

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.12.008

文章编号: 1005-8982 (2025) 12-0046-07

消化系统疾病专题·综述

胃癌治疗的新视角：铁死亡和血管生成拟态*

文婷婷¹, 陈金玥¹, 刘瑞¹, 李苗苗¹, 季盼盼¹, 李娟²

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院
消化内科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 胃癌是世界范围内致死率高的恶性肿瘤之一, 预后状况不容乐观。铁死亡作为一种依赖铁的细胞死亡形式, 近年来在胃癌发生、发展中的作用成为了研究热点。此外, 血管生成拟态(VM)作为一种不依赖于内皮细胞或传统血管生成的肿瘤血液供应途径, 能显著影响胃癌的预后和治疗效果。因此, 深入探索铁死亡和VM的关联, 可能有助于发现新的胃癌诊断标志物和治疗靶点, 提高胃癌的生存率。该文首次系统综述了铁死亡与VM在胃癌中的双向调控机制, 并提出了靶向联合治疗的潜在策略。

关键词: 胃癌; 铁死亡; 血管生成拟态

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

A new perspective on gastric cancer treatment: ferroptosis and vasculogenic mimicry*

Wen Ting-ting¹, Chen Jin-yue¹, Liu Rui¹, Li Miao-miao¹, Ji Pan-pan¹, Li Juan²

(1. The First Clinical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China;
2. Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Gastric cancer is one of the most lethal malignancies worldwide and is associated with a poor prognosis. Ferroptosis, a form of cell death dependent on iron, has become a research hotspot in recent years due to its role in the development and progression of gastric cancer. Additionally, vasculogenic mimicry (VM), a tumor-associated blood supply mechanism that functions independently of endothelial cells or traditional angiogenesis, has been proven to significantly impact the prognosis and treatment outcomes of gastric cancer. Therefore, exploring the relationship between ferroptosis and VM may help identify new diagnostic biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer, thereby improving patient survival rates. This review is the first to systematically summarize the bidirectional regulatory mechanisms between ferroptosis and VM in gastric cancer, and to propose potential strategies for targeted combination therapy.

Keywords: gastric cancer; ferroptosis; vasculogenic mimicry

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 具有高发病率和高病死率, 且预后较差。尽管当前针对胃癌的治疗手段有了一定提高, 但患者的生存率仍处于较低水平。铁死亡作为一种新型的细胞程序性死亡方式, 因其在肿瘤治疗中的潜在价值而受到广泛

关注。此外, 血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一种独立于内皮细胞的血管样结构, 存在于多种恶性实体肿瘤中。在胃癌中, 铁死亡与VM的关系尚未完全明确, 但众多研究发现, 铁死亡可能通过重塑肿瘤微环境, 影响VM的形成, 影响胃癌的

收稿日期: 2025-02-28

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金(No.23JRRA1288)

[通信作者] 李娟, E-mail: 81lijuan@163.com; Tel: 13659409004

治疗效果和预后。本文综述了铁死亡在胃癌中的作用机制及与 VM 的相互关系,并探讨靶向铁死亡和 VM 在胃癌治疗中的潜力,为学者和医师在胃癌的研究与治疗中提供理论支持。

1 胃癌

胃癌是一种高发于消化系统的恶性肿瘤,也是导致癌症死亡的主要原因之一^[1]。中国是胃癌的高发国家,许多患者确诊时已进入疾病的中晚期,此时治疗选择有限,且容易发生远处转移、复发,导致 5 年存活率只有 20%,严重威胁人们的健康^[2]。针对局部晚期、复发或转移性胃癌患者,采用靶向治疗和免疫治疗为主要的治疗手段,但由于药物的耐药性而受到限制,其生存率并未得到显著改善。因此,了解胃癌复发和耐药的潜在机制,对提高胃癌患者的生活质量和推动胃癌治疗技术的发展具有重要意义。

