

DOI: 10.13376/j.cblls/20250830

文章编号: 1004-0374(2025)09-1093-16

SLC7A11在胶质瘤中的研究进展

张玉波^{1,2}, 田国鹏^{1,2}, 刘 凯^{1,2}, 袁国强^{1,2,3}, 潘亚文^{1,2,3*}

(1 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030; 2 兰州大学第二医院神经病学
研究所, 兰州 730030; 3 兰州大学第二医院神经外科, 兰州 730030)

摘 要: SLC7A11 (也称为 xCT) 是一种关键的氨基酸转运蛋白, 主要负责胱氨酸和谷氨酸的跨膜运输。近年来, 其在胶质瘤中的研究引起了广泛关注。研究表明, SLC7A11 在胶质瘤细胞中的表达显著上调, 且与肿瘤的生长、侵袭及耐药性密切相关。通过调控 SLC7A11 的表达或功能, 可以影响胶质瘤细胞的代谢途径, 从而抑制肿瘤的进展。目前, 针对 SLC7A11 的靶向治疗策略正在探索中, 为胶质瘤的治疗提供了新的方向。本文综述了 SLC7A11 在胶质瘤中的研究进展, 旨在为其分子机制研究及临床应用提供理论依据。

关键词: SLC7A11; 胶质瘤; 程序性死亡; 肿瘤微环境; 营养依赖; 治疗耐药性; 氧化应激

中图分类号: Q517; R739.41 **文献标志码:** A

Research progress of SLC7A11 in glioma

ZHANG Yu-Bo^{1,2}, TIAN Guo-Peng^{1,2}, LIU Kai^{1,2}, YUAN Guo-Qiang^{1,2,3}, PAN Ya-Wen^{1,2,3*}

(1 The Second Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2 Institute of Neurology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3 Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: SLC7A11, also known as xCT, is a crucial amino acid transporter primarily responsible for the transmembrane transport of cystine and glutamate. In recent years, its role in gliomas has attracted significant attention. Research indicates that the expression of SLC7A11 is markedly upregulated in glioma cells, which may be closely linked to tumor growth, invasion, and drug resistance. By modulating the expression or function of SLC7A11, it is possible to influence the metabolic pathways of glioma cells, thereby inhibiting tumor progression. Furthermore, SLC7A11 plays a role in regulating amino acid metabolism within the microenvironment of glioma, potentially promoting malignant transformation by affecting interactions between the tumor and surrounding tissues. Currently, therapeutic strategies targeting SLC7A11 are under exploration, offering promising new directions for glioma treatment. Here we review the research progress on SLC7A11 in glioma, aiming to provide theoretical basis for further elucidating the molecular mechanisms and potential clinical applications of SLC7A11 in glioma.

Key words: SLC7A11; glioma; programmed cell death; tumor microenvironment; nutrient dependency; therapeutic resistance; oxidative stress

神经胶质瘤 (glioma) 是一种来源于神经胶质细胞的肿瘤, 作为最常见的原发性颅内肿瘤之一, 它可发生于中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的任何部位^[1]。根据组织学类型, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将神经胶质瘤分为 1~4 级, 其恶性程度从低到高依次递增^[2]。其中, 胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 最为常见, 占有胶质瘤的 57.3%, 具有强烈的侵袭性, 患者预后

通常不佳, 中位生存期仅约 15 个月^[3,4]。目前, 胶质瘤的治疗方法主要包括手术切除、放疗和化疗, 但传统治疗手段对大多数患者效果有限。尽管外科

收稿日期: 2025-04-19; 修回日期: 2025-06-04

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(24JRRA332, 23JRRA1645)

*通信作者: E-mail: pyw@lzu.edu.cn

手术可最大程度地减少肿瘤负荷,但由于GBM边界不清晰,肿瘤细胞易渗透到周围正常脑组织,完全切除极具挑战性。一些新兴的治疗策略,如分子靶向治疗、电场治疗以及纳米技术药物递送平台,正逐步改善部分患者的预后^[5-7]。然而,对于复发性GBM患者,其中位生存期仍然仅有6~9个月,这凸显了胶质瘤临床治疗仍面临严峻挑战^[8]。因此,亟需开发更加有效的治疗方案,以提升患者的生存质量和长期预后。

溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11/xCT)属于溶质载体家族第7成员,由501个氨基酸组成,具有复杂的跨膜结构。该蛋白由位于人类染色体4q28.3区域的*SLC7A11*基因编码^[9]。SLC7A11主要通过12个跨膜螺旋结构嵌入细胞膜中,形成一个高度特异性的跨膜运输通道,并且它与溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)共同组装成半胱氨酸/谷氨酸逆向转运体,通常被称为 x_c^- 系统^[10]。在这个异二聚体复合物中,SLC7A11作为轻链(相对分子质量约55 kDa),负责特异性识别和运输底物,通过 Na^+ 非依赖性的方式将细胞外的半胱氨酸以1:1的化学计量比运输到细胞内,同时将细胞内的谷氨酸排出细胞外;而SLC3A2作为重链(相对分子质量约80 kDa),主要通过二硫键与轻链相连,稳定轻链结构并帮助其正确定位到细胞膜上^[11]。近期研究显示,SLC7A11与胶质瘤的发生、转移及治疗耐受密切相关。调节SLC7A11的表达被认为是一种颇具前景的胶质瘤治疗策略,同时,它还能作为胶质瘤诊断和预后评估的生物标志物。

本综述系统总结了近年来胶质瘤SLC7A11相关研究进展。现有研究表明,SLC7A11通过调控胶质瘤细胞的氧化还原状态、营养代谢、肿瘤微环境以及细胞程序性死亡等多种机制,显著影响胶质瘤的恶性进程。此外,本文还综述了SLC7A11作为潜在治疗靶点的应用前景,同时分析了其在胶质瘤治疗中可能面临的挑战与机遇。相关研究成果为胶质瘤治疗策略的开发提供了重要的理论依据,并为未来的临床研究指明了探索方向。

