

# 胱氨酸/谷氨酸反向转运体的研究进展

唐珍, 王含彦, 郭冬梅

(川北医学院生物化学教研室, 四川 南充 637000)

**【摘要】** 胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (System Xc-) 是不依赖  $\text{Na}^+$  的跨细胞膜反向转运蛋白体, 由 1 条轻链 SLC7A11 (SLC7A11 基因) 和 1 条重链 4F2hc 又称 CD98 (SLC3A2 基因) 组成, System Xc-活性主要由 SLC7A11 决定。反向是指 System Xc-摄取胱氨酸、排出谷氨酸, 摄取的胱氨酸为胞内 GSH 合成提供原料, 排出谷氨酸参与胞外谷氨酸浓度调控。因此 System Xc-有抗氧化性和调控神经信号传递等作用, 与中枢神经系统疾病密切相关; 绝大多数癌症发展及治疗时癌细胞均会处于氧化应激状态, 且癌细胞内 SLC7A11 表达上调, 因此 System Xc-与癌症密切相关。本文综述了 System Xc-的结构及功能特征、System Xc-在中枢神经系统疾病及癌症发生发展及治疗中的作用, 为进一步探讨通过 System Xc-开发药物, 治疗疾病提供指导。

**【关键词】** 胱氨酸/谷氨酸反向转运体; 氧化应激; 神经系统疾病; 癌症

**【中图分类号】** R362 **【文献标志码】** A

胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (cystine/glutamate antiporter, System Xc-) 是不依赖  $\text{Na}^+$  的跨细胞膜胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白体, 反向指其摄取胞外胱氨酸进入细胞内, 交换细胞内谷氨酸到细胞外, 摄入细胞的胱氨酸被还原为半胱氨酸后, 一部分参与胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 合成, 另一部分则出细胞转化为胱氨酸, 重新参与 System Xc-循环。GSH 是一种重要抗氧化剂, 所以 System Xc-可调控细胞氧化应激; System Xc-释放谷氨酸调节胞外谷氨酸浓度, 当胞外谷氨酸过多时, 可抑制 System Xc-的功能, 使胱氨酸进入细胞减少, 同时谷氨酸是兴奋性神经递质, 具神经毒性和兴奋性双重作用。因此 System Xc-参与谷氨酸释放、胱氨酸转运及 GSH 的合成, 这些物质与神经信号转导, 细胞的抗氧化性, 肿瘤的发生发展及抗药性密切相关<sup>[1]</sup>。本文就 System Xc-的结构、功能及与疾病的关系做一综述, 为进一步探讨通过 System Xc-开发药物治疗疾病提供指导。

## 1 System Xc-概述

### 1.1 结构特征

System Xc-是异二聚体蛋白, 由 1 条轻链和 1 条重链组成, 二硫键连接两条链。轻链为 SLC7A11 (SLC7A11 基因), 又称转运亚基, 负责氨基酸转运, 对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性, System Xc-活性主要由 SLC7A11 决定; 重链 4F2hc 又称 CD98 (SLC3A2 基因), 又称调节亚基, 负责 SLC7A11 的

胞内运输和胞膜表达。轻链 SLC7A11 由 501 个氨基酸残基组成, 是一种 12 通道跨膜蛋白, N 端和 C 端均位于细胞内 (图 1)。人的 SLC7A11 基因位于 4 号染色体, 含 14 个外显子, SLC7A11 在脊椎动物中保守。重链 4F2hc 为单跨膜蛋白, N 端位于细胞内, C 端位于细胞外, 结构域高度糖基化。当 4F2hc 缺乏时, SLC7A11 蛋白水平显著下降, 表明 4F2hc 在维持 SLC7A11 蛋白稳定性中的重要作用, 另外 4F2hc 也是其他一些大中性氨基酸转运体和葡萄糖转运体的伴侣蛋白。

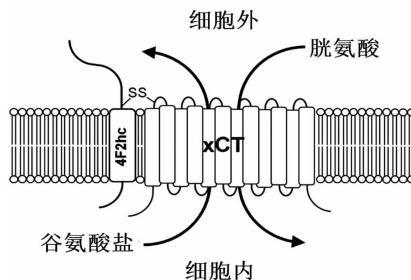


图 1 System Xc-结构

System Xc-由 4F2 重链 (4F2HC) 和轻链 SLC7A11 组成, 重链和轻链通过二硫键连接 (-S-S-)。System Xc 摄取胱氨酸进入细胞, 交换谷氨酸盐到细胞外。

