

铁死亡在骨肉瘤防治中的研究进展

李 明(综述), 陈龙菊(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81260192)

作者单位: 445000 恩施, 湖北民族大学医学部解剖教研室

作者简介: 李 明, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治骨肿瘤的机制研究。E-mail: liming_23@126.com

通信作者: 陈龙菊, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治骨肿瘤的机制研究。E-mail: 1997029@hbmzu.edu.cn

[摘要] 骨肉瘤(OS)是一种好发于儿童和青少年的原发性恶性骨肿瘤,其传统治疗方法主要以多药化疗为主。由于其对化疗药物存在耐药性问题,探寻新的 OS 治疗靶点以及开展对 OS 化疗耐药性的相关研究尤为迫切。铁死亡是一种铁依赖性、非凋亡性的新型细胞程序性死亡方式,其特征为脂质活性氧的积累。目前,相关研究已证实铁死亡在 OS 的治疗、预后及降低耐药性等方面发挥着重要作用。该文对铁死亡在 OS 中的研究进展进行综述,以期对 OS 的防治提供理论依据。

[关键词] 骨肉瘤; 铁死亡; 铁超载

[中图分类号] R 738.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)07-0751-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.23

Research progress of ferroptosis in prevention and treatment of osteosarcoma LI Ming, CHEN Long-ju. Department of Anatomy, Health Science Center, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China

[Abstract] Osteosarcoma(OS) is a kind of primary malignant bone tumor that is prone to occur in children and adolescents. Its main traditional treatment is multi-drug chemotherapy. Due to the problem of drug resistance to chemotherapy drugs, it is particularly urgent to explore new therapeutic targets for OS and carry out relevant researches on drug resistance to OS chemotherapy. Ferroptosis, an iron-dependent, non-apoptotic new type of programmed cell death, is characterized by the accumulation of lipid reactive oxygen species. At present, relevant studies have confirmed that ferroptosis plays important roles in the treatment, prognosis and reduction of drug resistance of OS. The research progress of ferroptosis in OS is reviewed in this paper to provide theoretical basis for the prevention and treatment of OS.

[Key words] Osteosarcoma; Ferroptosis; Iron overload

骨肉瘤(osteosarcoma, OS)又称为成骨肉瘤,是儿童和青少年中最常见的原发性恶性骨肿瘤,主要好发于股骨远端、胫骨近端和肱骨近端的干骺端^[1]。目前 OS 的病因及发病机制尚不明确,但与其他恶性肿瘤相比,OS 具有恶性程度高且易转移的特点,其中肺转移途径常成为 OS 患者首要死亡原因^[2-3]。OS 明确诊断后一般采用多药化疗方法,但经上述治疗的 OS 患者存活率不仅无明显提高,还产生了极强耐药性,对人们的生命健康造成威胁^[4]。铁死亡是一种新发现的以脂质活性氧(lipid reactive oxygen species, L-ROS)的积累为特征且具有铁依赖性、非凋亡性的细胞程序性死亡方式,已被证实在恶性肿瘤的预防和治疗方面发挥重要作用^[5]。近年来的相关研究已证实铁死亡

不仅在 OS 的进展、治疗及预后方面发挥了重要作用,还降低了 OS 细胞对化疗药物的耐药性,可成为一种新的治疗靶点。因此,本文对铁死亡及其在 OS 中的研究进展进行综述,旨在为 OS 的防治提供理论依据。

1 铁死亡的概念及主要信号通路

铁死亡是一种不同于自噬、凋亡及坏死形式的新细胞死亡方式,其与肿瘤、神经系统疾病、炎症、缺血-再灌注损伤、败血症和急性肺损伤等多种疾病的病理过程相关^[6-7]。铁死亡在形态学上主要表现为线粒体显著收缩,膜密度增加,线粒体嵴减少或消失^[8]。激活铁死亡的关键事件为磷脂中酯化的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)残基过氧化^[9]。铁死亡可在对传统疗法有抵抗性的恶性肿瘤治疗时

