



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.08

文章编号: 2095-1264(2025)03-0349-10

## 铁死亡在结直肠癌中的最新研究进展\*

李世臻<sup>1,2,3</sup>, 蒋贤杰<sup>2,3</sup>, 彭球<sup>2,3</sup>, 许雪萌<sup>2,3</sup>, 欧阳琳达<sup>2,3</sup>, 林劲冠<sup>2,3</sup>, 杨雯娟<sup>2,3</sup>, 王洁雯<sup>2,3</sup>, 任宗耀<sup>2,3</sup>,  
吴娜怡园<sup>2,3</sup>, 廖前进<sup>2,3</sup>, 周钰娟<sup>2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>南华大学衡阳医学院 湖南省肿瘤医院协作培养基地, 湖南 衡阳, 421001; <sup>2</sup>湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南 长沙, 410013; <sup>3</sup>肿瘤代谢湖南省重点实验室, 湖南 长沙, 410013)

**摘要:** 铁死亡是一种铁离子依赖并以脂质过氧化为特征的细胞死亡方式, 在结直肠癌(CRC)发生和发展过程中发挥重要作用。铁死亡不仅参与 CRC 细胞的增殖、侵袭和转移过程, 还在免疫微环境的重塑中发挥重要作用。此外, 诱导铁死亡可有效逆转化疗、靶向治疗和免疫治疗产生的耐药性, 提高治疗响应率。因此, 深入揭示铁死亡的相关机制及其信号网络, 将为 CRC 治疗策略的开发提供理论支撑和转化基础。

**关键词:** 结直肠癌; 铁死亡; 增殖; 免疫微环境; 治疗

**中图分类号:** R735.3 **文献标识码:** A

## The latest research progression of ferroptosis in colorectal cancer\*

LI Shizhen<sup>1,2,3</sup>, JIANG Xianjie<sup>2,3</sup>, PENG Qiu<sup>2,3</sup>, XU Xuemeng<sup>2,3</sup>, OUYANG Linda<sup>2,3</sup>, LIN Jinguan<sup>2,3</sup>, YANG Wenjuan<sup>2,3</sup>,  
WANG Jiewen<sup>2,3</sup>, REN Zongyao<sup>2,3</sup>, WU Nayiyuan<sup>2,3</sup>, LIAO Qianjin<sup>2,3</sup>, ZHOU Yujuan<sup>2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China; <sup>2</sup>Hunan Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China; <sup>3</sup>Hunan Key Laboratory of Cancer Metabolism, Changsha, 410013, Hunan, China)

**Abstract:** Ferroptosis, an iron-dependent form of cell death characterized by lipid peroxidation, plays a crucial role in the development and progression of colorectal cancer (CRC). Ferroptosis is not only involved in the proliferation, invasion, and metastasis of CRC cells but also significantly contributes to the remodeling of the tumor immune microenvironment. Moreover, inducing ferroptosis has been shown to overcome therapeutic resistance to chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, thereby improving treatment response rates. Therefore, a deeper understanding of the mechanisms and signaling networks related to ferroptosis will provide theoretical support and a translational foundation for the development of novel CRC treatment strategies.

**Keywords:** Colorectal cancer; Ferroptosis; Proliferation; Immune microenvironment; Treatment

### 0 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的

下消化道肿瘤之一<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的最新数据,CRC的全球发病率居恶性肿瘤第三位,死亡率位居第二位。目前,CRC的

\*基金项目:国家自然科学基金项目(82203233、82202966、82173142、81972636、81872281);湖南省自然科学基金项目(2022JJ80078、2021JJ70098、2020JJ5336);湖南省卫生健康委员会项目(202302067467、202203034978、202203231032、202109031837、20201020);长沙市科技局项目(kh2201054、kq2004136);湖南省肿瘤医院攀登基金(ZX2020001-3、YF2020002)。

作者简介:李世臻,男,硕士研究生,研究方向为肿瘤学。

\*通信作者:周钰娟,女,研究员,副主任医师,研究方向为肿瘤学。

临床治疗主要采用以手术切除为主,联合化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗等的综合治疗模式<sup>[2-3]</sup>。虽然这些新型治疗策略显著提高了部分患者的生存获益,使晚期 CRC 患者的总生存期显著延长,并降低治疗相关毒性,但晚期和复发性 CRC 患者的治疗仍面临巨大挑战,总体生存率仍不理想<sup>[4]</sup>。因此,探索新的治疗策略显得尤为迫切。

2012 年, Dixon 等<sup>[5]</sup>首次报道了一种新型程序性细胞死亡方式,其特征表现为细胞内铁离子的依赖性和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度累积,在形态学和生化特征上均区别于传统的细胞凋亡和坏死,并将其命名为“铁死亡”。铁死亡的典型超微结构改变包括线粒体皱缩、嵴减少或消失、线粒体膜密度增大等。此外,细胞内 ROS 水平升高导致氧化还原状态失衡,表现为胱氨酸摄入受阻、谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成减少及谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低<sup>[6]</sup>。自 2014 年提出以 GPX4 为核心的铁死亡调控机制以来,铁死亡研究领域取得了重要进展<sup>[7]</sup>。Doll 等<sup>[8]</sup>研究发现,线粒体相关凋亡诱导因子 2(apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2, AIFM2)可作为独立于 GPX4 的铁死亡抑制因子,与 GPX4 和 GSH 协同抑制磷脂过氧化和铁死亡。此外,研究还发现了自噬依赖性铁死亡途径的存在,但其具体的分子机制尚待阐明<sup>[9]</sup>。这些研究为深入理解铁死亡的调控机制提供了坚实的理论基础。目前,铁死亡的调控机制主要分为 3 类:脂质代谢、氧化磷酸化和铁代谢<sup>[10]</sup>。铁死亡的触发依赖于细胞内 ROS 的累积。研究表明,不同浓度的 ROS 可产生截然不同的生物学效应:高水平的 ROS 可诱导铁死亡、细胞凋亡、细胞周期阻滞及增殖抑制;低水平的 ROS 可能导致脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤和遗传不稳定、促进血管生成、刺激肿瘤细胞增殖和转移,并诱导耐药性产生<sup>[11-12]</sup>。在铁死亡过程中,ROS 通过促进脂质过氧化反应发挥关键作用,而 GPX4 与 GSH 组成的抗氧化系统则通过调节这一过程来维持细胞内的氧化还原平衡<sup>[13]</sup>。