2 铁死亡

铁死亡是一种与致死性脂质过氧化相关的受调控的程序性细胞死亡形式,不同于焦亡、坏死性凋亡和自噬性细胞死亡^[3]。其主要特征是细胞内游离铁的蓄积、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累和铁依赖的膜结构脂质过氧化损伤^[4]。铁死亡可由内在和外在机制引起。内在机制通过阻断细胞内抗氧化酶,如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)而被激活^[5]。外在机制包括激活铁转运体,如乳铁蛋白和血清转铁蛋白,使细胞内铁蓄积,膜脂质过氧化,诱导细胞发生铁死亡^[5]。此外,外在机制还可以通过抑制细胞膜转运体,如胱氨酸/谷氨酸转运体系统发挥作用。当胱氨酸/谷氨酸转运体系统被铁死亡诱导剂 Erastin 抑制,导致 GSH 耗竭,影响 GPX4 活性,细胞内氧化还原平衡失调引发脂质过氧化产物 LPO 积累,诱发细胞铁死亡^[6]。SLC7A11 是胱氨酸/谷氨酸转运体系统的一个亚基,其表达水平在不同类型的肿瘤组织中都显著升高,提示其与恶性肿瘤有密切联系^[7]。敲减 SLC7A11 可增加 Erastin 引起的铁死亡,而过表达这一基因可保护细胞^[7]。综上所述,铁死亡是一种极具潜力的肿瘤抑制机制,为癌症治疗提供了新的思路。因此,通过诱导癌细胞发生铁死亡已成为

癌症治疗中的一个重要策略,具有重要的临床价值。

2.1 铁死亡与长链非编码 RNA

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是长度>200 个核苷酸的大型 RNA 转录物。在人类转录组表达的基因中,超过 68% 转录为 lncRNA。近年来,lncRNA 编码的微蛋白质翻译潜能逐渐被揭示,为探究癌症及其他疾病的发生、发展机制提供了新途径^[8]。LI 等^[1]研究发现,胃癌中异常高表达的 lncRNA-HCP5 能够编码微蛋白 HCP5-132aa,该蛋白与 YBX1/ELAVL1 蛋白形成三聚体,影响铁死亡相关基因的稳定性,进而抑制铁死亡、促进胃癌进展。然而,目前仅有少数 lncRNA 编码的蛋白在胃癌中被鉴定和表征,其与铁死亡的具体机制尚需进一步研究。

2.2 铁死亡与 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)是一类小核酸,其在基因表达调控中起重要作用^[9]。研究表明,抑制 miR-103a-3p 的表达可促进胃癌细胞铁死亡,从而改善患者预后。进一步研究发现,敲除其靶向分子谷氨酰胺酶 2(glutaminase 2, GLS2)能够抑制胃癌细胞活力,并促进其发生铁死亡^[10]。虽然特定的 miRNA 对胃癌的影响已经被确定,但 miRNA 的真正功能仍不清晰,需要进一步地研究以明确其特异性和作用机制。

2.3 铁死亡与核因子 E2 相关因子 2、P53

核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)是一种转录因子,在细胞抗氧化应激中发挥关键作用。其可以上调多种抗氧化基因的表达,包括谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基和修饰亚基等,这些基因参与谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的合成。在胃癌中,Nrf2 的异常激活可能导致肿瘤细胞抗氧化能力增强,从而抑制铁死亡的发生^[11]。肌动蛋白样蛋白 6A(actin-like protein 6A, ACTL6A)可通过与 Nrf2 结合,进一步增加 GSH 的合成,抑制胃癌细胞铁死亡^[12]。此外,野生型 p53 可通过抑制 SLC7A11 表达促进铁死亡,而突变型 p53 则丧失此功能,导致胃癌进展^[13]。由于 Nrf2 和 p53 在胃癌铁死亡调控中的发挥重要作用,因此靶向 Nrf2/p53 通路可为胃癌的治疗提供新方法。