被激活^[10],因此诱导铁死亡可延缓恶性肿瘤的进展并在其治疗方面发挥积极作用。目前,关于铁死亡相关信号通路研究仍在不断深入,已证实的铁死亡信号通路主要有胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter system Xc-,system Xc-)-谷胱甘肽(glutathione,GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)信号通路和还原型辅酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)Ⅱ-铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1,FSP1)-辅酶Q₁₀(CoQ₁₀)信号通路。铁死亡主要由GSH耗尽或谷胱甘肽过氧化物酶抗氧化作用失活驱动^[11]。GSH是一种含硫醇的三肽,主要通过细胞表面的半胱氨酸(cysteine,Cys)或system Xc-的轻链亚基SLC7A11(又称xCT)输入的Cys合成^[12]。system Xc-由SLC7A11和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2,SLC3A2)组成,其可介导胱氨酸的转入和谷氨酸的转出,进入细胞的胱氨酸会被system Xc-转换为Cys,然后Cys再进一步合成GSH,当细胞内system XC-活性降低时,Cys的含量、GSH的合成和GPX4活性都会降低,导致脂质过氧化,进而诱发铁死亡^[13]。相关研究也证实了system Xc-的底物特异性亚基-GSH轴的激活在内皮细胞铁死亡中发挥了关键作用^[14]。GPX4是铁死亡的关键因子,也是维持GSH和谷胱甘肽二硫化物平衡的关键酶,主要位于铁死亡信号通路的下游,GPX4利用GSH作为其辅助因子可将氢过氧化物(R-OOH)还原为相应的醇(R-OH),GSH则被氧化为氧化型谷胱甘肽,可降低脂质过氧化,进而抑制铁死亡,此外GPX4的表达可被4-羟基壬烯醛抑制,引起缺铁,可驱动铁死亡^[15]。因此,GSH的合成、GPX4的功能以及system Xc-的活性对于保护细胞免受铁死亡发挥着重要作用。FSP1已被证实是一种有效的抗铁死亡因子,在肉豆蔻被酰化的条件下,可作为一种氧化还原酶,通过NADPH将CoQ₁₀催化成一种亲脂性自由基清除剂泛素醇,可减少脂质过氧化产物(lipid peroxide,LPO)产生,进而降低脂质过氧化,从而抑制铁死亡。FSP1作为一种典型的铁死亡抑制剂,最初被描述为p53应答基因^[16]。p53是重要的肿瘤抑制因子,在肿瘤细胞生长发育中的周期调控、衰老及凋亡等过程中发挥着关键作用^[17]。细胞内p53激活和表达量上调会抑制SLC7A11的表达,使细胞对胱氨酸的摄取减少,Cys生成量降低,GSH产生也随之减少,进而导致细胞对膜PUFA产生的L-ROS敏感性增加,最终诱发铁死亡^[18],但p53在铁死亡过程中发挥的具体作用仍需进一步研究。CoQ₁₀是一种具有抗氧化性且可移动的亲脂性电子载体,可参与溶

酶体膜的能量生成,已证实在某些情况下,通过抑制CoQ₁₀可以增强细胞对铁死亡的敏感性^[19]。有研究显示,通过阻断CoQ生物合成途径,可使作为抗铁死亡因子的FSP1失效^[20]。NADPH氧化酶[nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH) oxidases,NOX]作为一组具有氧化活性的蛋白,其生物学功能主要是产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),其抑制剂二甲苯基碘已被证实在人体肺癌中可部分抑制爱拉斯汀诱导的铁死亡^[21]。铁死亡信号通路在抑制铁死亡发生方面发挥了重要作用,但其作用机制仍需进一步探讨。

2 铁死亡的机制

2.1 脂质过氧化 铁死亡是由脂质过氧化驱动,脂质氧化的过程即ROS与生物膜的磷脂、酶和膜受体相关的PUFA的侧链等大分子物质产生脂质过氧化反应,形成LPO,如丙二醛(malondialdehyde,MDA)和4-羟基壬烯醛,导致细胞结构和功能改变,从而诱发细胞铁死亡^[15]。其中PUFA对脂质过氧化反应尤其敏感,其含量及所处位置对细胞中脂质过氧化程度具有决定性,使其在铁死亡机制中发挥着不可替代的作用^[22]。铁死亡脂质氧化的主要底物为含PUFA的磷脂,也是生物膜的重要组成部分,磷脂与PUFA结合主要通过其sn-2位置与一个酰基残基连接,该酰基残基又与1个PUFA结合^[23]。此外,酯酰辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4,ACSL4)也是脂肪酸代谢的重要组成部分,可通过辅酶A的酯化反应激活PUFA,从而参与铁死亡的执行过程中^[24]。因此脂质氧化的过程及其产物在铁死亡发生的机制中发挥了关键作用。