大量研究表明,铁死亡在多种恶性肿瘤的发生发展中起关键调控作用,特别是在 CRC 的增殖、治疗抵抗和免疫逃逸等方面<sup>[14]</sup>。鉴于 CRC 常伴随特征性的铁代谢异常和氧化应激失衡,靶向铁死亡通路已成为极具前景的抗肿瘤策略。该策略具有双重治疗优势:一方面可直接抑制肿瘤细胞增殖并诱

导其死亡,另一方面可能逆转 CRC 对现有治疗的耐药性。有证据表明,铁死亡可激活机体的抗肿瘤免疫应答,为晚期 CRC 患者的治疗提供了新的突破口<sup>[15]</sup>。因此,以铁死亡为靶点的治疗策略不仅可提高现有疗法的有效性,更有望通过与常规治疗手段联合应用显著改善患者的临床预后。

## 1 铁死亡在 CRC 中的作用

前期研究表明,铁死亡与 CRC 的发生和发展密切相关<sup>[16]</sup>。铁死亡的分子机制涉及促铁死亡效应与铁死亡防御系统之间的动态平衡:一方面,促铁死亡效应通过诱导脂质过氧化物的产生发挥作用;另一方面,铁死亡防御系统则通过清除这些过氧化物来维持细胞稳态<sup>[17]</sup>。当促铁死亡效应超过防御系统的清除能力时,过量的脂质过氧化物会破坏细胞膜完整性,最终导致铁死亡的发生。在生理状态下,这一平衡机制对于维持组织稳态至关重要。然而,在 CRC 中,铁死亡平衡失调会导致细胞死亡减少,从而为肿瘤细胞的存活、增殖、侵袭和转移创造有利的条件。

### 1.1 铁死亡影响 CRC 细胞增殖

近年来,铁死亡研究取得了重要进展,特别是在脂质过氧化失衡触发铁死亡的分子机制方面<sup>[18]</sup>。GSH 作为细胞内关键的内源性抗氧化剂,在维持线粒体氧化还原稳态和调控氧化应激中发挥关键作用<sup>[19-20]</sup>,同时也是铁死亡的核心调控因子。研究表明,在 GPX4 的作用下,GSH 可通过还原反应抑制脂质过氧化,从而阻断铁死亡进程,促进肿瘤细胞恶性增殖<sup>[21-22]</sup>。GSH 在铁死亡调控中的枢纽地位使其成为探索肿瘤异常增殖机制的重要切入点。

TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR)是肿瘤蛋白 53(tumor protein 53, p53)的下游靶基因。TIGAR 通过重编程细胞代谢,将糖酵解途径转向磷酸戊糖途径,增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的生成,进而提高细胞内 GSH 水平。研究表明,TIGAR 基因敲除可显著降低 CRC 细胞中 GSH/氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)比值,增加脂质过氧化物的积累,并提高肿瘤细胞对铁死亡的敏感性<sup>[23]</sup>。轮环藤宁是从轮环藤中分离出的具有抗肿瘤活性的化学成分。研究表明,经轮环藤宁处理后的 CRC 细胞,活力和增殖能力均显著

下降,这与细胞内 GSH 水平降低及 ROS、亚铁离子(ferrous ion,  $\text{Fe}^{2+}$ )和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平升高触发的铁死亡密切相关<sup>[24]</sup>。胱氨酸/谷氨酸反转运体(cystine/glutamate antiporter, System Xc<sup>-</sup>)是由溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)组成的异二聚体转运蛋白,通过介导胱氨酸摄取为细胞内 GSH 的合成提供关键底物。SLC7A11 在多种实体瘤中呈高表达状态,并通过抑制铁死亡来促进肿瘤细胞的增殖。具体而言,肿瘤细胞通过上调 SLC7A11 的表达维持较高水平的 GSH,以应对因自身代谢活性增强而引发的氧化应激。研究表明,溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 2(lysophosphatidylcholine acyltransferase 2, LPCAT2)可通过抑制蛋白精氨酸甲基转移酶 1(protein arginine methyltransferase 1, PRMT1)的核易位下调 SLC7A11 的表达,从而诱导铁死亡,并抑制 CRC 细胞增殖。敲除 LPCAT2 的结肠癌小鼠模型表现出更严重的病变,而 PRMT1 或 SLC7A11 抑制剂可显著延缓其疾病进展<sup>[25]</sup>。另一方面,高温需求蛋白 A1 丝氨酸蛋白酶(high temperature requirement A serine peptidase 1, HTRA1)通过与 SLC7A11 直接相互作用上调其表达,进而抑制铁死亡,并促进 CRC 细胞的恶性增殖<sup>[26]</sup>。在线粒体调控方面,甲基转移酶样蛋白 17(methyltransferase-like 17, METTL17)缺失会破坏线粒体功能与能量代谢稳态,导致细胞及线粒体内 ROS 和脂质过氧化水平升高,最终抑制 CRC 细胞增殖<sup>[27]</sup>。除线粒体途径外,细胞周期调控蛋白也参与了铁死亡介导的增殖调控。细胞周期蛋白依赖性激酶 1(cyclin-dependent kinase, CDK1)可通过促进酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(long chain family of acyl-CoA synthases 4, ACSL4)的泛素化降解,抑制脂质过氧化和铁死亡进程,从而维持 CRC 细胞的增殖能力<sup>[28]</sup>。而  $\beta$ -柠檬酸则呈现浓度依赖性的双重作用:低浓度时,可通过下调 CDK1/CDK6/细胞分裂周期蛋白 20(cell division cycle 20, CDC20)阻滞细胞周期,发挥抗癌作用;高浓度时,则通过下调铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和上调转铁蛋白(transferrin, TF)、铁氧化酶及 ACSL4 诱导铁死亡,从而抑制 CRC 细胞增殖<sup>[29]</sup>。此外,核糖体 L1 结构域蛋白(ribosomal L1 domain-containing protein 1, RSL1D1)是一种 RNA 结合蛋白,参与细胞衰老、增殖和凋亡等多种

细胞过程,并可调节 CRC 细胞的铁代谢。RSL1D1 可通过上调转铁蛋白受体蛋白 1(transferrin receptor protein 1, TFRC)的表达促进  $\text{Fe}^{2+}$  蓄积,最终触发铁死亡,抑制 CRC 细胞增殖<sup>[30]</sup>。大量证据表明,脂质过氧化失衡介导的铁死亡在 CRC 的异常增殖中发挥了关键作用。因此,靶向铁死亡通路或调节氧化应激的耐受性可能成为抑制 CRC 细胞增殖的有效策略。

