



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.11

文章编号: 2095-1264(2025)02-0229-08

谷胱甘肽过氧化物酶 4 调控结肠癌铁死亡的作用机制及其对预后的影响^{*}

肖丹¹, 向春红^{1*}, 伍磊², 舒采亮¹, 朱智余¹, 刘建新³, 杨子谊⁴, 龚建平¹, 杨娜¹

(¹怀化市第二人民医院, 湖南怀化, 418000; ²中南大学, 湖南长沙, 410000; ³湖南医药学院, 湖南怀化, 418000; ⁴南京中医药大学, 江苏南京, 210000)

摘要: 目的 基于生物信息技术探讨谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)调控结肠癌铁死亡的潜在作用机制及其对结肠癌预后的影响。**方法** 从TCGA、GEO数据库中获取结肠癌患者的临床数据和转录组数据,分析GPX4在结肠癌组织和正常组织中的差异表达情况。通过HPA数据库分析结肠癌组织和正常组织中GPX4免疫组化表达情况,并利用Kaplan-Meier生存曲线评估GPX4表达水平与生存率之间的关系。通过GO和KEGG富集分析探究GPX4相关基因的生物功能及信号通路。使用列线图、ROC曲线和校准曲线评估GPX4对结肠癌预后的预测价值。**结果** GPX4在多种癌症中表达上调,且GPX4高表达的结肠癌患者生存期更短。GO分析显示,GPX4相关基因主要参与“有毒物质反应”“细胞解毒”“细胞氧化剂解毒”“抗氧化活性”等生物学过程。KEGG富集分析表明,GPX4相关基因显著富集于“谷胱甘肽代谢”“铁死亡”“花生四烯酸代谢”“硒化合物代谢”“甲状腺激素合成”等通路。列线图模型结合GPX4表达及临床因素(如年龄)可有效预测结肠癌患者的1、3、5年生存率,校准曲线和时间依赖性ROC曲线验证了该模型的预测效能。**结论** GPX4在结肠癌中表达显著上调,且与患者不良预后相关。GPX4可能通过调控铁死亡相关通路影响结肠癌进展,有望作为结肠癌预后评估的潜在生物标志物。

关键词: 结肠癌; GPX4; 铁死亡; 预后

中图分类号: R735.3+5; **文献标识码:** A

The mechanisms of glutathione peroxidase 4 in regulating ferroptosis in colon cancer and its impact on prognosis^{*}

XIAO Dan¹, XIANG Chunhong^{1*}, WU Lei², SHU Cailiang¹, ZHU Zhiyu¹, LIU Jianxin³, YANG Ziyi⁴,

GONG Jianping¹, YANG Na¹

(¹The Second People's Hospital of Huaihua City, Huaihua, 418000, Hunan, China; ²Central South University, Changsha, 410013; ³Hunan University of Medicine, Huaihua, 418000, Hunan, China; ⁴Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210000, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To explore the potential mechanisms of glutathione peroxidase 4 (GPX4) in regulating ferroptosis in colon cancer and its impact on prognosis using bioinformatics techniques. **Methods** We collected the clinical data and transcriptome data of colon cancer patients from TCGA and GEO databases, analyzed the differential expression of GPX4 in colon cancer tissues and normal tissues, analyzed the immunohistochemistry results of GPX4 in colon cancer and normal tissues through HPA database, evaluated the relationship between GPX4 expression level and overall survival by KM survival curve, and determined the biological function of GPX4-related genes by GO and KEGG enrichment analysis. The predictive value of GPX4 in colon cancer was evaluated by nomogram, ROC curve and calibration curve. **Results** GPX4 ex-

^{*}基金项目:湖南省卫生健康委科研课题(D202302048685)。

作者简介:肖丹,女,硕士,药师,研究方向为药学(生物信息学)。

^{*}通信作者:向春红,女,主任药师,研究方向为临床药学。

pression is upregulated in a variety of cancers, and patients with high GPX4 expression in colon cancer have shorter survival time. The main biological functions of GPX4-related genes are related to “toxic substance response”, “cellular detoxification”, “cellular oxidant detoxification” and “antioxidant activity”, and GPX4-related genes are enriched in “glutathione metabolism”, “ferroptosis”, “arachidonic acid metabolism”, “selenocompound metabolism” and “thyroid hormone synthesis”. Evaluation using calibration curves and time-dependent ROC analysis demonstrated that the nomogram model incorporating GPX4 expression and age effectively predicted 1-, 3-, and 5-year survival rates in patients with colon cancer. **Conclusion** GPX4 is highly expressed in colon cancer and is closely related to the poor prognosis of patients. GPX4 may affect the progression of colon cancer through ferroptosis-related pathways, and can be used as a potential biomarker for the prognosis evaluation of colon cancer.