2.2 铁超载 铁是人体必需的微量元素之一,一定量的铁对正常的细胞和器官功能至关重要,但铁的异常积累会对人体产生一定的伤害^[25]。铁超载,即体内过量的铁积聚,过量的铁主要以铁蛋白轻链(ferritin light chain,FTL)和铁蛋白重链1(ferritin heavy polypeptide 1,FTH1)的形式储存在细胞内^[26]。在细胞层面,铁超载会导致L-ROS增加,诱导氧化应激反应进而参与细胞的铁死亡过程^[27]。在OS疾病中,铁超载也主要通过诱导氧化应激反应来促进OS细胞的凋亡、自噬和铁死亡^[28]。铁的代谢功能障碍会导致细胞内亚铁离子水平增加,引起ROS富集,进而促进脂质过氧化,最终导致铁死亡^[29]。其主要机制为Fe³⁺与转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1,TFR1)结合后,通过细胞膜进入细胞核内体,定位于内胚层,在内胚层被铁还原酶还原为Fe²⁺,然后Fe²⁺被释放到细胞

质中不稳定的铁池中,多余的铁被储存在铁蛋白中,二价金属转运体 1 也会从细胞核中释放 Fe^{2+} 到细胞质不稳定的铁池中,就会导致细胞内 Fe^{2+} 超载,细胞内超载的 Fe^{2+} 通过芬顿反应催化产生过量的 L-ROS,就会诱发铁死亡^[26]。Dong 等^[30]发现亚铁离子在维持缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)活性方面发挥着重要作用,铁的减少可以抑制 PHD 活性,从而诱导 HIF 的积累并激活下游基因介入到铁死亡的进程中。Yao 等^[31]发现软骨细胞能在铁超载的条件下发生铁死亡,且在铁死亡的诱导下软骨细胞中基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)表达增加,胶原Ⅱ表达减少。因此,铁离子的摄取、转运、储存异常都会对铁死亡产生一定的调节作用,当细胞内 Fe^{2+} 增多,导致铁超载的状态,进而诱导铁死亡。

2.3 线粒体功能障碍 线粒体的代谢是细胞 ROS 的主要来源,当 Cys 不足时,线粒体代谢可促进 GSH 的快速消耗,进而产生 L-ROS 以驱动铁死亡,且谷氨酰胺的分解调节铁死亡主要是通过在线粒体三羧酸循环中提供的 α -酮戊二酸酯来实现的,还有研究表明,通过抑制线粒体三羧酸循环、敲除线粒体电压依赖性阴离子通道 2/3 或抑制电子传递链可使 LPO 减少,使铁死亡受到抑制,且线粒体被阻断会使铁死亡受抑制的程度进一步加强。当 GPX4 被抑制时,铁死亡还可以独立于线粒体进行,这表明线粒体在铁死亡中的作用可能与上下游分子都有关^[32]。铁死亡的易感性、起始和实施与线粒体呼吸异常有关,但线粒体在铁死亡中的具体作用有待进一步研究^[33]。

3 铁死亡相关基因及信号通路参与 OS 的研究进展及治疗

童也等^[34]研究发现,铁死亡的相关基因 *FANCD2*、*HSPB1*、*ATF4* 和 *TMBIM4*,在转移性 OS 组织中的表达异常可能会减少铁死亡相关的细胞凋亡,最终加快 OS 的发展进程。Lv 等^[35]的研究证实 β -巯基丙酸苯乙酯可抑制 GPX4 表达,导致 ROS 积累,造成脂质过氧化和氧化应激,还可激活 ROS 依赖的丝裂原活化蛋白激酶信号通路,诱导人 OS 细胞发生铁死亡,抑制人 OS 细胞增殖,进而延缓肿瘤进展。Shi 等^[36]验证了替拉扎明可通过抑制 SLC7A11 和 GPX4 转导,诱导铁死亡,从而抑制缺氧条件下 OS 细胞的增殖和迁移。有研究显示,长期使用顺铂会抑制铁死亡发生,产生耐药 OS 细胞,而使用铁死亡诱导剂和信号转导转录激活因子 3(signal transducer and activation of transcription 3, STAT3)抑制剂可重新激活细胞中的铁死亡,削