2.4 铁死亡与其他胃癌相关分子

脂滴包被蛋白 2(perilipin 2, PLIN2)又称为脂肪

分化相关蛋白(Adipophilin, ADRP),其在抑制胃癌脂代谢异常所致的铁死亡过程中发挥重要作用^[14]。SUN 等^[15]研究发现,敲除 PLIN2 可导致细胞内 ROS 堆积,促进胃癌细胞 SGC7901、MGC803 凋亡和铁死亡,抑制其增殖。ABCC2 是 ATP 结合盒 C 亚家族的一员。WANG 等^[16]通过对 TCGA 数据进行分析发现在胃癌细胞中,ABCC2 的高表达与较好的预后相关,其通过促进 GSH 外排,增加细胞对铁死亡的易感性。长链脂肪酸辅酶 A 合成酶 4 (acyl-coa synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是一种脂质代谢酶,可促进多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA)氧化生成多不饱和脂肪酸氢过氧化物 (polyunsaturated fatty acid hydroperoxide, PUFA-OOH),进而促进细胞膜磷脂的重塑,使细胞更易发生铁死亡^[11]。因此,特异性和靶向性铁死亡相关分子,可能为胃癌的治疗提供了一种潜在治疗方法。

3 VM与胃癌

VM 是一种非上皮依赖性的肿瘤微循环模式,最初在人眼葡萄膜黑色素瘤组织中被发现^[17]。既往有研究表明,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)通过与血管内皮生长因子受体-1 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR-1)和 VEGFR-2 这两种酪氨酸激酶受体相互作用,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进内皮细胞增殖^[18]。PI3K 进一步激活膜型基质金属蛋白酶-1 (membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)和基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)等下游靶基因,这些基因在裂解层粘连蛋白-5 γ 2 链 (laminin-5 gamma 2 chain, LN-5 γ 2)中发挥作用,从而进一步促进了基质重塑和 VM 网状结构的建立^[18]。XU 等^[19]体外三维培养 SGC-7901 细胞发现抑制 PI3K 信号通路能够降低 MT1-MMP 和 MMP-2 的表达,进而抑制 VM 的形成。此外,VM 与胃癌患者更差的预后相关。因此,VM 不仅参与胃癌的侵袭和转移,还可能作为评估胃癌患者预后和治疗效果的潜在标志物。综上所述,VM 在胃癌的发生、发展和预后中扮演着重要角色,深入研究其形成机制和调控途径,对于开发新的治疗策略和改善胃癌患者的预后具有重要意义。