Keywords: Colon cancer; GPX4; Ferroptosis; Prognosis

0 前言

结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)是一种消化系统的恶性肿瘤,其发病率仅次于胃癌,且呈逐年上升趋势,是全球第三大常见的恶性肿瘤。据预测,到 2030 年,全球 COAD 新发病例将突破 220 万例,相关死亡病例将达到 110 万例,疾病负担较现有水平增加 60%^[1-2]。目前,COAD 的临床治疗仍以手术切除、化学疗法、放射疗法等传统治疗方式为主。但由于 COAD 发病机制复杂及肿瘤细胞易产生治疗耐受性等因素,传统治疗方式疗效受到严重限制^[3]。因此,深入探究 COAD 的发生发展机制及寻找新的预后标志物,已成为当前 COAD 治疗领域的重要任务。

铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性的调节性细胞死亡形式,参与多种生理过程及疾病(包括恶性肿瘤)的发生发展,具有独特的分子特征和可识别的生物学标志^[4]。与自噬和凋亡不同,铁死亡在超微结构上表现为线粒体嵴减少/断裂、活性氧异常蓄积及细胞膜脂质过氧化损伤等特征^[5]。从抗肿瘤机制看,铁死亡本质是通过诱导肿瘤细胞死亡来抑制肿瘤生长的生物学过程。其在肿瘤微环境中具有双向调节作用:一方面肿瘤细胞铁死亡可激活免疫细胞的抗肿瘤效应;另一方面免疫细胞自身发生铁死亡可能导致免疫功能抑制^[6]。因此,铁死亡在肿瘤的发生、进展及治疗、预后中具有重要的调控价值。

谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是一种特异性细胞内抗氧化酶,可直接清除细胞膜过氧化物,维持细胞内稳态^[7]。在铁死亡概念提出前,已有研究表明,GPX4 基因敲除可通过诱导神经元脂质过氧化,在原代培养的神经元和小鼠模型中触发凋亡诱导因子(apoptosis-inducing fac-

tor, AIF)介导的细胞死亡,这一机制与 12/15-脂氧合酶通路激活密切相关^[8]。GPX4 是大鼠肉瘤蛋白(Rat sarcoma, Ras)选择性致死小分子 3(Ras-selective lethal small molecule 3, RSL3)和 Ras/他汀致癌消除剂(eradicator of Ras- and statin-induced oncogenesis, Erastin)诱导铁死亡的关键调节因子,其中 RSL3 可直接抑制 GPX4 活性,而 Erastin 通过耗竭谷胱甘肽(glutathione, GSH)间接降低 GPX4 功能,从而诱发巨噬细胞源性肿瘤细胞的铁死亡^[2,9]。铁死亡的诱发机制涉及铁代谢紊乱导致的铁超载及 GSH 耗竭,两者通过抑制 GPX4 活性,阻碍细胞内脂质过氧化物的清除,最终激活铁依赖性细胞死亡通路^[2,9-10]。此外,研究还发现 GPX4 在 COAD 细胞中可正调控 cGAS-STING 信号通路,其基因敲除可降低干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)、肿瘤坏死因子受体激酶结合蛋白(TNF receptor-associated factor, TANK)结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)和干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)的磷酸化水平,表明 GPX4 通过促进这些信号分子的磷酸化正向调节 cGAS-STING 通路^[11]。进一步分析显示,COAD 组织中 GPX4 高表达与 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞浸润水平呈正相关,且 GPX4 表达上调与免疫细胞浸润程度具有协同增强效应^[11]。在 MC38 小鼠结肠癌模型中,GPX4 基因敲除显著抑制肿瘤生长,且与 PD-1 免疫检查点阻断治疗联合时表现出协同增强效应,提示 GPX4 高表达可能通过调控肿瘤免疫微环境影响 PD-1 抑制剂的治疗应答,进一步证实其在肿瘤恶性进展中的关键作用^[11]。研究表明,与正常组织相比,人 COAD 组织中 GPX4 蛋白表达水平显著上调^[12],表明 GPX4 可能在 COAD 的发生发展中发挥重要作用,调控 GPX4 的表达可能成为 COAD 治疗的新策略。本研究通过整合癌症基因组

图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)、基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)、人类蛋白质图谱(Human Protein Atlas, HPA)、相互作用基因/蛋白质检索工具(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, STRING)等数据库资源,系统分析 COAD 与 GPX4 的关系,旨在为阐明 COAD 发病机制、治疗及预后提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据获取和处理

本研究从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载截至 2023 年 10 月的泛癌及癌旁组织表达数据和临床资料,检索关键词包括“colon、TCGA、TCGA-COAD、clinical、Transcriptome Profiling、Gene Expression Quantification”,共获取 480 例结肠癌组织和 41 例癌旁组织样本。使用 R 软件(4.2.1 版)对转录组数据进行归一化处理,采用 $\log_2(\text{value}+1)$ 转换表达量,并利用“ggplot2”包实现数据可视化。从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>)下载 GSE41328(含 10 例 COAD 样本和 10 例正常样本)和 GSE44861(含 56 例 COAD 样本和 55 例正常样本)数据集,应用“ggplot2”包分析 GPX4 在癌组织与正常组织中的表达差异。通过 Kaplan-Meier 法和 Plotter 在线工具(<http://kmplot.com/analysis/>)分析 GPX4 mRNA 表达水平与 COAD 患者生存期的相关性(cut-off value=3 201, $P=0.015$)。