## 1.2 铁死亡影响 CRC 的侵袭、迁移和转移

在 CRC 的侵袭、迁移和转移过程中,铁死亡调控发挥着关键作用<sup>[31-32]</sup>。研究表明,与原位肿瘤相比,结肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRLM)小鼠模型中的 GSH/GSSG 比值显著降低,MDA 水平显著升高<sup>[33]</sup>。这一现象与芳基乙酰胺脱乙酰酶(aryl acetamide deacetylase, AADAC)通过 SLC7A11 依赖性机制抑制脂质过氧化密切相关,从而保护转移性 CRC 细胞免于铁死亡,并促进其在肝脏中定植和生长<sup>[33]</sup>。此外,腺瘤性多发性息肉病调节因子 1(APC membrane recruitment 1, AMER1)缺陷可导致细胞内胱氨酸水平升高,增强循环肿瘤细胞在高氧化应激环境中的存活能力,进而促进其血行转移<sup>[34]</sup>。另有研究表明,circCOL5A1 通过调控 miR-1287-5p/SLC7A11 通路抑制铁死亡,从而增强 CRC 细胞的增殖和侵袭能力;circCOL5A1 的高表达与 CRC 患者的 TNM 分期、淋巴结转移、远处转移及肿瘤分化程度显著相关<sup>[35]</sup>。此外,癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)来源的外泌体中的甲基转移酶样蛋白 3(methyltransferase-like protein 3, METTL3)可通过诱导 ACSL3 的 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰抑制 CRC 细胞铁死亡,促进肿瘤增殖和转移<sup>[36]</sup>。

武藏 RNA 结合蛋白 2(musashi homolog 2, MSI2)是一种重要的 RNA 结合蛋白(RNA binding protein, RBP),其在 CRC 中表达上调,并与铁死亡抑制分子呈正相关。MSI2 缺失可抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路活化,减少热休克蛋白 B1(heat shock protein beta-1, HSPB1)的磷酸化,导致增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和 Ki67 抗原表达下调,同时上调 ACSL4,从而抑制 CRC 细胞的生长和存活<sup>[37]</sup>。Krüppel 样因子 2(Krüppel-like factor 2, KLF2)可通过调控 GPX4 的表达诱导铁死亡,进而抑制 CRC 细胞的侵袭、迁移及上皮-间质转

化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)能力<sup>[38]</sup>。膜联蛋白 A10(annexin A10, ANXA10)是一种钙依赖性磷脂结合蛋白,其高表达与 CRC 患者的不良预后相关。研究发现,ANXA10 可通过抑制自噬介导的转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)降解诱导铁死亡,从而抑制 CRC 细胞的增殖和迁移<sup>[39]</sup>。综上所述,铁死亡调控失衡在 CRC 转移过程中发挥关键作用,靶向铁死亡可能成为抑制 CRC 侵袭和转移的潜在治疗策略。

### 1.3 铁死亡与 CRC 免疫微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞等多种细胞类型共同组成,在肿瘤进展和抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用<sup>[40-41]</sup>。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用为肿瘤治疗提供了新策略<sup>[42]</sup>,但其在 CRC 中的疗效主要局限于微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的患者,在 CRC 患者中的比例不到 15%<sup>[43-44]</sup>。因此,如何提高 ICIs 的疗效成为当前研究的重点。铁死亡可通过多种机制参与调控 TME 中免疫细胞功能<sup>[45]</sup>。具体而言,CRC 细胞发生铁死亡可激活或调节 TME 中的免疫反应<sup>[46-47]</sup>,而 TME 中不同类型免疫细胞的铁死亡状态则呈现差异化的免疫调节效应。值得注意的是,泛素特异性蛋白酶 8(ubiquitin specific peptidase 8, USP8)抑制剂可通过促进 GPX4 的泛素化降解,有效诱导 CRC 细胞铁死亡,同时增加肿瘤浸润 CD8+ T 淋巴细胞数量,从而显著增强 PD-1/PD-L1 阻断疗法的抗肿瘤效果<sup>[48]</sup>。然而,TME 中骨髓源性抑制细胞(polymorphonuclear-myeloid-derived suppressor cell, PMN-MDSC)的累积会通过免疫抑制微环境促进肿瘤免疫逃逸。研究发现,N-酰基鞘氨酰胺水解酶(N-acylsphingosine amidohydrolase, ASA2)可通过抑制 p53 信号通路维持 PMN-MDSCs 的存活,而靶向 ASA2 的小分子抑制剂 NC06 能有效诱导 PMN-MDSCs 发生铁死亡,逆转其免疫抑制功能<sup>[49]</sup>。矛盾的是,最新证据表明,PMN-MDSCs 的自发性铁死亡会释放大量免疫抑制因子,进而削弱 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答<sup>[50]</sup>,提示在特定条件下抑制 PMN-MDSCs 铁死亡可能在免疫功能正常小鼠中更有利于增强抗肿瘤免疫。

肠道微生物及其代谢产物在 ICIs 耐药性中的作用备受关注<sup>[51-52]</sup>。研究表明,特定肠道致病菌可通

过调控铁死亡通路影响 CRC 进展。Li 等<sup>[53]</sup>通过分析 CRC 样本的转录组及肿瘤内微生物,揭示了宿主基因与肿瘤微生物的复杂相互作用,并提出了潜在的治疗靶点。如具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, Fn)能通过上调 GPX4 的表达抑制 CRC 细胞铁死亡<sup>[54]</sup>;而肠道厌氧消化链球菌则通过代谢色氨酸产生反式-3-吲哚丙烯酸(trans-3-indoleacrylic acid, IDA)来抑制 CRC 细胞的铁死亡,促进肿瘤的恶性进展<sup>[55]</sup>。这些发现为通过靶向调控微生物代谢网络来增强抗肿瘤治疗效果提供了新思路<sup>[56]</sup>。然而,靶向肠道微生物是否会影响 ICIs 的疗效仍需通过更深入的机制研究来阐明(图 1)。

