

• 肿瘤专栏 •

非编码 RNA 调控铁死亡介导肺癌耐药研究进展

王金红¹(综述),郝丹丹^{2*},王玉敏³(审校)

(1.赤峰学院附属医院检验科,内蒙古赤峰 024000;2.赤峰学院医学部基础医学院生理学教研室,内蒙古赤峰 024000;
3.航天中心医院,北京大学航天临床医学院呼吸与危重症医学科,北京 100049)

[摘要] 铁死亡是一种铁依赖介导的脂质过氧化诱导的调节细胞死亡形式,与肿瘤发生密切相关。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)能够调节非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的铁死亡,进而调控 NSCLC 耐药。本文总结了 ncRNA 通过调控铁死亡进而调控 NSCLC 耐药的发病机制进展,有助于理解 ncRNA 在 NSCLC 铁死亡和耐药进展中的作用,并可能为未来探索新的 NSCLC 诊断和治疗生物标志物提供新的思路。

[关键词] 癌,非小细胞肺;铁死亡;非编码 RNA doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.008

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0792-04

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型,约占肺癌的 80%^[1]。世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球癌症数据显示,全球肺癌新发病例 220 万例,发病率占全部癌症的 11.4%,死亡病例 180 万例,占全部癌症的 18%,2020 年我国肺癌新发病例 82 万例,占新发癌症病例的 17.9%,死亡病例 71 万例,占癌症死亡总数的 23.8%。2020 年,我国近 1/5 的新发癌症和近 1/4 的癌症死亡病例均来自于肺癌。铁死亡可通过介导耐药、放疗抵抗和调控免疫治疗抑制参与 NSCLC。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)通过调节铁死亡,在 NSCLC 的发生和发展中起着重要作用^[2-3],能够调节 NSCLC 中的铁死亡,进而调控肺癌耐药。本文总结了 ncRNA 通过调控铁死亡调控 NSCLC 耐药的发病机制进展,有助于理解 ncRNA 在 NSCLC 铁死亡和耐药进展中的作用,并可能为未来探索新的 NSCLC 诊断和治疗生物标志物提供新的思路。

1 铁死亡

铁死亡是一种新型的调节性细胞死亡,其特征是磷脂膜的铁依赖性氧化修饰^[4-8]。铁死亡是

2012 年提出的一种由铁依赖性、脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)引起的调节性细胞死亡形式^[9]。铁死亡反映了铁死亡防御系统和促进因素之间的不平衡^[10]。当后者取代前者时,致命的 LPO 物质会积聚在细胞膜上,导致膜破裂和细胞死亡^[10-12]。铁死亡的关键特征包括膜 LPO、细胞内铁稳态失衡和抗氧化防御体系的丧失^[5-6]。铁死亡的发生需要 2 个关键启动信号,即抑制抗氧化系统溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/谷胱甘肽(glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)通路受到抑制和游离铁的积累。在铁死亡过程中,多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)极易发生过氧化,从而破坏脂质双层,破坏膜功能。将 PUFA 掺入细胞磷脂(尤其是磷脂酰乙醇胺)需要参与脂肪酸合成的特定酶即酯酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的作用。ACSL4 使 PUFA 酯化生成 PUFA-CoA,随后通过溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)将 PUFA-CoA 掺入磷脂膜。铁死亡的最后一步是 LPO 或其二级产物直接或间接诱导血浆或细胞器膜上的孔隙形成,最终引发细胞死亡。生物化学上,细胞内 GSH 的耗尽和 GPX4 的活性失活导致细胞铁死亡,因为 GPX4 催化的还原反应不能消除过量产生的 LPO 物质^[13]。

2 ncRNA 调控铁死亡在 NSCLC 耐药中作用

ncRNA 是无蛋白编码功能的一类功能性转录

[收稿日期]2024-05-27

[基金项目]内蒙古自然科学基金(2022MS08032);航天中心医院院级课题(YN202402;YN202423)