1.2 HPA 数据库分析

通过 HPA 数据库获取肿瘤组织及正常对照组织中 GPX4 蛋白的免疫组化染色数据。

1.3 STRING 数据库分析

利用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI),该数据库专门用于分析基因与基因、蛋白质与蛋白质之间的相互作用关系。采用 STRING 数据库的“多蛋白质”功能,建立了以 GPX4 为核心的相关基因 PPI 网络。

1.4 功能富集分析

采用基因本体(gene ontology, GO)分析方法对 GPX4 相关基因进行功能注释,GO 分析涵盖生物过程(biological processes, BP)、分子功能(molecular functions, MF)和细胞组分(cellular components, CC)3 个层面。同时运用“clusterProfiler”包进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,设定 $P<0.05$ 为

显著性筛选阈值。

1.5 列线图的构建

采用 R 软件(4.2.1 版)进行统计分析,使用“rms”和“regplot”包基于多因素 Cox 回归模型构建列线图,通过分值轴(points scale)展示各预测变量对 COAD 患者生存率预测模型的贡献度,并将总得分转换为 1 年、3 年、5 年生存率。采用 Bootstrap 法(1 000 次重抽样)生成校准曲线评估预测值与实际观察到的生存率的一致性,同时运用“timeROC”包绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),计算曲线下面积以评估模型在 1 年、3 年、5 年生存率预测中的灵敏度和特异度。

1.6 统计学分析

统计学分析主要使用 Bioconductor 软件包 R4.2.3 完成,通过 Wilcoxon 秩和检验和 t 检验分别比较非配对和配对样本中 GPX4 的表达情况, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