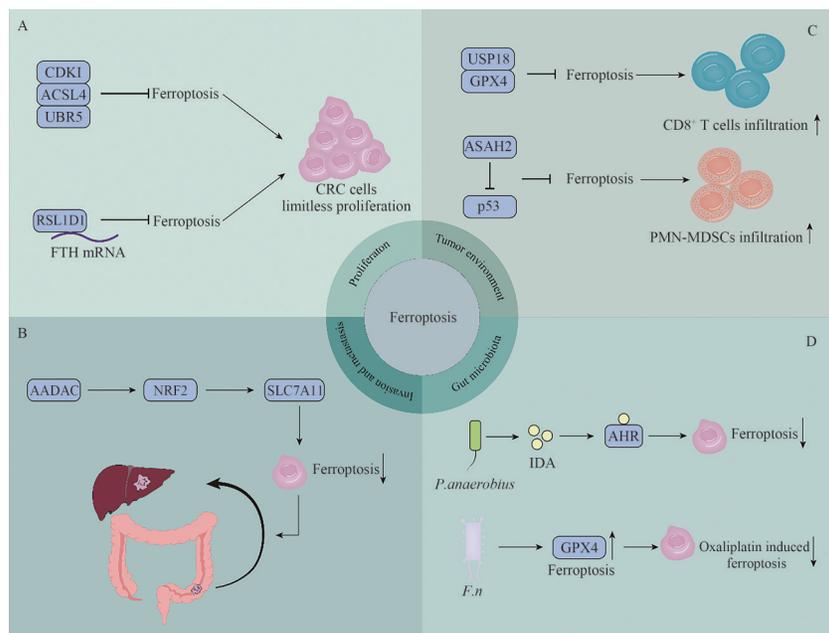
## 2 铁死亡在 CRC 治疗中的潜在作用

癌症作为全球范围内主要的致死性疾病,其持续增长的疾病负担凸显了开发抗肿瘤新疗法的迫切性。尽管以诱导细胞凋亡为代表的传统治疗策略在临床应用中取得了一定成效,但肿瘤细胞对凋亡诱导疗法产生的获得性耐药已成为制约治疗效果的关键瓶颈<sup>[57]</sup>。在此背景下,探索诱导 CRC 细胞铁死亡的新策略,不仅能够显著增强传统治疗方案的杀伤效应,还可恢复 CRC 细胞对现有治疗的敏感性<sup>[16]</sup>。因此,靶向铁死亡有望成为未来 CRC 临床治疗的关键方向之一。

### 2.1 铁死亡对化疗的影响

铁死亡在 CRC 化疗耐药性中的调控机制已成为当前的研究热点<sup>[58-59]</sup>。研究表明,铁死亡稳态的破坏不仅会增强肿瘤细胞对化疗药物的耐药性,还会显著降低抗肿瘤治疗的整体效果<sup>[60-62]</sup>。因此,如何通过诱导或恢复铁死亡机制来克服耐药性,已成为未来抗肿瘤治疗的重要研究方向。多项研究表明,部分化疗药物可直接诱导 CRC 细胞发生铁死亡。如顺铂可通过特异性耗竭 GSH 诱导人结肠癌细胞系 116(human colorectal carcinoma cell line 116, HCT116)发生铁死亡,并且与铁死亡诱导剂 Erastin 联合使用时,可产生显著的协同抗肿瘤效应<sup>[63]</sup>。最近被证实奥沙利铂可以通过抑制核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路诱导 CRC 细胞铁死亡和氧化应激<sup>[64]</sup>。进一步研究表明,下调 Nrf2 的表达能够增强奥沙利铂诱导的铁死亡效应<sup>[65]</sup>。

此外,调节铁死亡相关通路能够有效增强化疗药物的敏感性。如驱动蛋白家族成员 20A(kinesin



注:(A) CDK1 和 RSL1D1 通过抑制铁死亡促进 CRC 细胞无限增殖;(B) AADAC 通过抑制铁死亡促进 CRC 细胞肝转移;(C) CRC 细胞铁死亡会影响抗肿瘤细胞的免疫浸润;(D) 肠道微生物通过铁死亡途径与 CRC 串扰。

Notes: (A) CDK1 and RSL1D1 promote CRC cell proliferation by inhibiting ferroptosis; (B) AADAC promotes liver metastasis of CRC cells by inhibiting ferroptosis; (C) Ferroptosis of CRC cells affects the immune infiltration of anti-tumor cells; (D) Gut microbiota crosstalk with CRC through ferroptosis.

图 1 铁死亡参与调控 CRC 的进展  
 Fig. 1 Ferroptosis involves in regulating the progression of CRC

family member 20A, KIF20A) 在 CRC 中的高表达与奥沙利铂的耐药性密切相关。通过干扰 KIF20A/NUAK1/PP1 $\beta$ /GPX4 信号通路诱导铁死亡,从而提高 CRC 细胞对奥沙利铂的敏感性<sup>[61]</sup>。Fn 则通过上调 GPX4 的表达抑制铁死亡,从而增强 CRC 细胞对奥沙利铂的耐药性<sup>[54]</sup>。在 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)治疗中,FAM98A 家族蛋白成员 A (family with sequence similarity 98 member A, FAM98A) 可通过激活应激颗粒中 xCT 的翻译,抑制 CRC 细胞铁死亡,进而促进细胞增殖和 5-FU 耐药性。研究表明,二甲双胍可以逆转 FAM98A 介导的 CRC 细胞对 5-FU 的耐药性<sup>[66]</sup>。此外,脂钙蛋白 2 作为调节铁稳态的重要铁载体结合蛋白,可通过诱导 GPX4 和 xCT 的表达抑制铁死亡,同样可增强 CRC 细胞对 5-FU 的耐药性<sup>[67]</sup>。

然而,铁死亡与化疗耐药性之间的相互作用机制仍需进一步深入研究,包括如何精准调控铁死亡的诱导剂及相关分子,以避免对正常细胞的损伤,进而提升治疗的靶向性和有效性,这是当前面临的主要挑战。未来的研究可聚焦于联合靶向铁死亡与其他细胞死亡途径,以期开发出更为有效的抗肿

瘤治疗方案。

## 2.2 铁死亡对靶向治疗的影响

西妥昔单抗作为美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单克隆抗体药物,可通过阻断 EGFR 及其下游信号通路发挥抗肿瘤作用。然而,其在 Kirsten 鼠肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 基因突变的 CRC 患者中疗效受限。研究发现,KRAS 突变的 CRC 对西妥昔单抗的耐药性与铁死亡抑制状态密切相关<sup>[68]</sup>。铁死亡诱导剂(如  $\beta$ -榄香烯、蛇床子素等)已被证实可逆转这种耐药性,并增强西妥昔单抗的敏感性<sup>[69-71]</sup>。这些研究揭示了靶向铁死亡在克服 KRAS 突变相关耐药中的潜力。此外,其他药物也通过调控铁死亡相关信号通路展现了新的治疗机会。如阿帕替尼可通过激活长链脂肪酸延长酶 6 (elongation of very long chain fatty acids protein 6, ELOVL6)/ACSL4 通路促进铁死亡,进而增强化疗效果<sup>[72]</sup>。索拉非尼与 GPX4 抑制剂联用则能显著提高铁死亡水平并克服耐药问题<sup>[73]</sup>。这些研究进展为 KRAS 突变的 CRC 患者提供了新的治疗