[作者简介]王金红(1981-),女,内蒙古兴安盟人,赤峰学院附属医院副主任检验技师,医学学士,从事肿瘤生物标志物研究。

* 通信作者。E-mail:erlin_1999@163.com

本,其可分为两大类:即>200核苷酸的 long ncRNA 和<200个核苷酸的 small ncRNA^[14]。因此,某些 ncRNAs 能够作为癌基因或抑癌基因发挥作用。在肿瘤中发挥重要作用的主要调节性 ncRNAs 包括小 RNA (microRNAs, miRNAs)、长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 以及环状 RNAs (circular RNAs, circRNAs)。

新出现的证据表明,表观遗传学修饰通过基因转录、转录后或翻译后过程影响铁死亡,靶向调节铁死亡的表观遗传学和翻译后修饰有望为癌症治疗提供新的方向^[15-16]。ncRNA 作为调节分子在转录水平、翻译水平和翻译后水平改变基因表达,介导一系列细胞过程,如染色质重塑、转录以及转录后修饰

等^[14]。作为表观遗传学修饰重要机制之一的 ncRNA 越来越被认为是铁死亡的重要调节因子。在癌症中,ncRNA 调节铁死亡的潜在机制是 ncRNA 调节作为铁死亡防御系统或铁死亡促进因子发挥作用的铁死亡相关基因^[17]。最近,ncRNA 已被证明通过调节线粒体相关蛋白、铁代谢、谷胱甘肽代谢和 LPO,参与调节铁死亡的生物学过程,从而影响癌症生物学^[2-3,17-21]。ncRNA 通过影响铁代谢、脂质代谢、SLC7A11/GPX4 通路、谷氨酰胺代谢、Nrf2 通路等来调节癌症细胞的铁死亡^[17]。ncRNAs 通过调节铁死亡,在 NSCLC 耐药中发挥重要作用见表 1。

表 1 ncRNA 调控铁死亡在 NSCLC 耐药中作用

NcRNA	表达/功能	耐药	铁死亡靶点	对 NSCLC 影响	参考文献
miR-324-3p	↓/肿瘤抑制基因	顺铂	↓GPX4	逆转顺铂耐药性;↑顺铂诱导的 A549/DDP 细胞铁死亡	[22]
miR-4443	↑/癌基因	顺铂	↑铁死亡抑制蛋白 1	外泌体 miR-4443 在受体细胞中诱导顺铂耐药性。miR-4443 的过表达在体外抑制了由顺铂治疗诱导的 FSP1 介导的铁死亡,并在体内增强了肿瘤生长	[23]
miR-6077	↑/癌基因	顺铂/培美曲塞	NRF2/SLC7A11/NQO1	miR-6077 逆转顺铂/培美曲塞诱导的铁死亡;miR-6077 在细胞系和患者来源的异种移植模型中对顺铂/培美曲塞脱敏的 NSCLC 细胞的过表达	[24]
miR-744-5p/ miR-615-3p	↑/癌基因	顺铂	GPX4	异丙酚通过 miR-744-5p/miR-615-3p 轴诱导 GPX4 介导的铁死亡。异丙酚上调 miR-744-5p/miR-615-3p 以抑制 GPX4 的转录。GPX4 的上调或 miR-744-5p/miR-615-3p 的下调减弱了丙泊酚对顺铂化疗耐药性的抑制作用。	[25]
lncRNA ITGB2-AS1	↑/癌基因	顺铂	FOSL2/NAMPT	通过激活 FOSL2/NAMPT 轴抑制铁死亡,促进顺铂耐药性。	[26]
lncRNA H19	↓/肿瘤抑制基因	埃罗替尼	—	β-榄香烯通过上调 lncRNA H19 来诱导铁死亡,从而增强厄洛替尼的敏感性。	[27]
lncRNA NEAT1_1	?/癌基因	吉非替尼	AKR1C1	通过增加 AKR1C1 介导的铁死亡逃避来促进吉非替尼耐药性。	[28]
CircDTL	↑/癌基因	顺铂紫杉醇,吉非替尼,多西他赛	GPX4	circDTL 的沉默提高了 NSCLC 细胞对化疗药物的敏感性,并抑制了体内肿瘤的生长	[29]

AKR1C1:醛酮还原酶家族 1 成员 C1 (Aldo-keto reductase family 1 member C1); FOSL2: FOS 相关抗原 2 (fos-related antigen-2); NAMPT: 烟酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyl transferase)