1 SLC7A11在胶质瘤中的作用

1.1 SLC7A11在胶质瘤中的抗氧化功能

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是生物体内一类由氧化还原反应生成的具有高度化学反应活性的自由基和非自由基分子的总称,包括超氧化物、

羟基自由基($\text{OH}^\cdot$)和过氧化氢(H_2O_2)等^[12]。作为细胞代谢过程中不可避免的副产物,ROS在细胞稳态和病理过程中发挥双重作用。在正常生理条件下,适量的ROS对细胞存活至关重要,它们参与调控细胞增殖与分化、骨骼肌收缩以及免疫应答等多种生理过程^[13]。然而,当ROS生成量超过细胞耐受阈值并突破内源性抗氧化防御系统的调控能力时,会引发氧化应激反应,对细胞存活产生不利影响^[14]。

在胶质瘤中,适量的ROS能够激活与细胞生长相关的信号通路,诱导DNA突变,并促进肿瘤侵袭和转移^[13]。然而,过量的ROS会通过脂质过氧化作用导致细胞内DNA、RNA、蛋白质及细胞器损伤^[15],干扰细胞正常的生理功能,甚至可能引发细胞死亡。因此,为了将ROS维持在安全范围内并维持细胞正常代谢,机体需要一个有效的抗氧化系统来清除过量的ROS。该抗氧化系统包括内源性肽(如谷胱甘肽(glutathione, GSH))、抗氧化酶(如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD))以及一些低分子量化合物^[16]。这些抗氧化化合物通过与ROS发生反应,将其还原,从而发挥保护作用。GSH在维持细胞氧化还原平衡、减少过氧化氢和氧自由基、亲电试剂解毒、储存半胱氨酸以及调节细胞功能的过程中发挥着关键作用^[12]。其中,半胱氨酸/谷氨酸逆向转运体在GSH合成过程中发挥关键作用,而SLC7A11是该转运体的重要组成成分。与健康组织相比,SLC7A11在肺癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌和神经胶质瘤等多种肿瘤组织中的表达水平显著升高^[17-20]。该转运蛋白的主要功能是促进细胞摄取胱氨酸,同时将谷氨酸释放到细胞外。进入细胞的胱氨酸随后被还原为半胱氨酸,这是GSH合成的关键限速前体^[9,21]。GSH通过降低细胞内ROS水平,并作为谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)的辅助因子,有效抑制铁死亡,从而保护胶质瘤细胞免受氧化应激损伤^[22,23]。在缺氧环境下,胶质瘤细胞会进一步上调SLC7A11的表达,以适应恶劣的生存条件,这一机制可能促进了胶质瘤的恶性进展^[24]。从生存策略的角度来看,SLC7A11的作用可以被视为胶质瘤细胞对氧化应激的一种适应性进化。

在正常细胞中,氧化还原平衡受到严格调控;而在胶质瘤细胞中,通过上调SLC7A11的表达,可增强肿瘤细胞在高氧化压力环境下的抗氧化能力,促进其存活和侵袭。这一现象也解释了为何SLC7A11在多种恶性肿瘤中呈现异常高表达,并与

肿瘤耐药性和复发性密切相关。

1.2 SLC7A11在胶质瘤营养代谢中的作用

SLC7A11除了具有抗氧化作用外,还在代谢调节中发挥关键作用,深刻影响细胞的营养适应性和能量代谢。这种影响主要体现在其对谷氨酰胺和葡萄糖的双重依赖性上。

首先,SLC7A11促进癌细胞对谷氨酰胺的依赖性。谷氨酰胺作为人体内含量最丰富的氨基酸,通过特异性转运蛋白进入细胞,并在谷氨酰胺酶的作用下转化为谷氨酸^[25, 26]。随后,谷氨酸可进一步转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)和GSH的合成前体,从而为胶质瘤的增殖提供必需的能量^[27]。值得注意的是,SLC7A11介导的胱氨酸摄取需要以细胞内谷氨酸的排出作为交换。在高度依赖SLC7A11的癌细胞中,过量的谷氨酸输出导致细胞内谷氨酸局部耗竭。这种耗竭解除了对谷氨酰胺吸收和谷氨酰胺酶活性的反馈抑制,促使细胞吸收更多谷氨酰胺并激活谷氨酰胺酶以补充谷氨酸库^[28],最终形成对谷氨酰胺的依赖性。近年来,这一机制已在其他肿瘤中得到验证,但在胶质瘤中仍需进一步研究。

其次,人们认为葡萄糖饥饿诱导的SLC7A11表达是一种适应性保护反应。例如,在葡萄糖供应不足时,SLC7A11能够促进EphA2的S897位点磷酸化,这一过程有助于胶质瘤细胞在缺乏葡萄糖的环境中存活并维持较高的侵袭性^[29]。然而,Goji等^[30]研究发现,在葡萄糖剥夺的条件下,SLC7A11介导的胱氨酸摄取会引发胶质瘤细胞死亡,而抑制SLC7A11活性则显著抑制葡萄糖饥饿诱导的细胞死亡。为了阐明这一矛盾现象,进一步的研究发现,SLC7A11高表达的胶质瘤细胞会大量摄取胱氨酸,并将其迅速还原为半胱氨酸,这一过程需要消耗大量NADPH^[28]。当葡萄糖供应不足导致细胞无法生成足够的NADPH时,便会引发NADPH耗竭,同时伴随胱氨酸和其他二硫键在细胞内异常积累,最终造成ROS水平急剧升高,加速细胞死亡^[11, 30]。因此,目前认为SLC7A11在葡萄糖缺乏时会加剧细胞代谢危机,反而促进癌细胞对葡萄糖的依赖性。