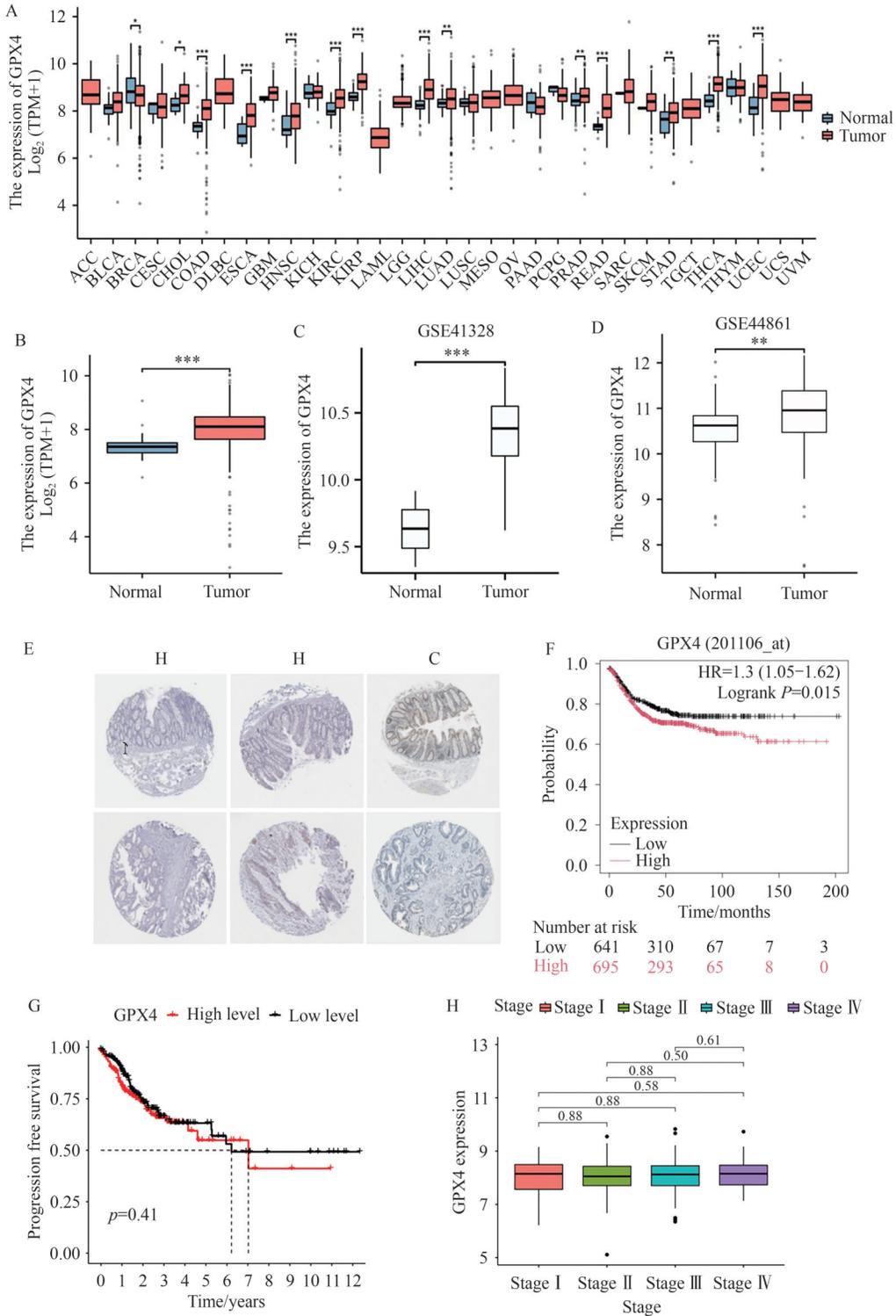
2 结果

2.1 GPX4 在 COAD 组织中的表达分析及其对预后的影响

TCGA 泛癌数据分析(涵盖 33 种癌症类型, $n=10\ 327$)显示,GPX4 在 72.7%(24/33)的恶性肿瘤中显著高表达(Wilcoxon 秩和检验,均 $P_{\text{adj}}<0.001$)。在 COAD 中,肿瘤组织($n=275$)的 GPX4 表达水平较正常组织($n=41$)升高 3.1 倍($P=2.14\times 10^{-6}$)(图 1A-B)。GEO 独立数据集验证显示,GSE41328(肿瘤 $n=10$ vs. 正常 $n=10$)和 GSE44861(肿瘤 $n=55$ vs. 正常 $n=55$)中 COAD 组织的 GPX4 mRNA 表达水平分别上调 2.3 倍(t 检验, $P=1.83\times 10^{-4}$)和 1.8 倍($P=0.007$)(图 1C-D)。HPA 数据库免疫组化分析进一步证实,85.7%(18/21)的 COAD 组织存在 GPX4 蛋白高表达(正常组织 0/3 阳性, Fisher 精确检验 $P=0.004$)(图 1E)。生存分析表明,GPX4 高表达组($n=695$)患者总生存期(overall survival, OS)显著短于低表达组($n=641$)(Log-Rank 检验, $HR=1.30$, 95% $CI: 1.05\sim 1.62$, $P=0.015$)(图 1F),但其表达水平与无进展生存期(progression-free survival, PFS)($P=0.41$)及临床 TNM 分期(Kruskal-Wallis 检验, $P>0.05$)无显著相关性(图 1G-H)。