2.1 miRNA 调控铁死亡参与 NSCLC 耐药 在顺铂耐药的 A549 (A549/DDP) 细胞中观察到 miR-324-3p 的表达下调^[22]。miR-324-3p 的过表达可逆转顺铂耐药性。miR-324-3p 靶向 GPX4, 而过表达 GPX4 能够逆转 miR-324-3p 介导的 A549/DDP 细胞对顺铂敏感性的增加^[22]。miR-324-3p 促进 A549/DDP 细胞中顺铂诱导的铁死亡。GPX4 抑制剂 RSL3 可以模拟 miR-324-3p 上调在增加顺铂耐药细胞对药物敏感性方面的作用^[22]。

miR-324-3p 通过抑制 NSCLC 中的 GPX4 诱导铁死亡,从而共同逆转顺铂耐药。在顺铂抗性肿瘤释放的外泌体中观察到 miR-4443 水平上调。外泌

体介导 miR-4443 向敏感细胞的转移,从而在受体细胞中导致对化疗耐药^[23]。miR-4443 在敏感细胞中的过表达增强了对顺铂的耐药性,沉默 miR-4443 克服了对顺铂耐药。甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 被鉴定为 miR-4443 的靶基因^[23]。miR-4443 通过 METTL3 以 m6A 依赖的方式上调 FSP1,从而抑制铁死亡来促进对顺铂耐药^[23]。

miR-6077 是 LUAD 中 CDDP/PEM 耐药性的关键驱动因素^[24]。miR-6077 通过周期素依赖性激酶抑制因子 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1 A, CDKN1A)/细胞周期阻滞和 KEAP1/铁死亡途

径促进肺腺癌中顺铂/培美曲塞的耐药性。过表达的 miR-6077 在体外和体内降低了肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)细胞对顺铂/培美曲塞的敏感性。顺铂/培美曲塞通过上调 CDKN1A 和 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1) 诱导细胞死亡, 分别激活细胞周期停滞和铁死亡^[24]。miR-6077 靶向 CDKN1A 和 KEAP1。miR-6077 通过 CDKN1A-CDK1 介导的细胞周期阻滞增强化疗耐药, 并通过体外和体内 Nrf2/SLC7A11/NQO1 抑制铁死亡^[24]。LncRNA GMDS-AS1 和 LINC01128 通过吸收 miR-6077 增加 LUAD 细胞对 CDDP/PEM 的敏感性。总之, miR-6077 作为癌基因, 通过 CDKN1A/细胞周期阻滞和 KEAP1/铁死亡途径在 NSCLC 中促进顺铂/培美曲塞耐药^[24]。

异丙酚通过 miR-744-5p/miR-615-3p 轴抑制 GPX4, 从而诱导 NSCLC 铁死亡, 降低顺铂耐药。异丙酚上调 miR-744-5p/miR-615-3p 以抑制 GPX4 转录^[25]。GPX4 的上调或 miR-744-5p/miR-615-3p 的下调减弱了丙泊酚对顺铂化疗耐药性的抑制作用^[25]。

2.2 LncRNA 调控铁死亡参与 NSCLC 耐药 在 NSCLC 患者和对顺铂耐药的 NSCLC 细胞中观察到 lncRNA ITGB2-AS1 的表达增加, 这与铁死亡负调控基因呈正相关^[26]。沉默 lncRNA ITGB2-AS1 抑制耐药细胞增殖, 促进细胞凋亡和铁死亡。LncRNA ITGB2-AS1 通过与 FOSL2 结合增加 NAMPT 的表达, 从而抑制 p53 的表达。沉默 lncRNA ITGB2-AS1 在体内抑制 NSCLC 中的顺铂耐药^[26]。总之, lncRNA ITGB2-AS1 通过激活 NSCLC 中的 FOSL2/NAMPT 轴来抑制 p53 介导的铁死亡, 从而增强对顺铂耐药^[26]。