综上所述,SLC7A11的过表达会同时增强胶质瘤细胞对谷氨酰胺和葡萄糖的依赖性。因此,针对SLC7A11高表达的胶质瘤,开发联合抑制癌症特异性葡萄糖代谢以及关键氨基酸(如胱氨酸和谷氨酰胺)摄取的策略,可能成为一种有前景的治疗途径。

1.3 SLC7A11影响胶质瘤的肿瘤微环境

胶质瘤的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个复杂且动态变化的系统,主要由非细胞成分(如细胞外基质ECM及各类化学因子)和细胞成分(如基质细胞和炎症细胞)构成^[31]。肿瘤ECM与TME之间存在动态相互作用,受细胞间接接触、代谢产物、氧气可用性及ECM变化等因素影响,共同调控胶质瘤的生长和侵袭能力^[32, 33]。

1.3.1 谷氨酸促进增殖与迁移的机制

SLC7A11介导的胱氨酸-谷氨酸反向转运是其影响TME的核心机制(图1)。该转运体促进谷氨酸的细胞外分泌,一方面为肿瘤细胞摄取胞外胱氨酸以合成GSH提供了必要条件,增强其抗氧化能力^[34, 35];另一方面,胞外谷氨酸的累积会引发兴奋性毒性,损伤周围神经元,为肿瘤扩展创造物理空间^[36]。这种双重作用使胶质瘤在维持自身防御的同时破坏正常脑组织,获得显著生长优势。研究进一步证实,微环境中升高的谷氨酸浓度能显著增强胶质瘤细胞的增殖与迁移能力^[37],具体机制为:谷氨酸通过与胶质瘤细胞表面或邻近细胞上的N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)及 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)结合,引发细胞内 Ca^{2+} 浓度上升^[38];这一过程随后激活了PI3K/Akt和MAPK信号通路,进而促进肿瘤细胞增殖^[39]。同时, Ca^{2+} 浓度的升高还可通过调控肌动蛋白-肌球蛋白的收缩功能,增强胶质瘤细胞的运动能力,最终实现肿瘤细胞的迁移^[35, 40]。

1.3.2 SLC7A11与胶质瘤相关癫痫

胶质瘤相关癫痫是患者常见的神经系统并发症,SLC7A11在其中扮演关键角色。持续的谷氨酸输出加剧了神经网络的过度兴奋性。神经元在初始损伤后可能经历一个潜伏期(可持续数年),期间发生复杂的分子、生化和结构变化(如突触可塑性改变、神经网络重组)^[41],最终导致网络更易产生同步化放电,诱发癫痫发作^[42, 43]。SLC7A11的高表达不仅增加癫痫发生风险,还通常预示较差的生存预后^[36, 44, 45]。重要的是,使用SLC7A11抑制剂(如柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SAS))阻断其活性,可有效减少癫痫发作,延缓其发生,这进一步证实了其致病作用^[46]。因此,SLC7A11是评估胶质瘤患者预后及神经系统并发症风险的重要生物标志物^[47, 48]。