2.2 GPX4 相关基因 PPI 网络的构建及枢纽基因的鉴定

利用 STRING 数据库(v12.0, 互作置信度阈值 >

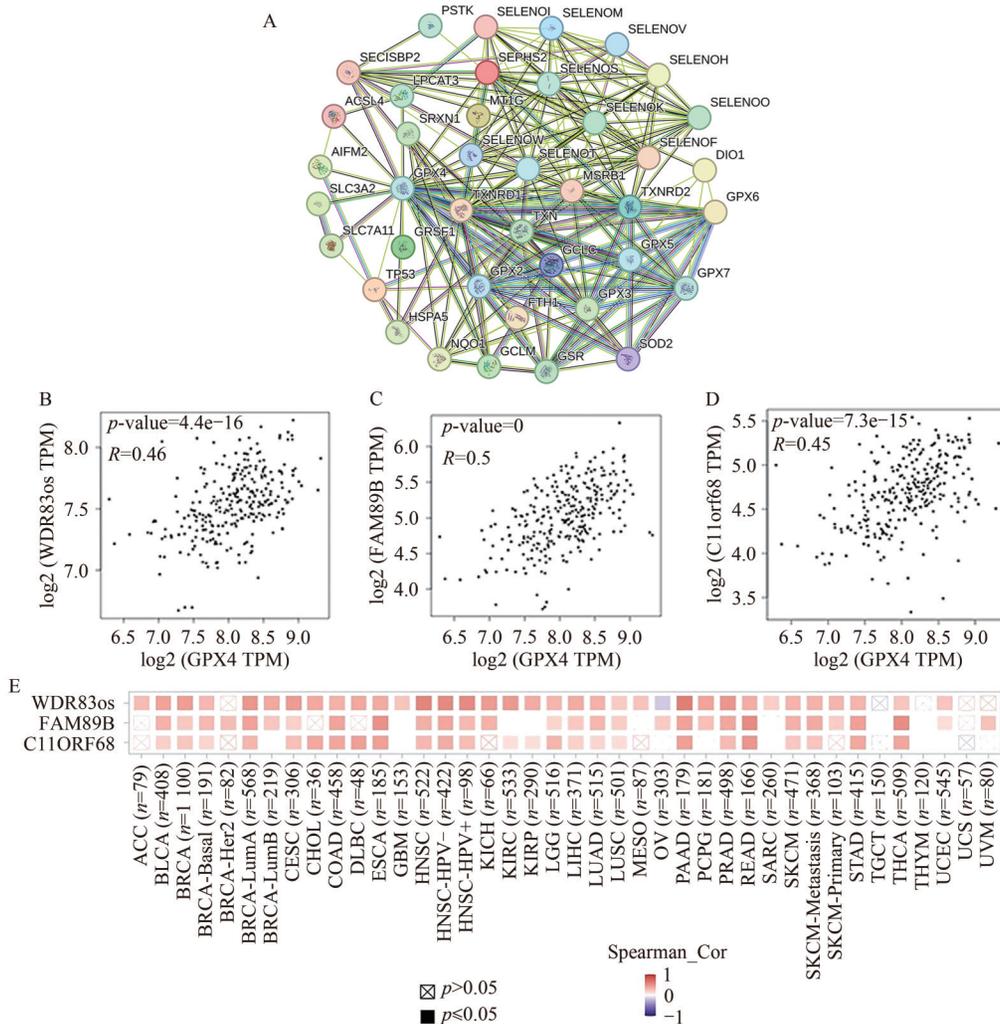


注:(A)TGGA 中 GPX4 的表达差异;(B)TGGA 中 GPX4 在 COAD 和正常组织中的表达;(C)GSE41328 中 GPX4 在 COAD 和正常组织中的表达;(D)GSE44861 中 GPX4 在 COAD 和正常组织中的表达;(E)HPA 数据库中 GPX4 蛋白表达水平;(F)GPX4 表达差异与 COAD 患者生存期的关系;(G)GPX4 对结肠癌患者 PFS 的影响;(H)GPX4 对结肠癌分期的影响。**表示 $P < 0.01$, ***表示 $P < 0.001$ 。

Note: (A) Expression differences in GPX4 from TGGA pan-cancer data; (B) Expression of GPX4 in colon cancer and normal tissues from TGGA; (C) GPX4 expression in COAD and normal tissues from GSE41328; (D) GPX4 expression in COAD and normal tissues from GSE44861; (E) HPA database results of GPX4 protein expression; (F) Relationship between GPX4 expression difference and survival of COAD patients.(G)Effect of GPX4 on PFS in colorectal cancer;(H)Effect of GPX4 on colorectal cancer staging. ** denotes $P < 0.01$, and *** denotes $P < 0.001$.

图 1 泛癌与 COAD 数据的 GPX4 表达分析

Fig. 1 GPX4 expression analysis of pan-cancer and colon cancer data



注:(A)GPX4相关基因的PPI网络图;(B)WDR830S与GPX4基因的相关性散点图;(C)FAM89B与GPX4基因的相关性散点图;(D)C11orf68与GPX4基因的相关性散点图;(E)GPX4相关基因在不同癌症中表达的相关性热图。

Note: (A) Protein-protein interaction network diagram of GPX4-related genes; (B) Scatter plot of correlation between WDR830S and GPX4 gene; (C) Scatter plot of correlation between FAM89B and GPX4 gene; (D) Scatter plot of correlation between C11orf68 and GPX4 gene; (E) Correlation heatmap of GPX4-related gene expression in different cancers.

图2 GPX4的相关基因互作网络分析

Fig. 2 Analysis of GPX4-related gene interaction networks

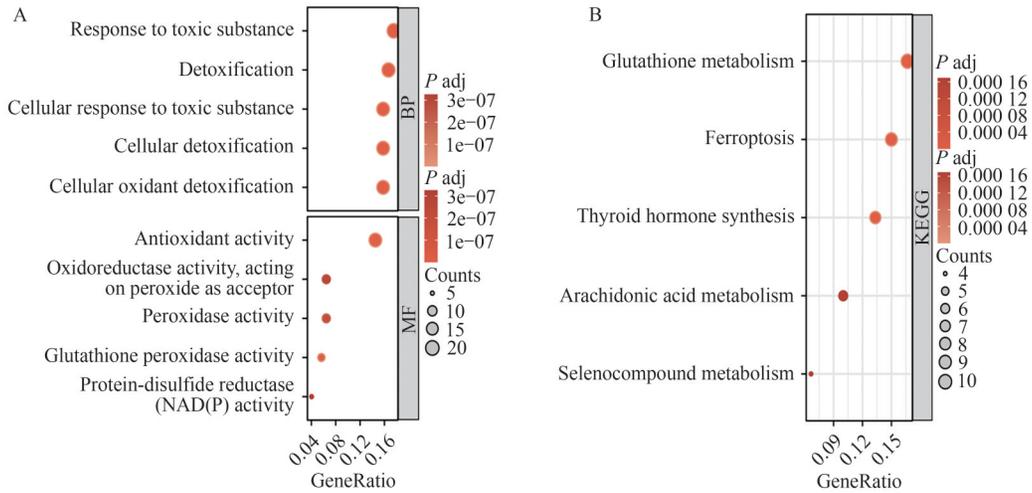
0.700)构建PPI网络,并可视化关键互作节点(图2A)。基于GEPIA2平台(TCGA COAD数据集)的转录组分析,以Pearson相关系数($|r|>0.40$)和错误发现率(false discovery rate, $FDR<0.05$)为阈值,筛选出与GPX4表达呈正向共表达的前100个基因。其中, WDR830S ($R=0.46$, $FDR=1.20\times 10^{-11}$)、FAM89B ($R=0.50$, $FDR=3.80\times 10^{-13}$)、C11orf68 ($R=0.45$, $FDR=6.50\times 10^{-11}$)显示出较强的共表达相关性,其表达模式通过散点图直观呈现(图2B-D)。泛癌分析结果表明,这3个基因在82.4%(28/34)的癌症类型中均与GPX4保持显著正向共表达关系(图2E,均 $P<0.05$)。