克服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)原发耐药性并维持 TKI 的疗效是一个关键问题。 β -榄香烯是从姜黄中提取的倍半萜化合物, 其通过诱导铁死亡作用增强埃洛替尼在具有 EGFR 突变的原代 EGFR-TKI 抗性 NSCLC 细胞中的细胞毒性。 β -榄香烯与埃洛替尼可联合上调 lncRNA H19。在体外和体内研究中, 沉默 lncRNA H19 导致肿瘤对埃洛替尼的耐药性增加, 而过表达 lncRNA H19 增加了癌细胞对埃洛替尼的敏感性。lncRNA H19 过表达增强了埃洛替尼诱导的铁死亡^[27]。吉非替尼在 EGFR 突变的 LUAD 细胞中诱导铁死亡, 抑制铁死亡促进吉非替尼抗药

性。AKR1C1 是一种铁死亡抑制因子, 在吉非替尼耐药的 LUAD 细胞株中其表达增加^[28]。通过增加 LUAD 细胞对吉非替尼介导的铁死亡的敏感性, 沉默 AKR1C1 部分逆转耐药性。miR-338-3p 表达的降低导致吉非替尼耐药 LUAD 细胞中 AKR1C1 的异常上调^[28]。上调的 lncRNA NEAT1_1 吸收 miR-338-3p, 从而解除 miR-338-3p 对 AKR1C1 的抑制^[28]。总之, lncRNA NEAT1_1 通过在携带经典 EGFR 突变的 LUAD 细胞中吸收 miR-338a-3p 上调 AKR1C1 来抑制铁死亡, 从而促进吉非替尼耐药^[28]。

2.3 CircRNA 调控铁死亡参与 NSCLC 耐药 在 NSCLC 细胞中观察到 CircDTL 表达上调。沉默 circDTL 通过诱导细胞凋亡和铁死亡增加 NSCLC 细胞对化疗药物的敏感性。circDTL 降低 miR-1287-5p 的表达, miR-1287-5p 靶向 GPX4 来抑制 NSCLC 细胞中的铁死亡^[29]。总之, CircDTL 作为癌基因发挥作用, 通过海绵吸附 miR-1287-5p, 进而上调 GPX4 来抑制铁死亡, 从而促进 NSCLC 的化疗耐药^[29]。

3 问题与展望

ncRNA 在 NSCLC 的多个过程中扮演着重要角色, 参与 NSCLC 的耐药机制^[30-31]。近年来 ncRNA 调控铁死亡在 NSCLC 耐药中发挥着重要作用。ncRNA 可以调控铁死亡多个靶点进而参与 NSCLC 耐药机制。然而对于 ncRNA 调控铁死亡介导 NSCLC 耐药的研究目前处于起步阶段, 探索其他 ncRNA 通过调控铁死亡在 NSCLC 耐药中作用仍值得深入探索。因此, 深入研究其他 ncRNA 在调控 NSCLC 中铁死亡进程影响耐药也是未来的重要研究方向, 值得进一步深入关注。目前, ncRNA 主要通过调控铁死亡进而影响 NSCLC 对化疗耐药, 而对于靶向治疗研究较少, 而对于放疗目前鲜有涉及, 因此这些也是未来研究方向。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Balihodzic A, Prinz F, Dengler MA, et al. Non-coding RNAs and ferroptosis: Potential implications for cancer therapy[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(6):1094-1106.
- [3] Zuo YB, Zhang YF, Zhang R, et al. Ferroptosis in cancer progression: Role of noncoding RNAs[J]. Int J Biol Sci, 2022,