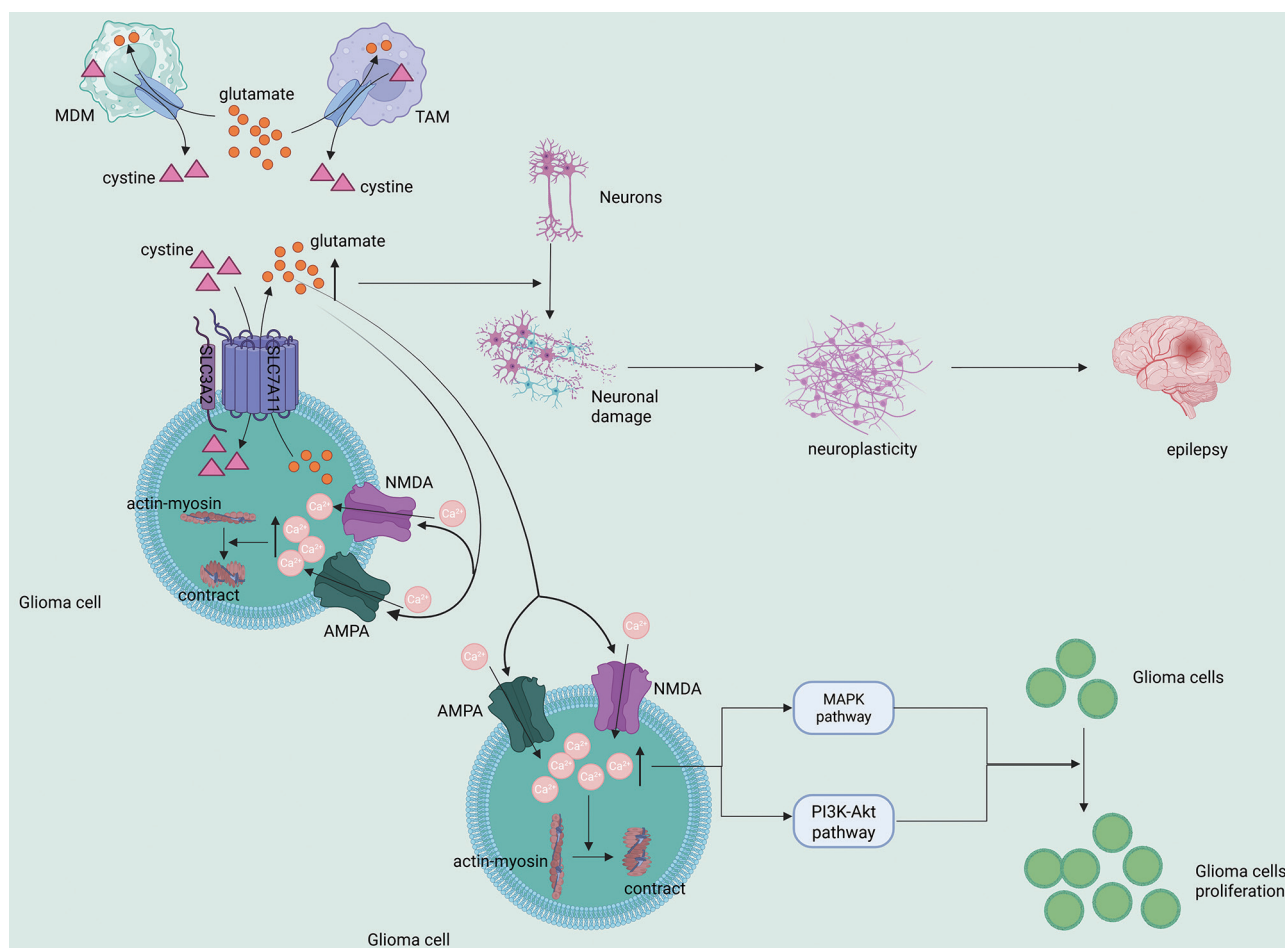


图1 SLC7A11影响胶质瘤肿瘤微环境

1.3.3 SLC7A11重塑免疫微环境

此外, SLC7A11 还可能通过谷氨酸代谢影响肿瘤免疫微环境的重塑^[19]。例如, 胶质瘤细胞外累积的高浓度谷氨酸可被肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 和单核细胞衍生巨噬细胞 (monocyte-derived macrophage, MDM) 摄取, 同时这些免疫细胞释放胞内胱氨酸进行交换^[49]。这一过程意外地增加了微环境中胱氨酸的供应, 反而更好地维持了胶质瘤的代谢稳态, 支持其生存和生长。这表明, 胶质瘤通过调控 SLC7A11 的表达, 能够将某些免疫细胞的功能从潜在的抗肿瘤效应转变为支持肿瘤生长的代谢“帮凶”。

综上所述, SLC7A11 不仅是胶质瘤的关键代谢靶点, 也是评估患者预后和神经并发症风险的重要生物标志物。通过靶向调控 SLC7A11 的表达或活性, 有望在不显著影响正常细胞功能的前提下, 有效抑制肿瘤增殖与侵袭, 并缓解由谷氨酸积累引发的神经损伤及癫痫等症状, 从而显著改善患者的

生存质量。

1.4 SLC7A11参与胶质瘤细胞的程序性细胞死亡

程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 是一种由细胞内部程序调控的细胞死亡方式, 在维持生物体稳态中发挥重要作用, 其主要类型包括细胞凋亡、自噬、铁死亡、焦亡以及新近发现的二硫死亡^[50]。与因偶然性细胞损伤导致的非程序性死亡不同, 程序性死亡是由特定信号通路激活并受到严格调控的过程^[51]。本节重点综述 SLC7A11 在胶质瘤中介导铁死亡 (图 2) 和二硫死亡 (图 3) 的作用机制。

1.4.1 铁死亡

铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡方式, 近年来在肿瘤学领域展现出重要的研究潜力, 其核心特征在于细胞内铁离子过载、多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 过氧化以及 ROS 爆发性累积^[52]。