弱 STAT3/Nrf2/GPX4 的信号转导,进而诱导铁死亡,增加对顺铂的敏感性,可成为克服 OS 细胞顺铂耐药的潜在治疗靶点^[37]。Xu 等^[38]的研究发现,GPX4 是 *MicroRNA-1287-5P* 调控人 OS 细胞铁死亡的直接作用靶点,因此 *MiR-1287-5P* 通过抑制 GPX4 可促进 OS 细胞铁死亡。过表达 *MiR-1287-5P* 可增强 OS 细胞对顺铂化疗敏感性,且 *MiR-1287-5P* 模拟物与顺铂联合使用可进一步降低 OS 细胞的存活率,因此 *MiR-1287-5P* 可成为 OS 治疗的佐剂或替代疗法。Chen 等^[39]发现下调组蛋白赖氨酸去甲基化酶 4A(recombinant lysine specific demethylase 4A, KDM4A)的表达可降低 SLC7A11 的表达,促进 OS 细胞的铁死亡,并抑制 OS 进展及肺转移途径,且敲低 KDM4A 可增加顺铂处理 OS 细胞的敏感性。Lin 等^[40]研究发现,新型姜黄素类似物联苯二氟铜可诱导铁死亡,其机制可能是上调 HO-1 抑制 GPX4 的表达,增加 MDA、ROS 和细胞内铁离子水平,使其可成为一种治疗 HMOX1 阳性 OS 患者的潜在药物。Zhan 等^[41]发现铁死亡诱导剂 Erastin 和 Yes 相关蛋白敲低可增强 OS 细胞对焦脱镁叶绿酸-a 甲酯介导的光动力疗法(methy ester pyropheophorbide-a mediated photodynamic therapy, MPPa-PDT)治疗的敏感性,证实了 Erastin 联合 MPPa-PDT 可显著改善 OS 预后,因此铁死亡诱导剂有可能成为治疗 OS 的一大类新兴药物。Luo 等^[42]发现,补骨脂二氢黄酮可增加亚铁水平和下调磷酸化的 STAT3 来上调 p53 表达,从而降低 SLC7A11 和 GPX4 的表达,促进 ROS 和 MDA 的积累,进而诱导铁死亡,且在铁死亡抑制剂处理下,补骨脂二氢黄酮诱导的细胞铁死亡可被逆转,因此,补骨脂二氢黄酮有望成为 OS 治疗的药物。

4 结语

目前已发现铁死亡可通过脂质过氧化、铁超载、线粒体功能障碍机制参与 OS 的进展、治疗及预后,且能降低 OS 耐药性,但铁死亡的调控机制仍未被充分了解,仍需进一步探讨。此外,铁死亡诱导剂可驱动铁死亡参与抑制 OS 细胞的过程,因此其可成为一种新的 OS 治疗药物。目前除经典铁死亡诱导剂外,许多中药及其成分已被发现对铁死亡具有调节作用,如青蒿素、益母草碱、甘草、仙茅苷等^[43]。未来可在此基础上开展中药及其有效成分参与铁死亡的调控途径以及联合 OS 传统疗法的相关研究,拓展 OS 的治疗前景。

参考文献

- [1] Moukengue B, Lallier M, Marchandet L, et al. Origin and therapies of osteosarcoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14):3503.