- 18(5):1829-1843.
- [4] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012,149(5):1060-1072.
- [5] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022,185(14):2401-2421.
- [6] Yin L, Liu P, Jin Y, et al. Ferroptosis-related small-molecule compounds in cancer therapy: Strategies and applications[J]. *Eur J Med Chem*, 2022,244:114861.
- [7] Gu Y, Li Y, Wang J, et al. Targeting ferroptosis: Paving new roads for drug design and discovery[J]. *Eur J Med Chem*, 2023,247:115015.
- [8] Huo L, Liu C, Yuan Y, et al. Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for sepsis-associated organ damage[J]. *Eur J Med Chem*, 2023,257:115438.
- [9] Wang Y, Wu X, Ren Z, et al. Overcoming cancer chemotherapy resistance by the induction of ferroptosis[J]. *Drug Resist Updat*, 2023,66:100916.
- [10] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022,22(7):381-396.
- [11] Hadian K, Stockwell BR. SnapShot: Ferroptosis [J]. *Cell*, 2020,181(5):1188-1188.e1.
- [12] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. *J Exp Med*, 2021,218(6):e20210518.
- [13] Yu Y, Yan Y, Niu F, et al. Ferroptosis: A cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2021,7(1):193.
- [14] Bolton EM, Tuzova AV, Walsh AL, et al. Noncoding RNAs in prostate cancer: The long and the short of it[J]. *Clin Cancer Res*, 2014,20(1):35-43.
- [15] Wang Y, Hu J, Wu S, et al. Targeting epigenetic and posttranslational modifications regulating ferroptosis for the treatment of diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1):449.
- [16] Yang M, Luo H, Yi X, et al. The epigenetic regulatory mechanisms of ferroptosis and its implications for biological processes and diseases[J]. *Med Comm (2020)*, 2023,4(3):e267.
- [17] Valashedi MR, Bamshad C, Najafi-Ghalehlo N, et al. Non-coding RNAs in ferroptotic cancer cell death pathway: Meet the new masters[J]. *Hum Cell*, 2022,35(4):972-994.
- [18] Ensoy M, Bumin ZS, Jama HA, et al. The regulation role of ferroptosis mechanism of anti-cancer drugs and noncoding RNAs[J]. *Curr Med Chem*, 2023,30(14):1638-1656.
- [19] Luo Y, Huang Q, He B, et al. Regulation of ferroptosis by non-coding RNAs in the development and treatment of cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2021,45(1):29-48.
- [20] Wang D, Tang L, Zhang Y, et al. Regulatory pathways and drugs associated with ferroptosis in tumors[J]. *Cell Death Dis*, 2022,13(6):544.
- [21] Xie B, Guo Y. Molecular mechanism of cell ferroptosis and research progress in regulation of ferroptosis by noncoding RNAs in tumor cells[J]. *Cell Death Discov*, 2021,7(1):101.
- [22] Deng SH, Wu DM, Li L, et al. miR-324-3p reverses cisplatin resistance by inducing GPX4-mediated ferroptosis in lung adenocarcinoma cell line A549 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021,549:54-60.
- [23] Song Z, Jia G, Ma P, et al. Exosomal miR-4443 promotes cisplatin resistance in non-small cell lung carcinoma by regulating FSP1 m6A modification-mediated ferroptosis[J]. *Life Sci*, 2021,276:119399.
- [24] Bi G, Liang J, Zhao M, et al. miR-6077 promotes cisplatin/pemetrexed resistance in lung adenocarcinoma via CDKN1A/cell cycle arrest and KEAP1/ferroptosis pathways[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022,28:366-386.
- [25] Han B, Liu Y, Zhang Q, et al. Propofol decreases cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by inducing GPX4-mediated ferroptosis through the miR-744-5p/miR-615-3p axis[J]. *J Proteomics*, 2023,274:104777.
- [26] Chen H, Wang L, Liu J, et al. LncRNA ITGB2-AS1 promotes cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by inhibiting ferroptosis via activating the FOSL2/NAMPT axis [J]. *Cancer Biol Ther*, 2023,24(1):2223377.
- [27] Xu C, Jiang ZB, Shao L, et al. β -Elemene enhances erlotinib sensitivity through induction of ferroptosis by upregulating lncRNA H19 in EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2023,191:106739.
- [28] Zhen S, Jia Y, Zhao Y, et al. NEAT1_1 confers gefitinib resistance in lung adenocarcinoma through promoting AKR1C1-mediated ferroptosis defence[J]. *Cell Death Discov*, 2024,10(1):131.
- [29] Shanshan W, Hongying M, Jingjing F, et al. CircDTL functions as an oncogene and regulates both apoptosis and ferroptosis in non-small cell lung cancer cells [J]. *Front Genet*, 2021,12:743505.
- [30] Zhou H, Feng B, Abudoureyimu M, et al. The functional role of long non-coding RNAs and their underlying mechanisms in drug resistance of non-small cell lung cancer [J]. *Life Sci*, 2020,261:118362.
- [31] Leonetti A, Assaraf YG, Veltsista PD, et al. MicroRNAs as a drug resistance mechanism to targeted therapies in EGFR-mutated NSCLC: Current implications and future directions [J]. *Drug Resist Updat*, 2019,42:1-11.

(本文编辑:赵丽洁)