在铁死亡的核心机制中, 细胞内铁的积累和

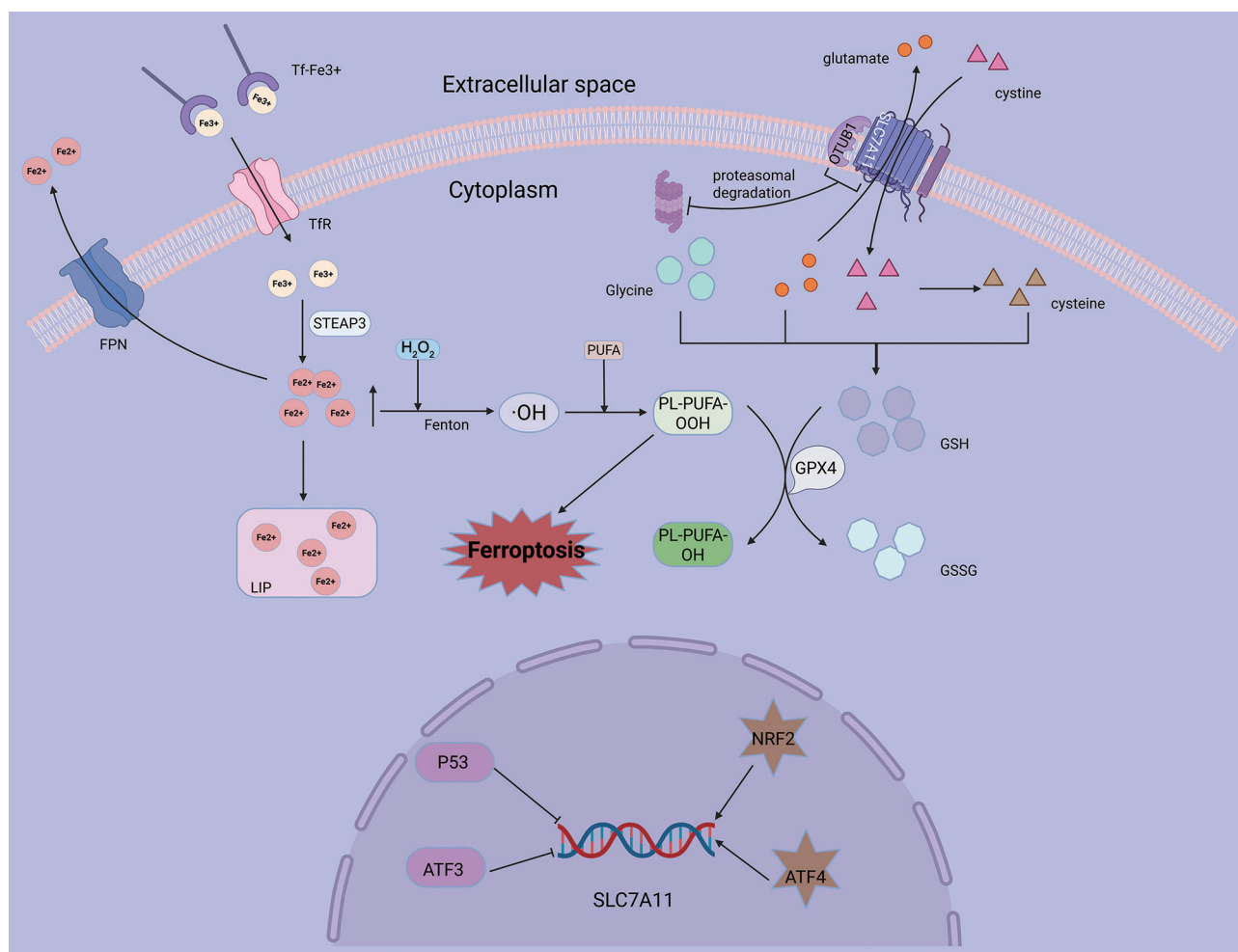


图2 SLC7A11在胶质瘤中介导铁死亡

ROS 的生成至关重要。细胞外的游离铁与转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合形成 Tf-Fe^{3+} 复合物, 并通过转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 被细胞摄取^[53]。随后, 细胞内的前列腺六跨膜上皮抗原 3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3) 将释放的 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ^[54]。还原后的 Fe^{2+} 一部分以铁蛋白的形式储存, 另一部分则通过铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 输送出细胞, 参与其他生理功能^[52]。然而, 细胞质中大量的 Fe^{2+} 会形成不稳定的铁库 (labile iron pool, LIP), 显著影响铁死亡进程。当细胞内铁元素过量并伴随 H_2O_2 时, Fenton 反应会被激活, 产生 $\cdot\text{OH}$ 等 ROS^[55]。这些 ROS 与细胞膜中的 PUFA 反应, 生成具有毒性的磷脂氢过氧化物 (phospholipid hydroperoxide, PLOOH), 从而诱发铁死亡^[53]。这一过程不仅影响胶质瘤细胞的存活, 还可能在胶质瘤的演变过程中引发突变和转移。此外, 多种酶, 如酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthase 4, ACSL4)、溶血磷脂酰胆

碱酰基转移酶 3 (lyso-phosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 及脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 等, 促进脂质过氧化过程^[56]。具体而言, ACSL4 通过激活 PUFA, 将花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 转化为酰基辅酶 A (acyl-CoA), 而 LPCAT3 则催化溶血磷脂再酰化为磷脂, 这些反应会进一步促进铁死亡进程^[57, 58]。同时, LOX 通过促进脂质自氧化, 增强细胞对铁死亡的敏感性^[55]。线粒体代谢通过产生 ROS 在铁死亡的启动中发挥关键作用。电子传递链复合物 I 和 III 泄漏的电子会形成超氧化物, 并转化为 H_2O_2 , 通过 Fenton 反应生成自由基, 进而驱动多不饱和脂肪酸磷脂 (PUFA-containing phospholipid, PUFA-PL) 的过氧化^[59, 60]。线粒体 ATP 生成与铁死亡密切相关: 当 ATP 耗尽时, AMP 激活的蛋白激酶抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC), 从而阻止 PUFA-PL 合成, 抑制铁死亡; 而在 ATP 充足的情况下, ACC 被激活以促进 PUFA-PL 合成^[61]。线粒体还通过三羧酸循环