2.3 GPX4相关基因的富集分析

本研究对140个与GPX4互作基因及相关基因进行了富集分析。GO富集分析显示,这些基因主要参与“有毒物质反应”“细胞解毒”“细胞氧化剂解毒”“抗氧化活性”等生物学过程(图3A)。KEGG分析显示,这些基因显著富集于“谷胱甘肽代谢”“铁死亡”“花生四烯酸代谢”“硒化合物代谢”和“甲状腺激素合成”等代谢通路(图3B)。

2.4 COAD患者预后列线图

本研究通过整合年龄(Age)、性别(Gender)、分期(Stage)、肿瘤大小(T)、淋巴结转移(N)、远处转移(M)、GPX4表达量等临床病理参数,建立多因素Cox



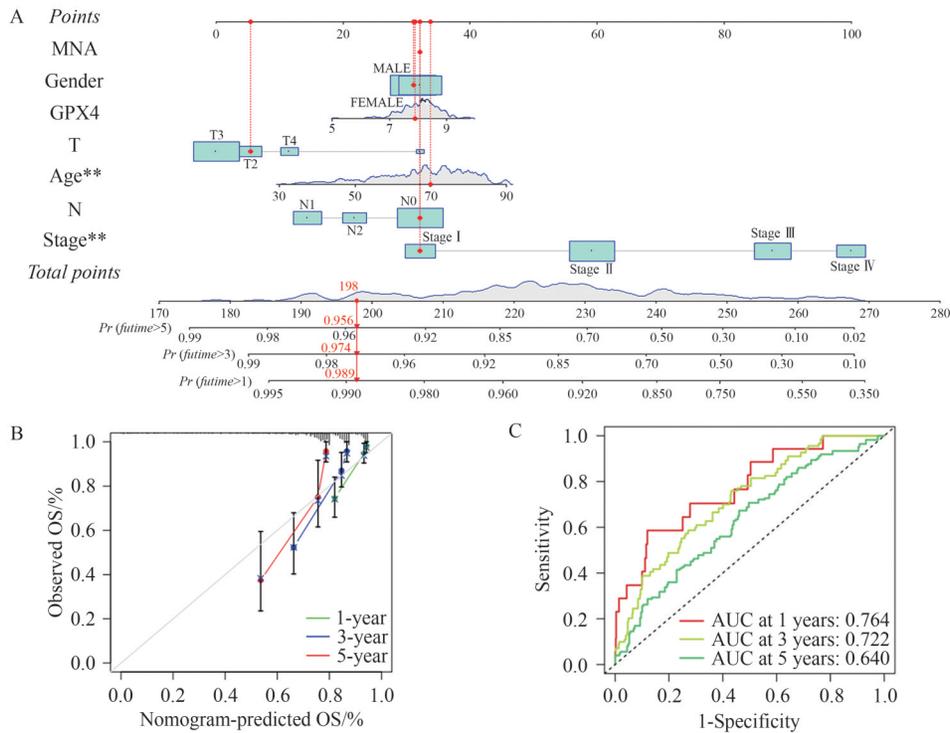
注: (A)GPX4 互作基因和相关基因 GO 富集分析气泡图; (B)GPX4 互作基因和相关基因 KEGG 富集分析气泡图。

Note: (A) GO enrichment analysis bubble plot of GPX4 interaction genes and related genes; (B) KEGG enrichment analysis bubble map of GPX4 interaction genes and related genes.

图 3 GPX4 相关基因的富集分析
 Fig. 3 Enrichment analysis of GPX4-related genes

回归模型并构建预测 COAD 患者生存预后的列线图 (图 4A)。该模型整合了年龄、TNM 分期及淋巴结转移状态等独立预测因子,通过量化各变量对生存结局的贡献权重,提供个体化生存率的直观可视化评

估。模型分析显示,高龄、III~IV 期及存在淋巴结转移(N1~2)与患者不良预后显著相关。该模型的校准曲线验证了其时间特异性和预测准确性,其中 1 年生存率预测值与实际观测值的吻合度最高(Bri-



注: (A)预测 COAD 患者 1、3、5 年生存率的列线图; (B)1、3、5 年生存率校准曲线; (C)1、3、5 年 ROC 曲线。

Note: (A) A nomogram predicting 1-, 3-, and 5-year survival of COAD patients; (B) Calibrated curves for 1-, 3-, and 5-year survival; (C) The 1-, 3-, and 5-year ROC curves.