### 1.2 表达的组织特异性及转运特点

SLC7A11 仅在特定的脑区和免疫组织如胸腺和脾脏中表达。SLC7A11 mRNA 在小鼠脑组织中有显著表达, 在属于免疫系统的胸腺和脾脏中, SLC7A11 的表达水平更高。在肺、心脏、肝、肾中未

见 SLC7A11 表达或极低水平。System Xc-在人的大脑和脊髓中高表达,在胰腺也有表达,但在外周白细胞,脾脏、胸腺及淋巴中 SLC7A11 表达极低或几乎不表达。另外, System Xc-在多种肿瘤如乳腺癌、淋巴瘤,胶质瘤中表达增加,提示 System Xc-与肿瘤发生密切相关。细胞膜两侧谷氨酸和胱氨酸浓度影响其氨基酸转运方向,细胞外谷氨酸是通过 System Xc-摄取胱氨酸的竞争性抑制剂。

## 2 System Xc-的功能特征

### 2.1 抗氧化应激作用

System Xc-摄取的胱氨酸被还原为半胱氨酸后,参与 GSH 合成,GSH 是哺乳类动物体内重要的抗氧化剂,可降低氧化应激。System Xc-缺乏的小鼠氧化还原平衡破坏。体外抑制 System Xc-活性导致氧化应激,引起 GSH 耗竭和细胞死亡。SLC7A11 敲除小鼠血浆内半胱氨酸/胱氨酸组合处于氧化状态,说明 System Xc-在维持胞外半胱氨酸浓度中发挥重要作用。细菌脂多糖刺激 SLC7A11 缺陷型和野生型小鼠腹腔巨噬细胞,可引起两种细胞的氧化应激增加,但 SLC7A11 缺陷型小鼠巨噬细胞活性氧含量高于野生型巨噬细胞,说明 SLC7A11 参与了巨噬细胞氧化应激的降低,SLC7A11 在应激下的保护作用被认为是由于它导入胱氨酸,促进 GSH 合成。

### 2.2 活性调控

System Xc-是高度可诱导氨基酸转运体。体外 System Xc-活性诱导物包括氧和多种亲电剂,在某些细胞类型中,细菌内毒素和炎症细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  也可诱导 System Xc-表达。常规细胞培养条件下,环境  $O_2$  为 21% 时,也能诱导不同类型细胞的 System Xc-活性。氨基酸缺乏(包括胱氨酸缺乏)、氧化损伤及葡萄糖饥饿均可诱导 SLC7A11 基因表达,SLC7A11 亚基活性增强。氧化应激诱导剂百草枯可引起肺组织 System Xc-表达增强。System Xc-活性受其特异性亚基 SLC7A11 转录水平的调控,核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和激活转录因子 4 (artificial transcription factor, ATF 4) 调控 SLC7A11 表达,小鼠 SLC7A11 基因的启动子区有多种抗氧化剂应答元件 (Antioxidant Response Element, ARE) 基序, Nrf2 与 ARE 结合并调控 ARE 介导的 SLC7A11 基因表达,一些致氧化损伤药物就是通过 Nrf2-ARE 信号通路激活 System Xc-表达。

## 3 System Xc-相关疾病

### 3.1 System Xc-与中枢神经系统疾病

System Xc-是脑内谷氨酸的重要来源,谷氨酸是兴奋性神经递质,影响兴奋性神经传递、兴奋阈,具兴奋性毒性,因此 System Xc-参与神经细胞的抗氧化作用及神经传递行为,中枢神经系统疾病与细胞外谷氨酸增多和细胞内 GSH 减少的 System Xc-功能紊乱密切相关。活性氧和炎症细胞因子增强 SLC7A11 的转录,因此 System Xc-可能参与了与氧化应激和神经炎症相关的神经系统疾病。