4 胃癌中铁死亡和 VM 的相互作用

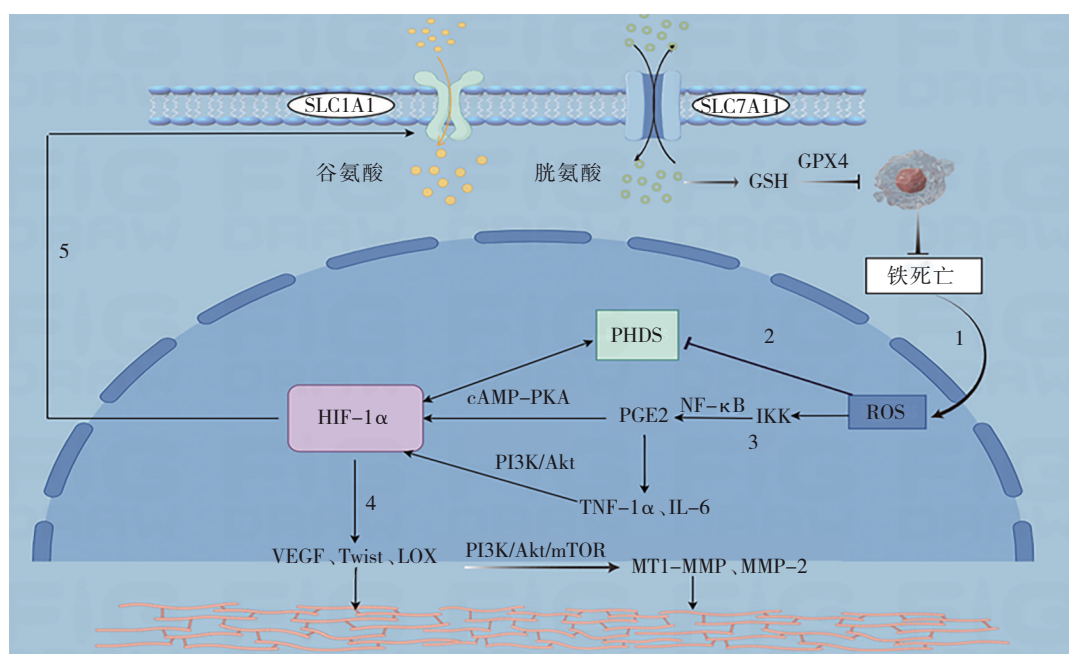
4.1 ROS 释放与肿瘤微环境

肿瘤微环境由肿瘤细胞、周围血管、免疫细胞、癌症相关成纤维细胞、信号分子和细胞外基质组成^[20]。肿瘤细胞发生铁死亡后,会通过多种形式释放活性氧 ROS 至肿瘤微环境,进而影响肿瘤微环境的重塑和 VM 的形成。发生铁死亡的细胞通过以下途径向肿瘤微环境释放 ROS:①细胞膜破裂介导的脂质过氧化物外泄:铁离子通过芬顿反应与过氧化氢 H_2O_2 反应,生成高活性的羟自由基 ($\cdot OH$),引发多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 的脂质过氧化反应,导致细胞膜破裂并释放脂质过氧化物 (如 LOOH、MDA、4-HNE) 至微环境^[21]。②细胞外囊泡介导的跨膜运输:外泌体是一种由多种细胞分泌的细胞外囊泡,主要通过胞内的多泡体与细胞膜融合释放到细胞外。铁死亡的肿瘤细胞通过分泌外泌体,可以将脂质过氧化产物 (如氧化磷脂) 和 ROS 前体 (如铁离子) 传递至微环境,间接扩散氧化应激信号^[22]。③线粒体崩溃引发的 ROS 溢出:铁死亡伴随线粒体嵴减少和膜电位崩溃,导致线粒体来源的 ROS (如 O_2^- 、 H_2O_2) 泄漏至胞质,最终通过细胞膜孔道或破裂扩散到微环境^[23]。ROS 不仅可以直接损伤细胞外基质和细胞膜,还能调节炎症反应、细胞间信号传导和血管生成等过程,从而促进肿瘤的侵袭和转移。因此,铁死亡过程中 ROS 的释放及其对肿瘤微环境的重塑,可能在胃癌进展和 VM 形成中发挥关键作用,为胃癌的治疗提供新的视角和潜在靶点。

4.1.1 HIF-1 α 介导铁死亡和 VM 缺氧微环境是肿瘤进展和 VM 形成的关键驱动力之一。LI 等^[24]发现 VM 组缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、MMP-2 和 MMP-9 的表达均高于非 VM 组,提示缺氧微环境在 VM 形成中发挥重要作用。铁死亡过程中产生的 ROS 可通过多种途径稳定 HIF-1 α ,进而促进 VM 的形成,其机制主要包括:①脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase domain, PHDs) 的抑制:在正常氧条件下,PHDs 通过羟化 HIF-1 α 的脯氨酸残基,促进其与 VHL 蛋白结合,从而导致 HIF-1 α 的降解。而在低氧条件下,PHDs 功能被抑制,HIF-1 α 水平增加^[25]。此外,铁死

亡产生的 ROS 可进一步氧化 PHDs 活性中心的铁硫簇, 从而双重抑制 PHDs 功能, 导致 HIF-1 α 大量积累。继而激活下游 VEGF、Twist、LOX、MMP2 等相关分子, 促进 VM 的形成^[26]。②NF- κ B 信号通路的激活: 铁死亡通过 ROS 的爆发激活 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 复合体激活进而激活 NF- κ B 信号通路, 增加环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达^[27]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 是 COX-2 的主要产物之一, 既可以通过受体 (如 EP2、EP4) 激活下游信号通路, 如 cAMP-PKA 通路、PI3K/Akt 通路等, 促进 HIF-1 α 的稳定和表达, 还可以促进炎症因子 (如 TNF- α 、IL-6) 的释放, 进一步激活 HIF-1 α , 加速肿瘤细胞的增殖和侵袭^[28]。其中, TNF- α 不仅刺激癌细胞中 Snail1 启动子活性, 引起上皮间质转化和蛋白稳定性升高, 还通过上调 MMP-9 加速基质重

