHANG Y, ZHUANG L, *et al.* Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 12.
- [14] 殷贤青, 刘容容. 铁死亡的发生机制及其在血液系统肿瘤中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 120-125.
- [15] QIN Y, PEI Z, FENG Z. Oncogenic activation of YAP signaling sensitizes ferroptosis of hepatocellular carcinoma via ALOXE3-mediated lipid peroxidation accumulation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 751593.

编辑:杨青/接受日期:2022-10-07