选择。虽然吉非替尼在 EGFR 靶向治疗中效果有限,但联合铁死亡调控策略可能改善其疗效<sup>[74]</sup>。未来,铁死亡调控作为一种治疗策略,在提高 CRC 患者靶向治疗效果方面具有重要临床价值和应用前景。

### 2.3 铁死亡对免疫治疗的影响

铁死亡不仅可直接作用于肿瘤细胞抑制其生长,还可通过重塑 TME 增强免疫细胞的抗肿瘤能力。研究表明,铁死亡评分较低的肿瘤患者通常预后较差,且对免疫治疗反应不佳,这可能与 T 细胞功能受损及免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗效降低有关<sup>[75]</sup>。此外,肿瘤细胞铁死亡状态的改变会影响其对 PD-1/PD-L1 抑制剂的反应<sup>[76]</sup>。机制研究方面,载脂蛋白 L3 (apolipoprotein L3, APOL3) 与乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 的相互作用被认为是促进 CRC 细胞铁死亡的关键通路之一。通过调控 APOL3-LDHA 轴可增加  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 的分泌,同时降低乳酸水平,从而增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞的细胞毒性并诱导肿瘤细胞铁死亡<sup>[77]</sup>。此外,细胞色素 P4501B1 (cytochrome P4501B1, CYP1B1) 是一种参与花生四烯酸代谢的酶,其高表达与 CRC 的不良预后相关。CYP1B1 与 ACSL4 的表达呈负相关,抑制 CRC 细胞中 CYP1B1 的表达能够显著增强其对 PD-1 抑制剂的敏感性,为免疫治疗提供了新的靶点<sup>[78]</sup>。另有研究发现,6-姜辣素 (6-gingerol, Gin) 负载的磁性纳米颗粒药物可通过诱导铁死亡并影响微生物群代谢物,有效协同 ICI 的疗效,显著延长了 CRC 小鼠的生存期<sup>[79]</sup>。这些发现表明,在免疫治疗耐药的情况下,铁死亡调控可成为改善 TME 和增强免疫治疗效果的重要突破口。未来的研究应进一步探索如何通过调控铁死亡来优化免疫治疗方案,同时避免潜在的副作用。

### 2.4 其他铁死亡相关药物

近年来,研究逐渐揭示了中草药提取物通过调控铁死亡在 CRC 治疗中的潜在应用价值。与传统化疗药物相比,中草药提取物通常具有多靶点、多途径的作用特点,能够通过调控多条信号通路诱导铁死亡。如人参皂苷 Rh3 可通过 STAT3/p53/NRF2 信号轴触发 CRC 细胞铁死亡,展现出显著的抗肿瘤效果<sup>[80]</sup>。半夏泻心汤可通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导铁自噬,促使铁离子积累和 ROS 水平升高,最终导致 CRC 细胞发生铁死亡<sup>[81]</sup>。此外,昆明

鸡血藤素、黄芩素等多种中草药提取物也可通过不同机制有效诱导铁死亡,抑制 CRC 细胞的增殖和生长<sup>[82-85]</sup>。然而,尽管中草药提取物在体外实验和动物模型中表现出良好的抗肿瘤活性,其在临床应用中的潜力仍有待深入研究。一方面,中草药提取物的有效成分及其作用机制尚需进一步明确,以便开发特异性铁死亡诱导剂;另一方面,如何提高这些化合物在体内的生物利用度和靶向性也是当前面临的重要挑战。综上所述,中草药提取物作为铁死亡的潜在调控剂,不仅为 CRC 的治疗提供了新的研究方向,还可能在未来的个性化治疗中发挥重要作用(表 1)。

## 3 总结与展望

铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式,在 CRC 治疗领域展现出独特的临床价值。尽管靶向治疗和免疫治疗已经在 CRC 中取得了显著进展,但晚期患者的耐药性问题仍亟待解决。研究表明,铁死亡不仅在 CRC 的发生、发展过程中发挥了关键作用,还与肿瘤免疫微环境的调控、肿瘤细胞的侵袭、转移及治疗耐药等关键病理过程存在密切关联。近年来,铁死亡在解决耐药性问题上展现出广阔的前景。靶向铁死亡可通过调控肿瘤细胞的铁代谢和氧化应激反应,有效地诱导其死亡,甚至能够逆转肿瘤细胞对传统疗法的耐药情况。因此,系统阐明铁死亡的分子调控机制并开发具有临床转化价值的铁死亡诱导剂,已成为突破 CRC 耐药困境的重要研究方向。然而,这些药物在临床应用中的安全性和副作用仍需进一步评估。此外,有研究表明,肠道菌群可通过调控宿主铁代谢参与 CRC 的铁死亡进程。这一发现为探究微生物-铁死亡互作机制提供了新视角,并提示其作为潜在治疗靶点的可能性。随着对铁死亡调控机制研究的深入,更多的靶点和调控途径将被揭示,为新药研发奠定理论基础。同时,铁死亡诱导剂与现有的靶向治疗和免疫疗法联合应用可能增强治疗效果,克服耐药性问题。此外,如何通过精准医学手段,结合肿瘤患者的分子特征,制定个性化治疗方案,将是未来临床应用中的重要挑战和研究方向。综上所述,铁死亡的研究不仅为临床提供了新的治疗思路,也为耐药 CRC 的治疗提供了强有力的支持。通过进一步探索铁死亡在 CRC 中的生物学功能及其与微环境的相互作用,未来有望在 CRC 治疗领域取得突破性进

表 1 靶向结直肠癌铁死亡药物的功能及其作用机制

Tab. 1 The functions and mechanisms of targeted drugs that inducing ferroptosis in colorectal cancer