塑, 最终促进 VM 形成^[28]。此外, HIF-1 α 的累积可以通过上调 SLC1A1, 将细胞外的谷氨酸转运回细胞内, 从而提升谷氨酸-胱氨酸的转运效率。这一过程有助于维持细胞内 GSH 的合成, 进而增强细胞的抗氧化能力, 促进实体肿瘤抵抗铁死亡, 最终形成一个负反馈环路^[29]。因此, 铁死亡与 HIF-1 α 信号存在双向调控: 铁死亡通过释放 ROS 促进 HIF-1 α 积累, 进而促进 VM 的形成, 而 HIF-1 α 累积可增强肿瘤细胞对铁死亡的抵抗能力 (见图 1)。因此将铁死亡诱导剂与 HIF-1 α 抑制剂联合使用能够克服肿瘤细胞在缺氧环境下的铁死亡抵抗。此外, 也可通过阻断 PGE2/EP4 受体打破 VM 炎症循环, 这些发现为胃癌的治疗提供了新的思路, 更为开发基于铁死亡调控的多靶点抗癌疗法奠定了基础。



1: 铁死亡释放大量 ROS 影响肿瘤乏氧微环境; 2: ROS 抑制 PHDs 功能, 导致 HIF-1 α 大量积累; 3: ROS 激活 IKK 复合体激活进而激活 NF- κ B 信号通路, 增加 PGE2 的表达进一步激活 cAMP-PKA 通路、PI3K/Akt 等下游信号通路, 促进 HIF-1 α 的稳定和表达。PGE2 也可以通过促进炎症因子 (如 TNF- α 、IL-6) 的释放, 进一步增加 HIF-1 α 的表达; 4: HIF-1 α 激活 VEGF、Twist、LOX 等相关分子, 进一步激活 MT1-MMP、MMP-2 等下游靶基因, 促进 VM 形成; 5: HIF-1 α 通过上调 SLC1A1, 促进细胞内 GSH 的合成, 进而增强细胞的抗氧化能力, 促进实体肿瘤抵抗铁死亡。

图 1 HIF-1 α 介导铁死亡和 VM

4.1.2 酸性微环境与 VM 大量 ROS 导致线粒体 DNA 损伤及电子传递链功能障碍。而电子传递链功能障碍会进一步导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) /还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine

dinucleotide, NADH) 比值失衡, 并加剧 ROS 的产生, 从而造成更严重的细胞损伤。此外, 肿瘤细胞通常依赖糖酵解来满足其高能量需求, 并分泌大量乳酸, 导致微环境酸化^[30]。同时, 缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 激活碳酸酐酶

(carbonic anhydrase, CA), 催化 CO_2 和 H_2O 生成碳酸, 进一步降低细胞外 pH 值, 加剧微环境酸化。这种酸性环境会进一步诱导 ROS 的产生, 形成恶性循环^[25]。在酸性微环境中, 乳酸可以转运到细胞内, 通过不同机制激活 HIF-1 α 进而促进肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 向 M2 型极化, 并上调精氨酸酶-1 (Arginase-1, ARG-1) 和 VEGF 的表达, 从而促进 VM 的形成^[31-32]。此外, 低 pH 也可以增强 MMP-2 和 MMP-9 的活性, 降解细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 和基底膜中的胶原蛋白^[32]。这种降解作用为肿瘤细胞的侵袭和 VM 网络结构的形成提供了有利条件, 进一步促进肿瘤的侵袭和转移。综上所述, ROS、酸性微环境及 VM 的相互作用构成了一个复杂的恶性循环网络, 这为肿瘤治疗提供了潜在的干预靶点。未来研究可以聚焦于如何打破这一恶性循环, 例如通过调节线粒体功能、中和微环境酸性或抑制 VEGF 信号通路, 从而为肿瘤的精准治疗提供新的思路和策略。