System Xc-是中枢神经小胶质细胞和星形胶质细胞中的一种转运体,在神经退行性疾病(包括多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森、癫痫和脑缺血)中表达增加。谷氨酸兴奋性毒性在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)病理过程中可引起少突胶质和轴突损伤,胞外谷氨酸在大脑中的浓度由 System Xc-控制。MS 模型小鼠中 System Xc-活性增加<sup>[2]</sup>。在胶质瘤中 System Xc-的表达普遍上调,谷氨酸转运蛋白的表达下调<sup>[3]</sup>,导致细胞外谷氨酸的积累和周围非肿瘤组织细胞兴奋性毒性的死亡;另外激活的小胶质细胞中 System Xc-的上调参与了谷氨酸过量介导的多种神经退行性疾病的发病机制。因此, System Xc-是治疗胶质瘤和神经炎症疾病的新药物靶点, System Xc-抑制剂可用于治疗以神经炎症和谷氨酸兴奋性毒性为特征的疾病<sup>[4]</sup>,另外研究发现 System Xc-可抑制自身免疫性炎症脱髓鞘 T 细胞浸润, System Xc-介导 T 细胞浸润和促进髓鞘破坏,疾病过程伴随中枢神经系统谷氨酸调节异常。System Xc-抑制剂可减轻慢性和复发性自身免疫性脑脊髓炎,抑制疾病发展<sup>[5]</sup>。有观点指出抑制 System Xc-虽有助于降低谷氨酸兴奋性毒性,但同时降低了 System Xc-的抗氧化应激能力,所以最佳方案是同时上调 System Xc-和谷氨酸转运体表达<sup>[6]</sup>。

### 3.2 System Xc-与肿瘤

3.2.1 癌细胞 SLC7A11 表达上调 胶质瘤研究发现 System Xc-摄入半胱氨酸,合成 GSH,癌细胞抗氧化应激能力增强; System Xc-释放谷氨酸可引起兴奋性毒性导致神经元死亡,为肿瘤扩张提供空间,同时谷氨酸还可激活胶质瘤受体增强肿瘤迁徙能力。研究发现淋巴瘤、胶质瘤,胰腺癌,乳腺癌,口腔鳞状细胞癌内 SLC7A11 表达上调<sup>[7-10]</sup>。与癌旁组织和正常口腔细胞系相比, MIR-375 在口腔鳞状细胞癌细胞中表达明显下调,而 SLC7A11 表达上调; miR-375 能有效抑制口腔鳞癌细胞中 SLC7A11 的表达而达到抑癌作用<sup>[8]</sup>。吸烟可诱导口腔癌细胞中 SLC7A11 的表达,提示 SLC7A11 的过度表达可能支持肺癌的进展。SLC7A11 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞膜上高表达,

SLC7A11 表达与癌晚期相关,并预示 5 年生存率下降<sup>[11]</sup>;多形性胶质母细胞瘤 (glioblastomultiforme, GBM) 是成人最具侵袭性的原发性恶性脑肿瘤。GBM 细胞上调了 SLC7A11 的表达, System Xc-调节 GSH 的产生和胶质瘤的生长<sup>[7]</sup>。

3.2.2 System Xc-与肿瘤多重耐药 多重耐药性 (multidrug resistance, MDR) 是癌细胞对不同药物同时产生耐药性, MDR 是癌症化疗效果不佳的主要原因, SLC7A11 表达上调与肿瘤细胞的耐药有关。癌症治疗时癌细胞处于氧化应激状态, SLC7A11 表达的增加可增加癌细胞内 GSH, 导致癌细胞抵抗放疗的能力增强<sup>[12]</sup>。SLC7A11 的表达与 1400 种候选抗癌药物中的 296 种呈负相关性, 如格尔德霉素, 南蛇藤醇等。System Xc-抑制剂可降低细胞内 GSH, 增强格尔德霉素抗癌作用, 逆转细胞对抗癌药物<sup>[13-15]</sup>的多药耐药性, 且 System Xc-特异性地介导对产生大量 ROS 的抗癌药物的耐药性, 如格尔德那霉素和南蛇藤醇。肺腺癌对顺铂的敏感性直接关系到癌患者的预后, System Xc-的高表达水平, 促进了肺腺癌细胞对顺铂的耐药性<sup>[16]</sup>。