- [2] Jafari F, Javdansirat S, Sanaie S, et al. Osteosarcoma: a comprehensive review of management and treatment strategies[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2020,49:151654.
- [3] 范 锬,李文浩,丘德赞,等. 异硫氰酸苯乙酯联合阿霉素诱导骨肉瘤细胞凋亡的作用研究[J]. *中国临床新医学*,2021,14(3):287-292.
- [4] Ideta H, Yoshida K, Okamoto M, et al. Antitumor effect of sclerostin against osteosarcoma[J]. *Cancers(Basel)*, 2021,13(23):6015.
- [5] Chen Y, Wang K, Yang J, et al. Mechanism of ferroptosis in hypertensive nephropathy[J]. *Transl Androl Urol*, 2022,11(5):617-626.
- [6] Shan X, Li S, Sun B, et al. Ferroptosis-driven nanotherapeutics for cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2020,319:322-332.
- [7] Qiao S, Li B, Cai Q, et al. Involvement of ferroptosis in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated periodontitis in vitro and in vivo[J]. *Oral Dis*, 2022;Epub ahead of print.
- [8] Zhang JJ, Du J, Kong N, et al. Mechanisms and pharmacological applications of ferroptosis: a narrative review[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(19):1503.
- [9] Liu T, Zhu C, Chen X, et al. Ferroptosis, as the most enriched programmed cell death process in glioma, induces immunosuppression and immunotherapy resistance[J]. *Neuro Oncol*, 2022,24(7):1113-1125.
- [10] Zhou L, Xue X, Hou Q, et al. Targeting ferroptosis attenuates interstitial inflammation and kidney fibrosis[J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2021,8(1):57-71.
- [11] Go S, Kang M, Kwon SP, et al. The senolytic drug JQ1 removes senescent cells via ferroptosis[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2021,18(5):841-850.
- [12] Mou Y, Wang J, Wu J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019,12(1):34.
- [13] Ma TL, Chen JX, Zhu P, et al. Focus on ferroptosis regulation: exploring novel mechanisms and applications of ferroptosis regulator[J]. *Life Sci*, 2022,307:120868.
- [14] Luo EF, Li HX, Qin YH, et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction[J]. *World J Diabetes*, 2021,12(2):124-137.
- [15] Li D, Li Y. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020,5(1):108.
- [16] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021,22(4):266-282.
- [17] 周文博,孔晨飞,秦高伟,等. 铁死亡发生机制的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*,2018,45(1):16-22.
- [18] 任汐鹰,刘勤献,王海英. p53与细胞死亡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*,2018,34(6):588-594.
- [19] Wei X, Yi X, Zhu XH, et al. Posttranslational modifications in ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:8832043.
- [20] Lei G, Mao C, Yan Y, et al. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies[J]. *Protein Cell*, 2021,12(11):836-857.
- [21] 康传杰,张相彤,马 威. 细胞铁死亡发生与调控机制的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*,2017,33(3):567-571.
- [22] 李博文,王志维. 铁死亡是一种新的调节性细胞死亡形式[J]. *基础医学与临床*,2019,39(2):247-251.
- [23] Wu X, Li Y, Zhang S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J]. *Theranostics*, 2021,11(7):3052-3059.
- [24] Pan Q, Luo Y, Xia Q, et al. Ferroptosis and liver fibrosis[J]. *Int J Med Sci*, 2021,18(15):3361-3366.
- [25] Zhang P, Chen L, Zhao Q, et al. Ferroptosis was more initial in cell death caused by iron overload and its underlying mechanism in Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,152:227-234.
- [26] Jiang M, Hu R, Yu R, et al. A narrative review of mechanisms of ferroptosis in cancer: new challenges and opportunities[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(20):1599.
- [27] Sumneang N, Siri-Angkul N, Kumfu S, et al. The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020,680:108241.
- [28] 黎 森,何 琪,曾嘉旭,等. 骨科相关疾病发生发展中的铁超载[J]. *中国组织工程研究*,2023,27(17):2723-2728.
- [29] Zhang N, Wu Y, Wu Y, et al. Ferroptosis-related genes are potential therapeutic targets and the model of these genes influences overall survival of NSCLC patients[J]. *Cells*, 2022,11(14):2207.
- [30] Dong L, Yang B, Zhang Y, et al. Ferroptosis contributes to methylmercury-induced cytotoxicity in rat primary astrocytes and Buffalo rat liver cells[J]. *Neurotoxicology*, 2022,90:228-236.
- [31] Yao X, Sun K, Yu S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis[J]. *J Orthop Translat*, 2020,27:33-43.
- [32] Zhao L, Zhou X, Xie F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2022,42(2):88-116.
- [33] Kotschi S, Jung A, Willemsen N, et al. NFE2L1-mediated proteasome function protects from ferroptosis[J]. *Mol Metab*, 2022,57:101436.
- [34] 童 也,周浩远,赵 鹏,等. 铁死亡相关基因在转移性骨肉瘤中的作用机制[J]. *医学研究生学报*,2021,34(5):457-462.
- [35] Lv H, Zhen C, Liu J, et al. β -Phenethyl isothiocyanate induces cell death in human osteosarcoma through altering iron metabolism, disturbing the redox balance, and activating the MAPK signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:5021983.
- [36] Shi Y, Gong M, Deng Z, et al. Tirapazamine suppress osteosarcoma cells in part through SLC7A11 mediated ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021,567:118-124.
- [37] Liu Q, Wang K. The induction of ferroptosis by impairing STAT3/Nrf2/GPx4 signaling enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin[J]. *Cell Biol Int*, 2019,43(11):1245-1256.
- [38] Xu Z, Chen L, Wang C, et al. MicroRNA-1287-5p promotes ferroptosis of osteosarcoma cells through inhibiting GPX4[J]. *Free Radic Res*, 2021,55(11-12):1119-1129.
- [39] Chen M, Jiang Y, Sun Y. KDM4A-mediated histone demethylation of SLC7A11 inhibits cell ferroptosis in osteosarcoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021,550:77-83.