4.2 铁死亡相关其他物质

除 ROS 外, 铁死亡释放的微环境信号分子 (如 ATP、HMGB1) 进一步促进 VM 形成。细胞外的 ATP 激活特异性 P2X7 受体, 提高 VEGF 活性, 进而诱导 VM^[28]。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 则可能通过诱导 VEGF 表达、激活 MMP-9、抑制内皮细胞凋亡三重机制促进 VM 形成^[33]。这些微环境信号分子不仅加剧了肿瘤的侵袭和转移, 还为肿瘤治疗提供了潜在的干预靶点。未来的研究可以聚焦如何抑制这些信号分子的作用, 从而为肿瘤的精准治疗提供新的思路和策略。

5 靶向铁死亡和 VM 的胃癌治疗潜力

5.1 铁死亡诱导剂的临床应用

铁死亡途径的激活已成为胃癌治疗新的研究热点。作为多激酶抑制剂, 索拉菲尼可以靶向抑制胱氨酸/谷氨酸转运体系统, 导致 GSH 合成不足, 使 GPX4 无法有效清除脂质过氧化物, 从而引发脂质过氧化反应, 诱导细胞发生铁死亡^[34]。奥沙利铂可通过引起 DNA 损伤促进铁死亡。此外, RSL3、ML162 可以直接与 GPX4 的活性中心共价结合, 使其失去活性, 最终引发铁死亡^[35]。FIN56 则通过角鲨烯合成酶-甲羟戊酸途径间接抑制和失活 GPX4 发挥作用,

诱导铁死亡发生^[35]。这些发现为胃癌治疗提供了新的思路和靶点, 有望在未来的临床应用中发挥重要作用。

5.2 抗 VM 药物的临床应用

大多数血管生成抑制剂都易产生耐药性, 耐药机制之一是抗血管生成药物的应用会代偿性地促进 VM 的形成。因此, 仅仅对抗经典的血管生成过程是远远不够的, 同时靶向 VM 相关的相关分子和信号通路是胃癌治疗的潜在研究方向。贝伐珠单抗可抑制 VEGF 的活性, 减少肿瘤血管生成, 同时还可改善肿瘤微环境的缺氧状态, 间接抑制 HIF-1 α 信号通路, 减少了 VM 相关分子的表达^[36]。而阿帕替尼则与 VEGFR-2 的 ATP 结合位点结合, 阻断 VEGFR-2 介导的下游信号转导通路, 抑制 VM 形成^[37]。西妥昔单抗是一种针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的单克隆抗体, 主要通过抑制 EGFR 的激活, 进而抑制 PI3K/Akt 信号通路阻断 VM 的形成^[38]。因此靶向 VM 相关的分子和信号通路, 为胃癌治疗提供了新的思路和方法, 未来可进一步深入研究多种血管生成抑制剂联合 VM 相关靶点在胃癌治疗中的应用, 以期提高胃癌治疗效果。

5.3 靶向联合治疗策略

铁死亡与胃癌 VM 存在显著的相关性, 同时靶向铁死亡和 VM 可能改善胃癌的治疗效果。如阿帕替尼联合奥沙利铂治疗可显著提高胃癌患者客观缓解率、延长无进展生存期和总生存期, 且耐受性良好^[37]。此外, ZHAO 等^[37]在体外和小鼠肿瘤异种移植模型研究中发现, 阿帕替尼也通过诱导铁死亡发挥协同抗癌作用。进一步研究发现, 胃癌分泌的 miR-214-3p 外泌体通过抑制 A20 (又名肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 3) 的表达来降低其对 ACSL4 泛素化降解的保护作用, 从而导致细胞内 ACSL4 的降解^[38]。这种机制抑制了血管内皮细胞的铁死亡, 进而削弱了阿帕替尼的抗血管生成作用, 促进 VM 形成^[39]。因此, 抑制 miR-214-3p 可增加阿帕替尼对血管内皮细胞铁死亡的敏感性, 从而逆转耐药, 这为胃癌治疗提供了一种潜在可行的新思路。此外, 靶向 VM 相关分子和信号通路与铁死亡诱导剂的联合使用值得进一步探索。未来需进一步优化联合方案, 进而提高胃癌的治疗疗效, 使更多的患者获益。