图 4 COAD 患者预后列线图和校准曲线
 Fig. 4 Nomogram and calibration curves of prognosis in COAD patients

er 评分=0.12)(图 4B);在时间依赖性 ROC 分析中,该模型表现出良好的区分度,1 年、3 年、5 年生存率的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.764(95% CI: 0.712~0.816)、0.722(95% CI: 0.662~0.782)和 0.640(95% CI: 0.561~0.719)(图 4C)。

3 讨论

COAD 的发病率和死亡率持续居高不下,且 COAD 患者呈现年轻化趋势,这使得早期诊断和预后评估显得尤为重要^[13-14]。GPX4 是铁死亡的关键抑制蛋白,作为一种磷脂氢过氧化物酶,其能够特异性催化 ROS 和过氧化物还原为醇类物质,促进脂质过氧化物的清除,从而有效抑制铁死亡的发生^[7]。本研究通过生物信息学分析发现,GPX4 在多种恶性肿瘤中呈现表达上调现象,且在 COAD 患者中,GPX4 高表达与较短生存期显著相关。这些发现提示 GPX4 可作为 COAD 治疗的潜在分子靶点。已有研究证实,通过阻断 JAK2/STAT3/GPX4 信号轴^[15]或抑制 HIC1 介导的 GPX4 表达^[16],均可在 COAD 细胞中成功诱导铁死亡。因此,我们推测 GPX4 可能参与调控癌症的发生与发展过程,并且在 COAD 的诊疗中具有潜在的应用价值。

本研究鉴定出与 GPX4 表达呈正相关的前三位基因:WDR830S、FAM89B 和 C11orf68。研究表明,WDR830S 可能是小儿胆汁淤积症的新候选基因位点^[17];C11orf68 在乳腺癌、肝细胞癌和前列腺癌组织中的表达水平均显著高于正常组织($P<0.01$)^[18];FAM89B 可通过负调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路抑制 SMAD2 的核质转位,并作为适配分子介导 CDC42BPA/CDC42BPB 对 LIM 结构域激酶 1(LIM domain kinase 1, LIMK1)的特异性识别^[19]。目前,关于 FAM89B 的研究仍较为少见,其与 GPX4 表达的调控关系及在铁死亡中的作用机制仍需深入探索。

通过对 GPX4 表达相关基因的 GO 富集分析发现,这些基因主要参与“有毒物质反应”“细胞解毒”“细胞氧化剂解毒”“抗氧化活性”等生物学过程,证实 GPX4 在细胞氧化代谢调控中发挥重要作用^[20]。铁死亡在靶向杀伤化疗耐药性 COAD 细胞中具有潜在治疗价值,相关基因可能成为 COAD 的新型生物标志物。研究表明,参与 COAD 肿瘤微环境调控的多个基因与铁死亡过程密切相关,其中部分基因直接参与脂质过氧化代谢和 GPX/GSH 酶系统的调

控^[21]。GPX 蛋白家族中,GPX4 作为关键的硒蛋白家族成员,其酶活性受细胞内半胱氨酸水平及 GSH 含量的直接调控。由于 GSH 的生物合成主要受限于胱氨酸向半胱氨酸的胞内还原过程^[22],而 GSH 作为人体内主要的细胞内抗氧化剂,能够有效保护细胞免受活性氧、脂质过氧化物、外源性毒物和重金属等引起的损伤^[23],这与本研究中 GO 富集分析揭示的作用机制结果一致。

KEGG 通路富集分析显示,GPX4 相关基因主要富集于“谷胱甘肽代谢”“铁死亡”“花生四烯酸代谢”“硒化合物代谢”“甲状腺激素合成”等通路,这些通路共同参与调控细胞程序性死亡过程。研究^[22]表明,GPX 蛋白家族通过调节 GSH 代谢在铁死亡调控中发挥关键作用。作为人体必需的微量元素,硒以硒蛋白形式参与多种生理功能,包括抗氧化、促进甲状腺激素合成、抗癌特性、增强免疫力、保护心血管系统、增强生殖能力及抗炎作用等,这些功能均与铁死亡过程密切相关。其中,GPX 作为典型的硒蛋白,能够催化亚硒酸盐转化为 GSSeH 并最终生成 H_2Se ,从而调控体内硒化合物的代谢^[24]。这些发现提示 GPX4 可能通过调控谷胱甘肽代谢和硒化合物代谢相关的关键基因的表达,进而调节铁死亡相关通路。

既往研究^[25]建立的基于年龄、性别和肿瘤分期的 COAD 生存预测模型在 1 年、3 年、5 年生存率预测中表现出良好的判别效能($AUC>0.7$),其中高风险组患者的铁死亡相关基因特征分析显示 GPX4 表达与铁死亡相关长链非编码 RNA 呈显著负相关。本研究通过在该模型中纳入 GPX4 变量,改良后的模型在 1 年和 3 年生存率预测中仍保持较高的准确性($AUC>0.7$)。现有研究证据^[26]表明,GPX4 通过差异表达调控铁死亡通路可能提升 COAD 治疗效果。这提示靶向 GPX4 诱导铁死亡可能成为耐药性 COAD 的潜在治疗策略。

本研究证实 GPX4 在结肠癌组织中呈显著高表达,且与患者不良预后密切相关。生物信息学分析表明,GPX4 可能通过调控谷胱甘肽代谢、铁死亡及抗氧化相关通路(包括花生四烯酸代谢和硒化合物代谢等通路)参与结肠癌的发生发展过程。基于 GPX4 表达水平联合临床参数(年龄、分期等)构建的预后列线图模型在 1 年、3 年、5 年生存率预测中均表现出良好的准确性,提示 GPX4 具有作为结肠癌预后评估生物标志物的潜力。然而,GPX4 直接