CRC 治疗药物	铁死亡诱导剂	作用机制	参考文献
顺铂	Erastin	顺铂可以耗竭 GSH, 协同 Erastin 诱导 CRC 细胞铁死亡	[63]
奥沙利铂	—	奥沙利铂通过抑制 NRF2 表达诱导 CRC 铁死亡	[64]
奥沙利铂	—	激活 KIF20A/NUAK1/PP1 $\beta$ /GPX4 轴可抑制奥沙利铂诱导的铁死亡	[61]
奥沙利铂	—	F. nucleatum 通过促进 GPX4 表达抑制铁死亡和奥沙利铂敏感性	[54]
5-FU	二甲双胍	二甲双胍通过抑制 xCT 的翻译诱导 CRC 铁死亡, 进而增强 CRC 对 5-FU 的敏感性	[66]
5-FU	—	Lipocalin 2 通过诱导 GPX4 和 xCT 的表达抑制铁死亡, 促进 CRC 对 5-FU 的耐药	[67]
西妥昔单抗	$\beta$ -榄香烯	$\beta$ -榄香烯通过诱导 KRAS 突变 CRC 的 ROS 积累和 GSH 消耗增强西妥昔单抗的疗效	[69]
西妥昔单抗	蛇床子素	蛇床子素通过抑制 AMPK、AKT 和 mTOR 的磷酸化提高西妥昔单抗对 KRAS 突变 CRC 患者的疗效	[71]
西妥昔单抗	3-溴丙酮酸	3-溴丙酮酸通过抑制 FOXO3a 磷酸化和降解, 激活 FOXO3a/AMPK $\alpha$ /pBeclin1 和 FOXO3a/PUMA 通路, 诱导 CRC 铁死亡	[70]
阿帕替尼	—	阿帕替尼通过 ELOVL6/ACSL4 轴促进 CRC 铁死亡	[72]
索拉非尼	RSL3	索拉非尼可导致铁和脂质过氧化物水平升高	[73]
—	人参皂苷 Rh3	通过激活 STAT3/p53/NRF2 轴触发 CRC 细胞铁死亡	[80]
—	半夏喜心汤	通过靶向 PI3K/AKT/mTOR 轴诱导 CRC 铁死亡	[81]
—	黄芩素	通过靶向 JAK2/STAT3/GPX4 轴诱导 CRC 铁死亡	[83]
—	新藤黄酸	通过激活 AMPK $\alpha$ /SLC7A11/GPX4 信号转导调节铁代谢, 诱导 CRC 细胞铁死亡	[85]

展, 为患者带来更好的治疗选择和预后改善。

### 参考文献

- DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467–1480. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32319-0.
- LIN J G, XIA L Z, OYANG L, et al. The POU2F1-ALDOA axis promotes the proliferation and chemoresistance of colon cancer cells by enhancing glycolysis and the pentose phosphate pathway activity [J]. Oncogene, 2022, 41(7): 1024–1039. DOI: 10.1038/s41388-021-02148-y.
- SHI J Y, SUN Z, GAO Z Y, et al. Radioimmunotherapy in colorectal cancer treatment: present and future [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1105180. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1105180.
- KENDZIA S, FRANKE S, KRÖHLER T, et al. A combined computational and functional approach identifies IGF<sub>2</sub>BP<sub>2</sub> as a driver of chemoresistance in a wide array of pre-clinical models of colorectal cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 89. DOI: 10.1186/s12943-023-01787-x.
- 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.
- GAO W T, WANG X Y, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7: 196. DOI: 10.1038/s41392-022-01046-3.
- YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. Cell, 2014, 156(1/2): 317–331. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. Nature, 2019, 575(7784): 693–698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
- WANG J W, WU N, PENG M J, et al. Ferritinophagy: research advance and clinical significance in cancers [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 463. DOI: 10.1038/s41420-023-01753-y.
- ZHANG C, LIU X Y, JIN S D, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 47. DOI: 10.1186/s12943-022-01530-y.
- MIAO Q, DENG W Q, LYU W Y, et al. Erianin inhibits the growth and metastasis through autophagy-dependent ferroptosis in KRAS<sup>G13D</sup> colorectal cancer [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 204: 301–312. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.008.
- HE Y, LING Y H, ZHANG Z Y, et al. Butyrate reverses ferroptosis resistance in colorectal cancer by inducing c-Fos-dependent xCT suppression [J]. Redox Biol, 2023, 65: 102822. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102822.
- BRIGELIUS-FLOHÉ R, MAIORINO M. Glutathione peroxidases [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(5): 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
- NIU B Y, LIAO K X, ZHOU Y X, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: Enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy [J]. Biomaterials, 2021, 277: 121110. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110.
- WANG C G, ZHANG R, WEI X M, et al. Metalloimmunology: the metal ion-controlled immunity [J]. Adv Immunol, 2020, 145: 187–241. DOI: 10.1016/bs.ai.2019.11.007.
- YAN H, TALTY R, JOHNSON C H. Targeting ferroptosis to treat colorectal cancer [J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(3): 185–188. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.11.003.
- 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.
- [18] DIXON S J, OLZMANN J A. The cell biology of ferroptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424–442. DOI: 10.1038/s41580-024-00703-5.
- [19] FINKEL T. Signal transduction by mitochondrial oxidants [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(7): 4434–4440. DOI: 10.1074/jbc.R111.271999.
- [20] BALABAN R S, NEMOTO S, FINKEL T. Mitochondria, oxidants, and aging [J]. *Cell*, 2005, 120(4): 483–495. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.001.
- [21] LILL R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins [J]. *Nature*, 2009, 460(7257): 831–838. DOI: 10.1038/nature08301.
- [22] YAO X M, LI W, FANG D, et al. Emerging roles of energy metabolism in ferroptosis regulation of tumor cells [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(22): e2100997. DOI: 10.1002/advs.202100997.
- [23] LIU M Y, LI H M, WANG X Y, et al. TIGAR drives colorectal cancer ferroptosis resistance through ROS/AMPK/SCD1 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182: 219–231. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.002.
- [24] WANG W, ZHOU L J, ZHANG X Y, et al. Mollugin suppresses proliferation and drives ferroptosis of colorectal cancer cells through inhibition of insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3/glutathione peroxidase 4 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115427. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115427.
- [25] CAO N, ZHANG F M, YIN J, et al. LPCAT2 inhibits colorectal cancer progression *via* the PRMT1/SLC7A11 axis [J]. *Oncogene*, 2024, 43(22): 1714–1725. DOI: 10.1038/s41388-024-02996-4.
- [26] LIU W W, LIU C Q, XIAO J, et al. HTRA1 interacts with SLC7A11 to modulate colorectal cancer chemosensitivity by inhibiting ferroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 228. DOI: 10.1038/s41420-024-01993-6.
- [27] LI H, YU K L, HU H L, et al. METTL17 coordinates ferroptosis and tumorigenesis by regulating mitochondrial translation in colorectal cancer [J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103087. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103087.
- [28] ZENG K X, LI W H, WANG Y, et al. Inhibition of CDK1 overcomes oxaliplatin resistance by regulating ACSL4-mediated ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(25): e2301088. DOI: 10.1002/advs.202301088.
- [29] XIA Y, YANG J F, LI C, et al. TMT-based quantitative proteomics analysis reveals the panoramic pharmacological molecular mechanism of  $\beta$ -elemenic acid inhibition of colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 830328. DOI: 10.3389/fphar.2022.830328.
- [30] JIN Y, ZHAO L, WANG S H, et al. RSL1D1 knockdown induces ferroptosis and mediates ferrous iron accumulation in senescent cells by inhibiting FTH1 mRNA stability [J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44(2): 129–142. DOI: 10.1093/carcin/bgad012.
- [31] WEI C, YANG C G, WANG S Y, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 64. DOI: 10.1186/s12943-019-0976-4.
- [32] ZHOU J M, XU W Q, WU Y B, et al. GPR37 promotes colorectal cancer liver metastases by enhancing the glycolysis and histone lactylation *via* Hippo pathway [J]. *Oncogene*, 2023, 42(45): 3319–3330. DOI: 10.1038/s41388-023-02841-0.
- [33] SUN R Q, LIN Z F, WANG X Y, et al. AADAC protects colorectal cancer liver colonization from ferroptosis through SLC7A11-dependent inhibition of lipid peroxidation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 284. DOI: 10.1186/s13046-022-02493-0.
- [34] LEI S Q, CHEN C Y, HAN F Y, et al. AMER1 deficiency promotes the distant metastasis of colorectal cancer by inhibiting SLC7A11- and FTL-mediated ferroptosis [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(9): 113110. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113110.
- [35] WANG J W, ZHANG Z L, ZHUANG J B, et al. CircCOL5A1 is involved in proliferation, invasion, and inhibition of ferroptosis of colorectal cancer cells *via* miR-1287-5p/SLC7A11 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(8): e23772. DOI: 10.1002/jbt.23772.
- [36] REN H T, WANG M C, MA X L, et al. METTL3 in cancer-associated fibroblasts-derived exosomes promotes the proliferation and metastasis and suppresses ferroptosis in colorectal cancer by eliciting ACSL3 m6A modification [J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 68. DOI: 10.1186/s13062-024-00511-z.
- [37] MENG X L, PENG X, OUYANG W X, et al. Musashi-2 deficiency triggers colorectal cancer ferroptosis by downregulating the MAPK signaling cascade to inhibit HSPB1 phosphorylation [J]. *Biol Proced Online*, 2023, 25(1): 32. DOI: 10.1186/s12575-023-00222-1.
- [38] LI J, JIANG J L, CHEN Y M, et al. KLF2 inhibits colorectal cancer progression and metastasis by inducing ferroptosis *via* the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Pathol Clin Res*, 2023, 9(5): 423–435. DOI: 10.1002/cjp.2.325.
- [39] WANG X Y, ZHOU Y J, NING L J, et al. Knockdown of ANXA10 induces ferroptosis by inhibiting autophagy-mediated TFRC degradation in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 588. DOI: 10.1038/s41419-023-06114-2.
- [40] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374–403. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.016.
- [41] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16): R921–R925. DOI: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
- [42] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409–413. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [43] SAHIN I H, AKCE M, ALESE O, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(10): 809–818. DOI: 10.1038/s41416-019-0599-y.
- [44] ANDRÉ T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207–2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
- [45] ZHENG Y C, SUN L Q, GUO J M, et al. The crosstalk between ferroptosis and anti-tumor immunity in the tumor microenvironment: molecular mechanisms and therapeutic controversy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(10): 1071–1096.