3.2.3 System Xc-受潜在致癌途径的调控 System Xc-受多条潜在致癌途径的调控, System Xc-不仅可以在基因水平, mRNA 或蛋白水平被抑制或激活, 还可以通过 Nrf 2 途径及 ATF 4 途径被调控。Nrf2/ARE/SLC7A11 通路及 eIF2 $\alpha$ /ATF4/SLC7A11 通路调控 System Xc-活性。在淋巴瘤<sup>[7]</sup>、胶质瘤<sup>[8]</sup>和胰腺癌<sup>[9]</sup> SLC7A11 在 mRNA 或蛋白水平上调, 人乳腺癌中 microRNA miR-26b 可沉默 SLC7A11 mRNA, 抑制 SLC7A11 表达<sup>[17]</sup>; Nrf2 与 ARE 结合并调控 ARE 介导的靶基因表达, 在小鼠 SLC7A11 基因的启动子区域已鉴定出至少有 4 种 ARE 基序, 在多种癌细胞系<sup>[18]</sup>中发现, Nrf 2 的激活可导致 SLC7A11 上调; 在多种癌症中 ATF4 被激活, 培养基内氨基酸缺乏可激活磷酸化真核翻译起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ,)/转录激活因子 4 (activating transcription factor-4, ATF4)/SLC7A11 通路。eIF2 $\alpha$  磷酸化后激活 ATF4 生成, 生成的 ATF4 与一些辅助蛋白结合成活性蛋白体, 然后与 SLC7A11 基因启动子上的氨基酸反应元件结合, 激活 SLC7A11 转录<sup>[19]</sup>。

3.2.4 System Xc-与癌症治疗 System Xc-可做为肿瘤治疗的潜在靶点, 抑制 System Xc-可减少癌细胞增殖、侵袭及转移。在体外谷氨酸抑制 System Xc-介导的胱氨酸摄取导致的恶性细胞体外增殖<sup>[20]</sup>; System Xc-抑制剂磺胺嘧啶可抑制胶质瘤, 淋巴瘤, 乳腺癌、前列腺癌、非小细胞性肺癌和胰腺癌

细胞的生长<sup>[21-22]</sup>, 磺胺嘧啶可通过抑制 NF- $\kappa$ B 激活, 进而抑制 System Xc- (导致半胱氨酸和 GSH 缺乏)。

食道癌的体外实验发现, 特异的 siRNA 沉默 SLC7A11 基因可抑制癌细胞的侵袭, 磺胺嘧啶抑制癌向体内转移<sup>[15]</sup>。磺胺嘧啶协同增强 X 射线对黑色素瘤细胞的杀伤作用, 提高放射治疗的敏感性, 表明使用磺胺嘧啶治疗抗射线癌症的可能性<sup>[23]</sup>。化疗药物替莫唑胺与磺胺嘧啶联合使用对癌细胞杀伤有协同作用, SLC7A11 在多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 中介导 GBM 对替莫唑胺的耐药性。U251 胶质瘤细胞 SLC7A11 基因敲除则癌细胞 GSH 生成减少, ROS 增加, 细胞的死亡增加。SLC7A11 过表达增强癌细胞抗氧化应激能力, 降低对替莫唑胺的敏感性<sup>[24]</sup>。

对小鼠和人乳腺癌细胞的研究发现, TrkA 抑制剂 AG 879 可摄取胱氨酸, 释放谷氨酸, 引起其下游 System Xc-功能亚基 SLC7A11 的抑制, 降低 System Xc-活性, 减轻小鼠癌痛及降低癌细胞抗氧化应激能力。因此, System Xc-介导的 TrkA 抑制为癌症疼痛治疗提供潜在干预靶点<sup>[25]</sup>。