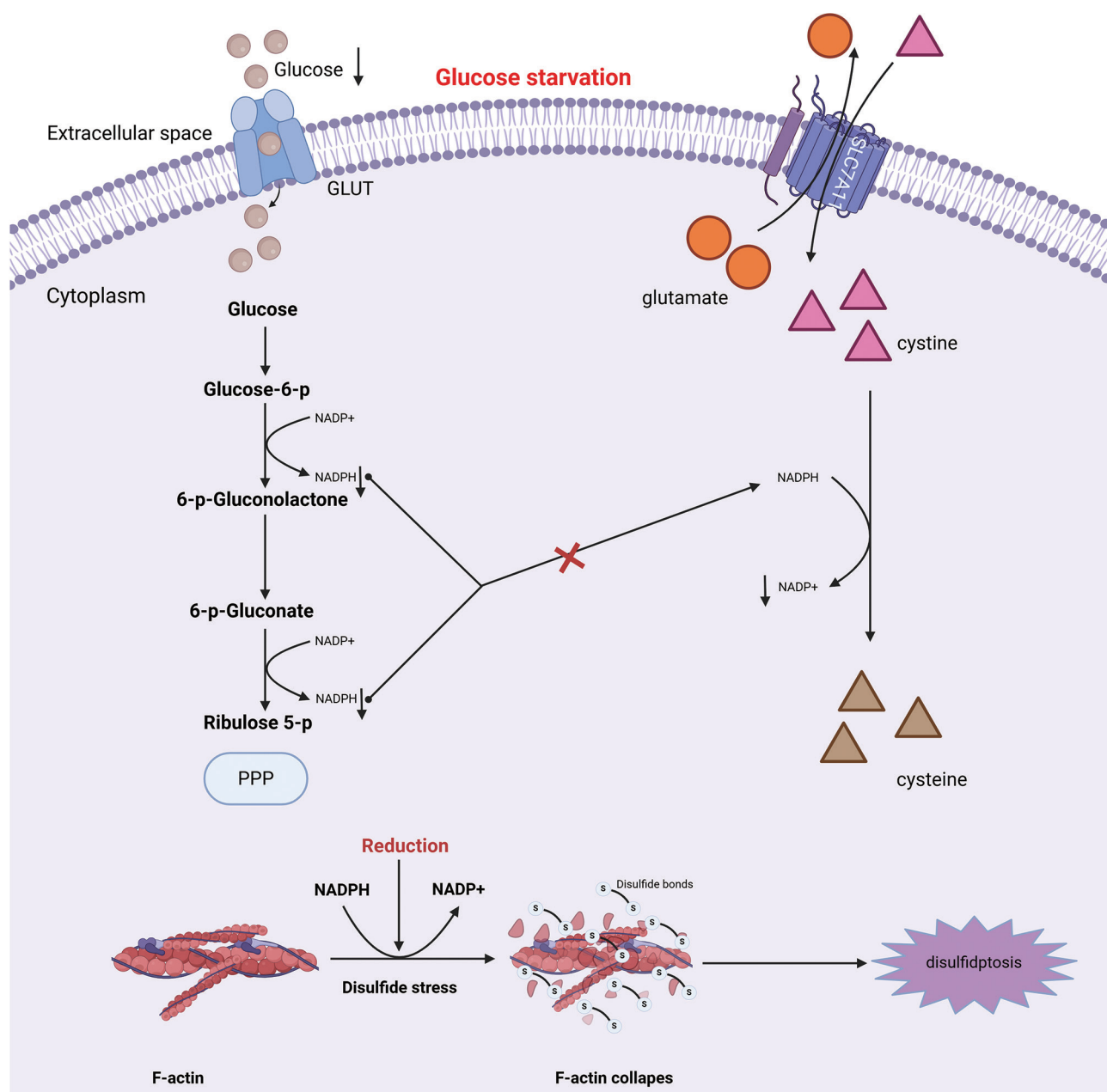


图3 SLC7A11在胶质瘤中介导二硫死亡

和谷氨酰胺分解等途径促进 ROS、ATP 和 PUFA-PL 的产生, 进一步推动铁死亡的发生^[61]。

众所周知, 最经典的铁死亡防御体系由 SLC7A11、GSH 和 GPX4 构成。SLC7A11 通过谷氨酸与半胱氨酸的交换, 增加细胞内半胱氨酸含量, 促进由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的 GSH 的合成。GSH 在 GPX4 的作用下, 将细胞毒性脂质氢过氧化物分解为危害较小的脂质醇, 从而降低细胞内脂质过氧化物的水平, 抑制铁死亡过程^[62]。在胶质瘤中, SLC7A11 的水平受到多种转录因子的调节, 帮助肿瘤细胞抵抗铁死亡。这些转录因子, 如激活

转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和核因子 -E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, NRF2), 已被证实能在胶质瘤中上调 SLC7A11 的表达, 使细胞通过增强抗氧化反应来避免铁死亡的发生^[63, 64]。钾离子通道 KCNA1 也可通过上调 SLC7A11 抑制铁死亡, 促进胶质瘤细胞的生长和侵袭, 这一机制的发现为肿瘤生物学特性研究提供了更深层次的见解^[65]。此外, 泛素水解酶 OTUB1 能够与 SLC7A11 蛋白相互作用, 防止其降解, 从而维持细胞内抗氧化系统的稳定性^[66]。不同的肿瘤抑制因子, 如肿瘤蛋白 p53 (tumor protein

p53, TP53) 和激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3), 能够通过下调 SLC7A11 促进氧化应激反应, 增强胶质瘤细胞对铁死亡的敏感性^[67, 68]。近期研究发现, BRCA1 相互作用解旋酶 1 (BRCA1 interacting helicase 1, BRIP1) 通过抑制 SLC7A11 表达、增强氧化应激反应和诱导铁死亡, 有效抑制了胶质瘤细胞的生长^[69]。这表明, BRIP1 不仅是一种 DNA 修复因子, 还通过抑制 SLC7A11 促进铁死亡的发生。

1.4.2 二硫死亡

二硫死亡 (disulfidptosis) 是一种新近发现的、由细胞内二硫化物应激 (disulfide stress) 引发的程序性细胞死亡方式, 其发生机制与传统的凋亡、坏死或铁死亡等显著不同^[70]。这一机制的发现不仅拓展了人们对细胞死亡模式的理解, 也为肿瘤治疗及其他病理生理过程的研究提供了新视角。

二硫死亡的发生与细胞内二硫键的破坏、蛋白质折叠异常以及细胞骨架的崩解密切相关^[71]。在正常细胞中, 二硫键作为一种重要的共价键, 参与维持蛋白质的折叠和稳定性。然而, 当细胞遭遇内外应激 (如氧化应激或化学刺激) 时, 二硫键的平衡将被破坏, 过量的二硫化物生成会导致蛋白质错误折叠, 进而引发细胞功能失调^[72]。

SLC7A11 的高表达是触发二硫死亡的关键前提。Gan 教授团队^[73]的研究揭示了这一关联: 他们发现, 在葡萄糖饥饿条件下, SLC7A11 高表达的细胞会发生一种独特的细胞死亡。这种死亡形式不能被铁死亡或凋亡抑制剂阻断, 但可被二硫键应激抑制剂 (如二硫苏糖醇、 β -巯基乙醇和 T-CEP) 完全阻断。这一关键证据表明, 此类死亡并非已知的细胞死亡类型, 而是由二硫化物应激驱动的特异性死亡方式, 即二硫死亡。