6 总结与展望

铁死亡和 VM 的研究为胃癌治疗开辟了新的方向。铁死亡释放的 ROS 通过调节肿瘤乏氧微环境, 进而影响 VM 的形成, 这一过程涉及多种信号通路及炎症因子的激活。并且, 大量 ROS 会导致线粒体 DNA 损伤, 加重微环境酸化, 而酸化微环境会进一步诱导 ROS 形成, 造成恶性循环。这提示可以将铁死亡诱导剂与 HIF-1 α 抑制剂联合使用, 也可以通过阻断 PGE2/EP4 受体打破 VM 炎症循环, 或者调节线粒体功能、中和酸性微环境等方式作为胃癌治疗的新思路, 更为开发基于铁死亡调控的多靶点抗癌疗法奠定了基础。未来需要进一步研究以充分理解两者之间的交互机制, 并开发有效的治疗策略, 以期改善胃癌患者的治疗效果和预后。此外, 识别并监测与铁死亡和 VM 相关的生物标志物, 也将是未来研究工作中的一个重要方向。

参 考 文 献 :

- [1] LI Q H, GUO G Q, CHEN Y L, et al. HCP5 derived novel microprotein triggers progression of gastric cancer through regulating ferroptosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(46): 2407012.
- [2] 李惠子, 袁忆航, 张全安. 外周血 microRNA-18a-5p、FLR、NLR 水平与中晚期胃癌患者预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(8): 73-78.
- [3] AI Y W, MENG Y T, YAN B, et al. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(1): 170-179.
- [4] JIN X, TANG J R, QIU X Y, et al. Ferroptosis: emerging mechanisms, biological function, and therapeutic potential in cancer and inflammation[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 45.
- [5] REN Y Q, MAO X R, XU H, et al. Ferroptosis and EMT: key targets for combating cancer progression and therapy resistance[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(9): 263.
- [6] WANG M, LI B, MENG W R, et al. System Xc⁻ exacerbates metabolic stress under glucose depletion in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(5): 2952-2964.
- [7] YAN Y L, TENG H Q, HANG Q L, et al. SLC7A11 expression level dictates differential responses to oxidative stress in cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3673.
- [8] 董辉, 王晶, 杨丹, 等. LncRNA ZEB2-AS1 联合亲本基因 ZEB2 在卵巢癌 SKOV3 细胞中的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(13): 28-40.
- [9] LI Y, CHEN S J, RAO H, et al. MicroRNA gets a mighty award[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(7): e2414625.
- [10] HU X Y, MIAO J Y, ZHANG M, et al. miRNA-103a-3p promotes human gastric cancer cell proliferation by targeting and suppressing ATF7 *in vitro*[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(5): 390-400.
- [11] RU Q, LI Y S, CHEN L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 271.
- [12] YANG Z Q, ZOU S M, ZHANG Y J, et al. ACTL6A protects gastric cancer cells against ferroptosis through induction of glutathione synthesis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4193.
- [13] ZHAN J H, WANG J S, LIANG Y Q, et al. P53 together with ferroptosis: a promising strategy leaving cancer cells without escape[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56(1): 1-14.
- [14] CONTE M, ARMANI A, CONTE G, et al. Muscle-specific perilipin2 down-regulation affects lipid metabolism and induces myofiber hypertrophy[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(1): 95-110.
- [15] SUN X Y, YANG S J, FENG X C, et al. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(2): 241-259.
- [16] WANG Y D, GAN X J, CHENG X J, et al. ABCC2 induces metabolic vulnerability and cellular ferroptosis via enhanced glutathione efflux in gastric cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(8): e1754.
- [17] TANG H B, CHEN L X, LIU X D, et al. Pan-cancer dissection of vasculogenic mimicry characteristic to provide potential therapeutic targets[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1346719.
- [18] MURAI T, MATSUDA S. Targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway involved in vasculogenic mimicry promoted by cancer stem cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5039-5046.
- [19] XU X Y, ZONG Y, GAO Y X, et al. VEGF induce vasculogenic mimicry of choroidal melanoma through the PI3k signal pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3909102.
- [20] 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.
- [21] SUI X Y, WANG J C, ZHAO Z Q, et al. Phenolic compounds induce ferroptosis-like death by promoting hydroxyl radical generation in the Fenton reaction[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 199.
- [22] JIANG Z Y, ZHOU J, DENG J Q, et al. Emerging roles of ferroptosis-related miRNAs in tumor metastasis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 193.
- [23] LIANG F G, ZANDKARIMI F, LEE J, et al. OPA1 promotes ferroptosis by augmenting mitochondrial ROS and suppressing an integrated stress response[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(16): 3098-3114.e6.
- [24] LI M, GU Y J, ZHANG Z G, et al. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of gastric adenocarcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(2): 259-266.