System Xc-抑制剂可优先杀死 Tp 53 突变癌细胞<sup>[26]</sup>; 可通过抑制 Nrf 2/SLC7A11/GSH 和 APR-246 协同诱导突变型 p53 肿瘤的凋亡。SLC7A11 在乳腺癌中高表达, 其下调则改变体外乳腺癌干细胞功能, 抑制癌细胞的体内肺转移<sup>[9]</sup>, SLC7A11 受 NRF 2 的调控。增加 Nrf 2 的核内转运或 Nrf 2 表达上调, 则 SLC7A11 mRNA 和蛋白表达增加; Keap 1 过表达则抑制 SLC7A11 表达, keap 1 的 siRNA 敲除则上调了 SLC7A11 蛋白水平和转运蛋白活性。说明 Keap1/Nrf2/SLC7A11 通路在 System Xc-平衡乳腺癌细胞氧化应激中的重要性<sup>[27]</sup>, 同时此通路也可作为抑制肿瘤的靶点。在体外异丙酚通过抑制 System Xc-活性, 进而抑制 C6 胶质瘤细胞的活性、增殖, 侵袭性和迁移。人胰腺癌细胞组织培养物中添加半胱氨酸酶, 则癌细胞死亡。SLC7a11 亚基的缺失抑制 PDAC 的生长<sup>[28]</sup>。苯并吡喃衍生物 2-imino-6-methoxy-2H-chromene-3-carbothioamide (IMCA) 显著抑制结直肠癌细胞的活力<sup>[29]</sup>。

## 4 展望

System Xc-可摄取胱氨酸, 在细胞内合成 GSH, 调控细胞抗氧化性; 同时释放谷氨酸, 激活谷氨酸受体, 介导神经信号传递, 因此在中枢神经系统 System Xc-具有抗氧化和兴奋性毒性双重作用, 而在不同神经系统疾病中的具体作用还需深入研究。

System Xc-特异性亚单位 SLC7A11 在体内正常条件下表现出限制性的表达模式,如 SLC7A11 在正常脑组织中主要表达于脑内,虽然 SLC7A11 基因在人类癌症中的突变频率普遍较低,但在人类各种癌症中都有高表达;但同时氧化应激状态可被诱导,如炎症刺激诱导 System Xc-表达,引起 GSH 合成增加,从而增强抗氧化防御。所以 System Xc-保护正常细胞免受致癌物导致的氧化损伤,参与癌肿瘤的发生,恶性发展及抗肿瘤药物的耐药性,是癌症治疗和预防的潜在靶点。如 SLC7A11 可能是治疗高表达 SLC7A11 的理想靶点,磺胺吡啶或麦角黄素治疗可抑制肿瘤的发展<sup>[18]</sup>,表明这些药物对癌症的治疗作用,开发高特异性的 SLC7A11 抑制剂将对靶向治疗癌症至关重要。未来开发更多 System Xc-抑制剂和发现诱导 System Xc-的方法可为进一步研究其生理功能和相关疾病治疗铺平道路。System Xc-受多条潜在致癌途径的调控,Nrf2/ARE / SLC7A11 通路及 eIF2 $\alpha$ /ATF4/SLC7A11 通路调控 System Xc-活性,NGF/ TrkA/ SLC7A11 通路则与癌性骨痛有关,突变型 p53 蛋白/Nrf 2/SLC7A11/GSH, 调控 Tp 53 相关癌症的发生发展,Keap 1/Nrf2/SLC7A11 通路在乳腺癌细胞氧化应激中具重要作用,未来还需进一步详细研究各通路,发现新的通路,并可研发针对不同通路的药物以治疗疾病或作为研究 System Xc-的工具药物。

研究发现除 SLC7A11 外还有 SLC1A5、SLC7A5 和 SLC6A14 这 3 种氨基酸转运蛋白在癌症中高表达,且这些转运体在功能上是耦合的,从而极大提高其促进癌症生长和抗药性,因此未来研究中也需考虑不同转运体的这种协同作用<sup>[30]</sup>。

## 参考文献

[1] Lewerenz J. The Cystine/Glutamate Antiporter System Xc- in Health and Disease; From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Opportunities[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2013, 18(5):522 - 555.

[2] Hoehne A, James ML, Alam IS, *et al.* FSPG - PET reveals increased cystine/glutamate antiporter (xc-) activity in a mouse model of multiple sclerosis[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1):55.

[3] Sørensen MF, Heimisdóttir SB, Sørensen MD, *et al.* High expression of cystine-glutamate antiporter SLC7A11 (SLC7A11) is an independent biomarker for epileptic seizures at diagnosis in glioma[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2018, 138(1):49 - 53.

[4] Lewerenz J, Methner A. Regulation of SLC7A11 expression and system xc- function in neuronal cells[J]. *Amino Acids*, 2012, 42(1):171 - 179.