进一步研究发现, 当细胞中 SLC7A11 表达水平升高时, 需要将溶解度低且剧毒的胱氨酸迅速转化为在细胞质中更易溶解的半胱氨酸, 此转化过程依赖于葡萄糖代谢磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 产生的 NADPH^[71]。然而, 当细胞处于葡萄糖饥饿状态或葡萄糖摄取不足时, PPP 产生的 NADPH 会减少, 这会抑制胱氨酸向半胱氨酸的迅速转化, 导致细胞内二硫键应激增加、肌动蛋白网络中二硫键形成异常, 最终引发细胞骨架塌陷和二硫死亡^[73]。研究发现, 二硫死亡与免疫检查点基因之间的相互作用影响了 GBM 的肿瘤微环境, 为预后和免疫治疗提供了依据^[74, 75]。此外, 研究人员

基于二硫死亡对胶质瘤进行分类, 探讨了不同二硫死亡亚型在胶质瘤进展和治疗反应上的特征差异, 为制定更有效的个性化治疗方案提供了新思路^[76]。

二硫死亡作为一种新型的细胞死亡机制, 不仅拓展了细胞应激反应研究, 还为疾病治疗, 尤其是抗癌治疗, 提供了理论依据和潜在靶点。未来研究需进一步揭示其分子调控机制, 并评估其在疾病治疗中的应用价值, 特别是在常规细胞死亡途径失效的病理条件下, 二硫死亡可能为清除顽固细胞提供新的策略。

2 SLC7A11在胶质瘤中的治疗抗性

SLC7A11 在胶质瘤耐药性中扮演了关键角色, 尤其是与化疗药物替莫唑胺 (temozolomide, TMZ)、放疗和抗血管生成疗法等耐药性密切相关。

化疗 (如 TMZ) 和放疗的主要杀伤机制之一是诱导肿瘤细胞产生内源性 ROS, 导致细胞周期停滞、衰老和凋亡^[77-79]。在胶质瘤中, 高水平的 ROS 往往会激活细胞抗氧化反应, 其中 SLC7A11 是重要的参与者之一^[80]。这将显著增强肿瘤细胞抗氧化能力, 从而在多种治疗条件下促进耐药性的发生。

SLC7A11 的高表达显著增强了胶质瘤对替莫唑胺的耐药性^[81]。替莫唑胺通过诱导 ROS 的生成来破坏肿瘤细胞, 而 ATF4 作为氧化代谢驱动因子, 能够上调 SLC7A11 的表达, 从而促进 GSH 合成和 ROS 清除, 减少替莫唑胺导致的氧化损伤, 增强细胞对化疗的耐受性^[82-84]。尽管替莫唑胺通过增加 ROS 诱导细胞死亡, 但在 SLC7A11 高表达的情况下, 胶质瘤细胞能够通过增强抗氧化反应来抵抗治疗。此外, 大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 是一种源自植物大麻的非精神活性大麻素, 其治疗神经胶质瘤的机制之一是通过促进 ROS 生成促使胶质瘤细胞死亡^[85]。但研究显示, CBD 诱导的 ROS 增加可被 SLC7A11 介导的抗氧化反应所抵消, 从而产生治疗耐药性^[86]。SLC7A11 的过表达不仅增强了抗氧化能力, 还会促进胶质瘤细胞的代谢重编程, 使其具备更高的能量代谢能力。在人胶质瘤细胞系 U251 细胞中, SLC7A11 高表达与线粒体生物发生和氧化磷酸化增加相关, 这种代谢状态可提高细胞存活能力, 从而增强细胞对 TMZ 的耐药性^[81]。这一发现揭示了细胞代谢与治疗耐药性之间的紧密联系, 提示在制定胶质瘤治疗方案时, 应考虑代谢重编程对耐药性的促进作用。研究还表明, PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路在缺氧条件下上调 SLC7A11

的表达,维持细胞内 GSH 水平,抑制铁死亡的发生,从而增强胶质瘤的治疗耐受性^[87]。此外,SLC7A11 的高表达还与癌症干细胞 (cancer stem cell, CSC) 样特性增强相关,使细胞对化疗更具抗性^[17]。

放疗治疗癌症的主要机制是通过诱导细胞 DNA 损伤,导致肿瘤细胞死亡。然而,放疗除了引起 DNA 损伤外,还会产生 ROS 引发氧化反应,例如脂质氧化^[88]。氧化反应可以诱导胶质瘤细胞发生铁死亡,但胶质瘤细胞中高水平的 SLC7A11 能够通过维持 GSH 水平有效抑制氧化反应^[89]。因此,SLC7A11 可赋予胶质瘤细胞放疗抗性。然而,在低葡萄糖条件下,SLC7A11 的高表达反而会抑制错配修复基因的表达,导致 GBM 细胞 DNA 双链断裂 (DNA double-strand break, DSB) 水平升高,并提高其对放疗的敏感性^[90]。抗血管生成疗法通过抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 的信号转导,旨在切断肿瘤血液供应,从而延缓肿瘤进展^[91]。然而,尽管抗 VEGFR 抑制剂在早期胶质瘤治疗中显示了有效的延缓作用,但在实际应用中仍然面临显著的耐药性和疗效受限问题^[92]。近年研究发现,SLC7A11 还参与胶质瘤对抗血管生成药物的耐药性。SLC7A11 高表达可导致胶质瘤细胞外谷氨酸积累,诱导调节性 T 细胞 (regulatory T-cell, Treg) 数量增加,抑制肿瘤免疫反应,从而削弱抗 VEGF 治疗的效果,使肿瘤能够逃逸免疫监控并继续生长^[93]。