- [25] ZHAO Y, XING C, DENG Y T, et al. HIF-1 α signaling: essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(1): 234-251.
- [26] YAN J Q, ZHANG N, ZHANG Z Z, et al. Redox-responsive polyethyleneimine/tetrahedron DNA/doxorubicin nanocomplexes for deep cell/tissue penetration to overcome multidrug resistance [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 36-49.
- [27] 李亚玲, 白彝华, 凡洋, 等. 铁死亡与炎症信号通路之间相互作用的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2024, 37(12): 1928-1931.
- [28] LIU H, XUE H, GUO Q, et al. Ferroptosis meets inflammation: a new frontier in cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2025, 620: 217696.
- [29] YANG Z, SU W, WEI X Y, et al. HIF-1 α drives resistance to ferroptosis in solid tumors by promoting lactate production and activating SLC1A1[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(8): 112945.
- [30] CHEN J, HUANG Z Y, CHEN Y, et al. Lactate and lactylation in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 38.
- [31] ZHAO W W, ZHANG Z, XIE M Y, et al. Exploring tumor-associated macrophages in glioblastoma: from diversity to therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 126.
- [32] LI X L, YANG Y Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 305.
- [33] GAO W L, HE R H, REN J H, et al. Exosomal HMGB1 derived from hypoxia-conditioned bone marrow mesenchymal stem cells increases angiogenesis via the JNK/HIF-1 α pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(5): 1364-1373.
- [34] ZHANG L, LI X M, SHI X H, et al. Sorafenib triggers ferroptosis via inhibition of HBXIP/SCD axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(3): 622-634.
- [35] HUANG B, WANG H, LIU S, et al. Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 867.
- [36] 惠锋, 马守成, 裴霞霞. 信迪利单抗、贝伐珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术在中晚期肝癌患者中的临床应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(6): 86-91.
- [37] ZHAO L Y, PENG Y M, HE S X, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 642-654.
- [38] BAI J W, QIU S Q, ZHANG G J. Molecular and functional imaging in cancer-targeted therapy: current applications and future directions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 89.
- [39] WANG W X, WANG T T, ZHANG Y, et al. Gastric cancer secreted miR-214-3p inhibits the anti-angiogenesis effect of apatinib by suppressing ferroptosis in vascular endothelial cells[J]. *Oncol Res*, 2024, 32(3): 489-502.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 文婷婷, 陈金玥, 刘瑞, 等. 胃癌治疗的新视角: 铁死亡和血管生成拟态[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(12): 46-52.

Cite this article as: WEN T T, CHEN J Y, LIU R, et al. A new perspective on gastric cancer treatment: ferroptosis and vasculogenic mimicry[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(12): 46-52.