[5] Evonuk KS, Baker BJ, Doyle RE, *et al.* Inhibition of system Xc- transporter attenuates autoimmune inflammatory demyelination[J].

*J Immunol*, 2015, 195(2):450 - 463.

[6] Figuera-Losada M, Thomas AG, Stathis M, *et al.* Development of a primary microglia screening assay and its use to characterize inhibition of system xc-, by erastin and its analogs[J]. *Biochemistry & Biophysics Reports*, 2017, 9(3):266.

[7] Garcia CG, Kahn SA, Geraldo L, *et al.* Combination Therapy with Sulfasalazine and Valproic Acid Promotes Human Glioblastoma Cell Death Through Imbalance of the Intracellular Oxidative Response[J]. *Molecular Neurobiology*, 2018, (7):1 - 18.

[8] Wu Y, Sun X, Song B, *et al.* MiR-375/SLC7A11 axis regulates oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion[J]. *Cancer Medicine*, 2017, 6(7):3 - 8.

[9] Bolli E, O'Rourke JP, Conti L, *et al.* A Virus-Like-Particle immunotherapy targeting Epitope-Specific anti-SLC7A11 expressed on cancer stem cell inhibits the progression of metastatic cancerin vivo[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3):15 - 21.

[10] Kwak MK, Kensler TW. Targeting NRF2 signaling for cancer chemoprevention[J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2010, 244(1):66 - 76.

[11] Ji X, Qian J, Rahman SMJ, *et al.* xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non - small cell lung cancer progression[J]. *Oncogene*, 2018, Doi: 10.1038/s41388-018-0307-z.

[12] Huang Y, Penchala S, Pham AN, *et al.* Genetic variations and gene expression of transporters in drug disposition and response[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(1):237 - 254.

[13] Huang Y, Dai Z, Barbacioru C, *et al.* Cystine-Glutamate Transporter SLC7A11 in Cancer Chemosensitivity and Chemoresistance[J]. *Cancer Research*, 2005, 65(16):7446 - 7454.

[14] Liu R, Blower PE, Pham AN, *et al.* Cystine - glutamate transporter SLC7A11 mediates resistance to geldanamycin but not to 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin[J]. *Molecular Pharmacology*, 2007, 72(6):1637 - 1646.

[15] Pham AN, Blower PE, Alvarado O, *et al.* Pharmacogenomic approach reveals a role for the xc- cystine/glutamate antiporter in growth and celastrol resistance of glioma cell lines[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(3):949 - 958.

[16] Hiyama N, Ando T, Maemura K, *et al.* Glutamate - cysteine ligase catalytic subunit is associated with cisplatin resistance in lung adenocarcinoma[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2018, 4(2):237 - 250.

[17] Liu XX, Li XJ, Zhang B, *et al.* MicroRNA-26b is underexpressed in human breast cancer and induces cell apoptosis by targeting SLC7A11[J]. *Febs Letters*, 2011, 585(9):1363 - 1367.

[18] Zhang P, Singh A, Yegnasubramanian S, *et al.* Loss of Kelch-Like ECH-Associated Protein 1 Function in Prostate Cancer Cells Causes Chemoresistance and Radioresistance and Promotes Tumor Growth[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2010, 9(2):336 - 338.

[19] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, *et al.* CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the SLC7A11 subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3):387 - 400.

[20] Lo M, Ling V, Wang YZ, *et al.* The Xc- cystine/glutamate antiporter; a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance[J]. *British Journal of Cancer*, 2008, 99(3):464 - 472.