- DOI: 10.1002/cac2.12487.
- [46] MA X Z, XIAO L L, LIU L T, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8<sup>+</sup> T cell effector function and impairs their antitumor ability [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 1001–1012.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.02.015.
- [47] LI H Y, YANG P H, WANG J H, et al. HLF regulates ferroptosis, development and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 2. DOI: 10.1186/s13045-021-01223-x.
- [48] LI H O, SUN Y S, YAO Y M, et al. USP8-governed GPX4 homeostasis orchestrates ferroptosis and cancer immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(16): e2315541121. DOI: 10.1073/pnas.2315541121.
- [49] ZHU H B, KLEMENT J D, LU C W, et al. Asah2 represses the p53-Hmox1 axis to protect myeloid-derived suppressor cells from ferroptosis [J]. *J Immunol*, 2021, 206(6): 1395–1404. DOI: 10.4049/jimmunol.2000500.
- [50] KIM R, HASHIMOTO A, MARKOSYAN N, et al. Ferroptosis of tumour neutrophils causes immune suppression in cancer [J]. *Nature*, 2022, 612(7939): 338–346. DOI: 10.1038/s41586-022-05443-0.
- [51] QU R Z, ZHANG Y, MA Y P, et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): e2205563. DOI: 10.1002/advs.202205563.
- [52] WANG Z K, DAN W Y, ZHANG N N, et al. Colorectal cancer and gut microbiota studies in China [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2236364. DOI: 10.1080/19490976.2023.2236364.
- [53] LI X Y, WU D F, LI Q Y, et al. Host-microbiota interactions contributing to the heterogeneous tumor microenvironment in colorectal cancer [J]. *Physiol Genomics*, 2024, 56(2): 221–234. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00103.2023.
- [54] LI B W, WEI Z X, WANG Z Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces oxaliplatin resistance by inhibiting ferroptosis through E-cadherin/ $\beta$ -catenin/GPX4 axis in colorectal cancer [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 220: 125–138. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.226.
- [55] CUI W W, GUO M, LIU D, et al. Gut microbial metabolite facilitates colorectal cancer development *via* ferroptosis inhibition [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(1): 124–137. DOI: 10.1038/s41556-023-01314-6.
- [56] ZHANG R X, KANG R, TANG D L. Gut microbiome mediates ferroptosis resistance for colorectal cancer development [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(6): 796–797. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-0275.
- [57] GUO Y, WANG M, ZOU Y B, et al. Mechanisms of chemotherapeutic resistance and the application of targeted nanoparticles for enhanced chemotherapy in colorectal cancer [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 371. DOI: 10.1186/s12951-022-01586-4.
- [58] YANG L, YANG J L, KLEPPE A, et al. Personalizing adjuvant therapy for patients with colorectal cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(1): 67–79. DOI: 10.1038/s41571-023-00834-2.
- [59] VODENKOVA S, BUCHLER T, CERVENA K, et al. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107447. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447.
- [60] LI S Q, XU W T, YIN Y X, et al. SNHG4-mediated PTEN destabilization confers oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by inhibiting ferroptosis [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(5/6): 835–848. DOI: 10.1007/s10495-024-01948-3.
- [61] YANG C S, ZHANG Y, LIN S T, et al. Suppressing the KIF20A/NUAK1/Nrf2/GPX4 signaling pathway induces ferroptosis and enhances the sensitivity of colorectal cancer to oxaliplatin [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 13515–13534. DOI: 10.18632/aging.202774.
- [62] WANG G, WANG J J, ZHU Z M, et al. Targeting critical pathways in ferroptosis and enhancing antitumor therapy of Platinum drugs for colorectal cancer [J]. *Sci Prog*, 2023, 106(1): 368504221147173. DOI: 10.1177/00368504221147173.
- [63] LIU S, JIANG T, XIAO L, et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncologist*, 2021, 26(9): e1555–e1566. DOI: 10.1002/onco.13824.
- [64] LIU X, YAN C L, CHANG C X, et al. FOXA2 suppression by TRIM36 exerts anti-tumor role in colorectal cancer *via* inducing NRF2/GPX4-regulated ferroptosis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(35): e2304521. DOI: 10.1002/advs.202304521.
- [65] HUANG Y Z, YANG W C, YANG L, et al. Nrf2 inhibition increases sensitivity to chemotherapy of colorectal cancer by promoting ferroptosis and pyroptosis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14359. DOI: 10.1038/s41598-023-41490-x.
- [66] HE Z K, YANG J B, SUI C Y, et al. FAM98A promotes resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer by suppressing ferroptosis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 722: 109216. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109216.
- [67] CHAUDHARY N, CHOUDHARY B S, SHAH S G, et al. Lipocalin 2 expression promotes tumor progression and therapy resistance by inhibiting ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(7): 1495–1511. DOI: 10.1002/ijc.33711.
- [68] YAN H, TALTY R, JAIN A, et al. Discovery of decreased ferroptosis in male colorectal cancer patients with KRAS mutations [J]. *bioRxiv*, 2023: 2023.02.28.530478. DOI: 10.1101/2023.02.28.530478.
- [69] CHEN P, LI X J, ZHANG R N, et al. Combinative treatment of  $\beta$ -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5107–5119. DOI: 10.7150/thno.44705.
- [70] MU M C, ZHANG Q, ZHAO C Y, et al. 3-Bromopyruvate overcomes cetuximab resistance in human colorectal cancer cells by inducing autophagy-dependent ferroptosis [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(10): 1414–1425. DOI: 10.1038/s41417-023-00648-5.
- [71] ZHOU X H, KANG J, ZHANG L L, et al. Osthole inhibits malignant phenotypes and induces ferroptosis in KRAS-mutant colorectal cancer cells *via* suppressing AMPK/Akt signaling [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 92(2): 119–134. DOI: 10.1007/s00280-023-04549-0.
- [72] TIAN X Y, LI S Y, GE G Y. Apatinib promotes ferroptosis in colorectal cancer cells by targeting ELOVL6/ACSL4 signaling [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1333–1342. DOI: 10.2147/CMAR.S274631.