调控铁死亡的具体分子机制仍有待实验研究进一步阐明。本研究结果为靶向 GPX4-铁死亡信号轴治疗结肠癌提供了理论依据,但其临床应用价值尚需后续功能实验验证。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 329–359. DOI:10.6004/jnccn.2021.0012.
- [3] KHOSHINANI H M, AFSHAR S, PASHAKI A S, et al. Involvement of miR-155/FOXO3a and miR-222/PTEN in acquired radioresistance of colorectal cancer cell line [J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35(11): 664–672. DOI:10.1007/s11604-017-0679-y.
- [4] GARCIA-BERMEDEZ J, BIRSOY K. A mitochondrial gatekeeper that helps cells escape death by ferroptosis [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 514–515. DOI:10.1038/d41586-021-01203-8.
- [5] ALDROVANDI M, CONRAD M. Ferroptosis: the good, the bad and the ugly [J]. *Cell Res*, 2020, 30(12): 1061–1062. DOI: 10.1038/s41422-020-00434-0.
- [6] SUN L L, LINGHU D L, HUNG M C. Ferroptosis: a promising target for cancer immunotherapy [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(12): 5856–5863.
- [7] IMAI H, MATSUOKA M, KUMAGAI T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 143–170. DOI: 10.1007/82_2016_508.
- [8] SEILER A, SCHNEIDER M, FÖRSTER H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3): 237–248. DOI:10.1016/j.cmet.2008.07.005.
- [9] 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.
- [10] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [11] CHEN B X, HONG Y T, ZHAI X, et al. m6A and m5C modification of GPX4 facilitates anticancer immunity via STING activation [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 809. DOI:10.1038/s41419-023-06241-w.
- [12] YAGUBLU V, ARTHUR J R, BABAYEVA S N, et al. Expression of selenium-containing proteins in human colon carcinoma tissue [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(9): 2693–2698.
- [13] ZHANG Y Y, LIU X, XU M F, et al. Prognostic value of pre-treatment systemic inflammatory markers in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8017. DOI: 10.1038/s41598-020-64684-z.
- [14] 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2022, 11(1): 1–16.
- [15] LAI J Q, ZHAO L L, HONG C, et al. Baicalein triggers ferroptosis in colorectal cancer cells via blocking the JAK2/STAT3/GPX4 axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(8): 1715–1726. DOI:10.1038/s41401-024-01258-z.
- [16] ZHENG Y L, LI L Y, CHEN H P, et al. Luteolin exhibits synergistic therapeutic efficacy with erastin to induce ferroptosis in colon cancer cells through the HIC1-mediated inhibition of GPX4 expression [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208: 530–544. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2023.09.014.
- [17] MADDIREVULA S, ALHEBBI H, ALQAHTANI A, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR830S pathogenic variants [J]. *Genet Med*, 2019, 21(5): 1164–1172. DOI:10.1038/s41436-018-0288-x.
- [18] CHEISHVILI D, STEFANSKA B, YI C, et al. A common promoter hypomethylation signature in invasive breast, liver and prostate cancer cell lines reveals novel targets involved in cancer invasiveness [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33253–33268. DOI: 10.18632/oncotarget.5291.
- [19] FAM89B Gene-Family with sequence similarity 89 member B [DB/OL]. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FAM89B>.
- [20] CHEN D L, CHU B, YANG X, et al. iPLA2 β -mediated lipid detoxification controls p53-driven ferroptosis independent of GPX4 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3644. DOI: 10.1038/s41467-021-23902-6.
- [21] WANG Y H, ZHANG Z Y, SUN W C, et al. Ferroptosis in colorectal cancer: Potential mechanisms and effective therapeutic targets [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113524. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113524.
- [22] RABITHA R, SHIVANI S, SHOWKET Y, et al. Ferroptosis regulates key signaling pathways in gastrointestinal tumors: Underlying mechanisms and therapeutic strategies [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2433–2451. DOI:10.3748/wjg.v29.i16.2433.
- [23] NARAYANANKUTTY A, JOB J T, NARAYANANKUTTY V. Glutathione, an antioxidant tripeptide: Dual roles in carcinogenesis and chemoprevention [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(9): 907–917. DOI:10.2174/1389203720666190206130003.
- [24] BAI S, ZHANG M H, TANG S Y, et al. Effects and impact of selenium on human health, a review [J]. *Molecules*, 2024, 30(1): 50. DOI:10.3390/molecules30010050.
- [25] WU Z W, LU Z X, LI L, et al. Identification and validation of ferroptosis-related lncRNA signatures as a novel prognostic model for colon cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 783362. DOI:10.3389/fimmu.2021.783362.
- [26] XU T, DING W, JI X Y, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900–4912. DOI:10.1111/jcmm.14511.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 肖丹, 向春红, 伍磊, 等. 谷胱甘肽过氧化物酶4调控结肠癌铁死亡的作用机制及其对预后的影响[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(2): 229–236. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.11.

Cite this article as: XIAO Dan, XIANG Chunhong, WU Lei, et al. The mechanisms of glutathione peroxidase 4 in regulating ferroptosis in colon cancer and its impact on prognosis [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(2): 229–236. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.11.