[21] Clemons NJ, Liu DS, Duong CP, *et al.* Inhibiting system Xc- and

- glutathione biosynthesis-a potential Achilles' heel in mutant-p53 [J]. *cancer*,2017,4(5):10-15.
- [22] Liu DS, Duong CP, Haupt S, *et al.* Inhibiting the system Xc-/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation [J]. *Nature Communications*,2017,8(14844):14844.
- [23] Nagane M, Kanai E, Shibata Y, *et al.* Sulfasalazine, an inhibitor of the cystine-glutamate antiporter, reduces DNA damage repair and enhances radiosensitivity in murine B16F10 melanoma [J]. *Plos One*,2018,13(4):e0195151.
- [24] Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, *et al.* Increased expression of system Xc- in glioblastoma confers an altered metabolism and chemoresistance [J]. *Molecular Cancer Research Mcr*,2016,14(12):1229-1231.
- [25] Miladinovic T, Ungard RG, Linher-Melville K, *et al.* Functional effects of TrkA inhibition on system Xc- mediated glutamate release and cancer-induced bone pain [J]. *Mol Pain*,2018,Doi:10.1177/1744806918776467.
- [26] Ye P, Mimura J, Okada T, *et al.* Nrf2- and ATF4-dependent upregulation of xCT modulates the sensitivity of T24 bladder carcinoma cells to proteasome inhibition [J]. *Molecular & Cellular Biology*, 2014,34(18):3421-3434.
- [27] Habib E, Linhermelville K, Lin HX, *et al.* Expression of SLC7A11 and activity of system xc(-) are regulated by NRF2 in human breast cancer cells in response to oxidative stress [J]. *Redox Biology*,2015,5(3):33-42.
- [28] Badgley MA, Kremer DM, Carlo HM, *et al.* Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*,2020,368(6486):85-89.
- [29] Zhang L, Liu W, Liu F, *et al.* MCA induces ferroptosis mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR pathway in colorectal cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2020,Doi:10.1155/2020/1675613.
- [30] Bhutia YD, Babu E, Ramachandran S, *et al.* Amino acid transporters in cancer and their relevance to "glutamine addiction": novel targets for the design of a new class of anticancer drugs [J]. *Cancer Res*,2015,75(9):1782-1788.
- (收稿日期:2020-12-15 修回日期:2021-05-12)

(上接第 1518 页)

- [6] 中华医学会. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年) [J]. *中华全科医师杂志*,2018,17(11):856-870.
- [7] Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, *et al.* Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline [J]. *Chest*,2015,147(4):894-942.
- [8] 张朝辉. 慢阻肺急性加重期患者外周血 M1/M2 单核细胞比例与肺功能的关系分析 [J]. *中国实验诊断学*,2021,25(5):638-641.
- [9] 钟萍, 范贤明, 蒋雪莲, 等. 吸烟对 COPD 稳定期患者血清 IL-6, IL-18, CC16 水平及营养状况的影响 [J]. *山东医药*,2017,57(25):27-30.
- [10] 褚新颖, 李立宇. 白介素在慢性阻塞性肺疾病气道炎症中的作用 [J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*,2014,30(5):110-113.
- [11] 李林, 杨智晖, 刘青, 等. 血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  在 COPD 患者肺癌辅助诊断中的价值分析 [J]. *川北医学院学报*,2019,34(3):344-348.
- [12] Jayailaka H, Tyle P, Chen JJ, *et al.* Synergistic IL-6 and IL-8 paracrine signalling pathway infers a strategy to inhibit tumour cell migration [J]. *Nature Communications*,2017,8(6):15584-15590.
- [13] 周仁江. 毛细支气管炎患儿血清 IL-6、IL-8、INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  水平动态变化与病情关系的研究 [J]. *第三军医大学学报*,2007,29(12):1261-1262.
- [14] Mckinsty KK, Strutt TM, Buck A, *et al.* IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge [J]. *Journal of Immunology*,2009,182(12):7353-7363.
- [15] Wei B, Tian T, Liu YG. IL-10 combined with NGAL has diagnostic value for AECOPD combined with AKI [J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*,2020,15:637-644.
- [16] Chaudhry A, Samstein R, Treuting P, *et al.* Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation [J]. *Immunity*,2011,34(4):566-578.
- [17] Zhang L, Cheng Z, Liu W, *et al.* Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*,2013,10(4):459-465.
- [18] 周士飞, 余林, 熊昊. 慢性阻塞性肺病患者呼出气冷凝液 IL-17, IL-10, 8-iso-PG 水平测定及临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*,2019,18(17):1855-1857.
- [19] 杨晶, 邝相如. IL-23、IL-17 及 IL-10 变化与 COPD 及 BODE 指数的相关性研究 [J]. *临床肺科杂志*,2014,19(12):2189-2191.
- (收稿日期:2021-05-01 修回日期:2021-07-12)