- [73] WANG L, WANG J, CHEN L. TIMP1 represses sorafenib-triggered ferroptosis in colorectal cancer cells by activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(4): 419–425. DOI: 10.1080/08923973.2022.2160731.
- [74] HUANG L H, FU L W. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5): 390–401. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.001. [PubMed]
- [75] LV Y, FENG Q Y, ZHANG Z Y, et al. Low ferroptosis score predicts chemotherapy responsiveness and immune-activation in colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2): 2033–2045. DOI: 10.1002/cam4.4956.
- [76] LIAO P, WANG W M, WANG W C, et al. CD8<sup>+</sup> T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity *via* ACSL4 [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 365–378. e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.003.
- [77] LV Y, TANG W T, XU Y Q, et al. Apolipoprotein L3 enhances CD8<sup>+</sup> T cell antitumor immunity of colorectal cancer by promoting LDHA-mediated ferroptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1284–1298. DOI: 10.7150/ijbs.74985.
- [78] CHEN C C, YANG Y B, GUO Y G, et al. CYP1B1 inhibits ferroptosis and induces anti-PD-1 resistance by degrading ACSL4 in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 271. DOI: 10.1038/s41419-023-05803-2.
- [79] LI B Y, ZU M H, JIANG A D, et al. Magnetic natural lipid nanoparticles for oral treatment of colorectal cancer through potentiated antitumor immunity and microbiota metabolite regulation [J]. *Biomaterials*, 2024, 307: 122530. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122530.
- [80] WU Y C, PI D J, ZHOU S Y, 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. DOI: 10.3724/abbs.2023068.
- [81] WANG Y, ZHAO T, HUANG C Y, et al. Effect and mechanism of Banxia Xiexin decoction in colorectal cancer: a network pharmacology approach [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155174. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155174.
- [82] WANG C X, CHEN L H, ZHUANG H B, et al. Auricularin enhances ROS generation to regulate colorectal cancer cell apoptosis, ferroptosis, oxeiptosis, invasion and colony formation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 587: 99–106. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.11.101.
- [83] 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.
- [84] WEI R R, ZHAO Y Q, WANG J, et al. Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11): 2703–2717. DOI: 10.7150/ijbs.59404.
- [85] MA X Q, XU M D, ZHANG X, et al. Gambogenic acid inhibits proliferation and ferroptosis by targeting the miR-1291/FOXA2 and AMPK $\alpha$ /SLC7A11/GPX4 axis in colorectal cancer [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(11): 1813–1824. DOI: 10.1002/cbin.12072.

校稿: 刘颖 李征

**本文引用格式:** 李世臻, 蒋贤杰, 彭球, 等. 铁死亡在结直肠癌中的最新研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2025, 15(3): 349–358. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.08.

**Cite this article as:** LI Shizhen, JIANG Xianjie, PENG Qiu, et al. The latest research progression of ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 349–358. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.08.