[40] Lin H, Chen X, Zhang C, et al. EF24 induces ferroptosis in osteo-sarcoma cells through HMOX1[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 136:111202.

[41] Zhan F, Zhang Y, Zuo Q, et al. YAP knockdown in combination with ferroptosis induction increases the sensitivity of HOS human osteo-sarcoma cells to pyropheophorbide- α methyl ester-mediated photody-namic therapy[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 39:102964.

[42] Luo Y, Gao X, Zou L, et al. Bavachin induces ferroptosis through the STAT3/P53/SLC7A11 axis in osteosarcoma cells[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:1783485.

[43] Gao Q, Yin XD, Zhang F, et al. The regulatory effects of Traditional Chinese Medicine on ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:4578381.

[收稿日期 2022-11-21][本文编辑 韦颖]

本文引用格式
李明,陈龙菊.铁死亡在骨肉瘤防治中的研究进展[J].中国临床新医学,2023,16(7):751-755.

新进展综述

机器人 NOSES 手术在直肠癌治疗中的应用现状

董陈诚, 张秋环(综述), 朱州(审校)

基金项目: 广西卫生健康委科研课题(编号:Z-A20220003)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)结直肠肛门外科
作者简介: 董陈诚,医学硕士,副主任医师,研究方向:胃肠道恶性肿瘤的外科治疗。E-mail:18282556@qq.com
通信作者: 朱州,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:胃肠道恶性肿瘤的微创治疗。E-mail:zhuzhou_chn@163.com

[摘要] 机器人手术操作系统在直肠癌治疗中的应用在国内外逐渐开展,但仍需要通过辅助切口取出标本。随着经自然腔道取标本手术(NOSES)的兴起,机器人手术操作系统与 NOSES 结合在直肠癌外科治疗领域取得了良好的临床疗效。该文就机器人 NOSES 手术在直肠癌治疗中的应用现状作一综述。

[关键词] 机器人; 经自然腔道取标本手术; 直肠癌; 外科手术; 微创性

[中图分类号] R 657 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2023)07-0755-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.24

Application status of robotic NOSES in treatment of rectal cancer DONG Chen-cheng, ZHANG Qiu-huan, ZHU Zhou. Department of Colorectal and Anal Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] The application of robot operating system in the treatment of rectal cancer is gradually being developed both domestically and internationally, but the specimens still need to be extracted through an auxiliary incision. With the rise of natural orifice specimen extraction surgery(NOSES), the combination of robot operating system and NOSES has achieved good clinical results in the field of rectal cancer surgery. This paper reviews the application status of robotic NOSES in the treatment of rectal cancer.

[Key words] Robot; Natural orifice specimen extraction surgery(NOSES); Rectal cancer; Surgery; Minimally invasive

据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer,IARC)估计,2020 年全球癌症新发和死亡病例分别为 1 930 万和 1 000 万,其中结直肠癌新发病例 193.0 万(10.0%),死亡病例 94 万(9.4%),分别位于恶性肿瘤新发和死亡病例的第三位和第二位^[1]。直肠癌作为常见的消化道恶性肿瘤,对广大人民的生命健康造成严重影响。虽然治疗方式多样化,但是外科手术治疗仍然是直肠癌治疗的主要手段^[2]。自 2006 年 Pigazzi 等^[3]首次报道使用达芬奇机器人行直肠癌全直肠系膜切除术(total mesorectal excision,TME)以来,