综上所述,SLC7A11 通过多种机制,包括增强抗氧化防御、驱动促存活的代谢重编程、增强干细胞特性、抑制铁死亡以及重塑免疫抑制微环境,在胶质瘤对化疗、放疗和抗血管生成治疗的耐药性中发挥关键作用。针对 SLC7A11 及其相关通路开发抑制剂,或将其与现有疗法 (如 TMZ、放疗、抗血管生成或免疫治疗) 联合使用,是克服胶质瘤耐药性、提高疗效的极具前景的策略。然而,这些策略目前多处于实验研究阶段,其临床有效性和安全性亟待进一步的临床试验验证。

3 SLC7A11 表达调控

SLC7A11 在胶质瘤中的表达受到多层次调控,包括转录因子、表观遗传修饰和翻译后调控等。这些机制共同作用,调控 SLC7A11 的表达水平,进而影响胶质瘤细胞氧化应激抵抗、代谢适应和肿瘤进展。本节主要综述不同调节机制对 SLC7A11 表

达或活性的调控,并着重总结其在铁死亡中的作用。

3.1 转录因子对 SLC7A11 的转录调控

p53 作为一种关键的肿瘤抑制因子,在调控细胞周期、基因修复和细胞凋亡等方面发挥重要作用^[94]。近年来的研究表明,p53 在铁死亡过程中具有重要的调控作用,尤其是其对 SLC7A11 的调控,在 GBM 等恶性肿瘤的生存和凋亡过程中起到了关键作用^[95,96]。SLC7A11 基因的启动子区包含一个 p53 结合位点,p53 可以与该区域结合,通过抑制 SLC7A11 的转录来促进铁死亡^[97]。因此,在 p53 功能正常的胶质瘤细胞中,p53 能够抑制 SLC7A11 的转录,从而降低细胞内半胱氨酸水平,削弱细胞抗氧化能力,使胶质瘤细胞更易受到氧化应激损伤。然而,当 p53 发生突变或失活时,SLC7A11 表达增加,导致细胞内半胱氨酸水平升高,进而促进肿瘤细胞存活^[96]。p53 的翻译后修饰状态也可以影响 SLC7A11 的表达。例如,螯合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1/p62) 和 Rho 家族 GTP 酶 1 (Rho family GTPase 1, RND1) 分子可以减少 p53 的泛素化,使其分解减少,进而抑制 SLC7A11 的转录,下调 SLC7A11 的表达^[68,97]。与此相反,化合物土荆皮乙酸 (pseudolaric acid B, PAB) 能够上调 p53 的磷酸化水平,激活 p53 并抑制 SLC7A11 的表达^[98]。

ATF3 是转录因子 ATF/CREB 家族的一员,通过碱性区亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZIP) 结构域形成同源二聚体或异源二聚体,从而调节基因转录^[99]。在铁死亡诱导剂 Erastin 处理的细胞中,ATF3 的表达显著上调,它能够与 SLC7A11 启动子的 BS-2 和 BS-1 位点结合并抑制其转录,增强细胞对铁死亡的敏感性^[9,100]。在胶质瘤中,ATF3 可以通过内质网途径被激活,使 SLC7A11 的表达下调,从而促进铁死亡。此外,去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 也可通过降低 NAD⁺ 水平诱导 ATF3 的激活^[67,101]。研究发现,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) DLEU1 在胶质瘤中的高表达促进了肿瘤细胞的增殖和抗凋亡能力,并与 GBM 患者的不良预后密切相关^[102,103]。DLEU1 可与 RNA 结合蛋白 ZFP36 结合,促进 ATF3 mRNA 的降解,导致 ATF3 表达下调,从而上调 SLC7A11 的表达,抑制 Erastin 诱导的铁死亡^[104]。

ATF4 通过结合基因启动子中的氨基酸反应元件 (amino acid response element, AARE),调节氨基酸代谢和应激反应相关基因的转录,如 SLC7A11,从而使肿瘤细胞能够更好地适应各种环境^[28]。例如,

ATF4 的激活会增加 GBM 细胞中 SLC7A11 的表达,不仅促进内皮细胞的增殖和迁移,从而增强血管生成,还诱导形成有毒的微环境生态位,导致周围正常脑细胞死亡,最终使胶质瘤细胞获得铁死亡抗性^[64]。RSL3 是一种铁死亡诱导剂,通过直接抑制 GPX4,与突变的 Ras 基因发生合成致死相互作用(SLIs),从而使肿瘤细胞对铁死亡敏感,展现出对多种癌症的治疗潜力^[105,106]。在胶质瘤中,RSL3 通过激活 NF- κ B 通路下调胶质瘤细胞中的 ATF4 和 xCT,促进铁死亡^[107];而去乙酰化酶 3(sirtuin 3, SIRT3)通过 ATF4 促进 SLC7A11 表达,抑制 RSL3 诱导的 GBM 细胞铁死亡^[108]。

NRF2 是一种关键的转录因子,能够调节细胞抗氧化应激反应。在正常生理条件下,NRF2 保护正常细胞并抑制肿瘤形成;然而,在肿瘤发生发展过程中,NRF2 也可能促进肿瘤生长和耐药性的产生^[109]。当体内 ROS 水平升高时,NRF2 从 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)复合物中释放并转移到细胞核,进而与 SLC7A11 启动子中的关键抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,上调 SLC7A11 的表达^[80]。研究发现,NRF2-KEAP1 通路的过度激活能够增强 SLC7A11 的表达,抑制脂质过氧化,保护胶质瘤细胞免受铁死亡损伤,进而促进肿瘤细胞增殖^[63]。同时,抑制 NRF2 可能通过下调 SLC7A11 的表达增强细胞对铁死亡的敏感性。例如,布洛芬通过下调 NRF2 信号通路降低 SLC7A11 的表达,从而诱导 GBM 细胞发生铁死亡^[110]。此外,雷公藤内酯也通过抑制 NRF2 驱动的谷胱甘肽代谢,在 IDH1 突变型肿瘤中促进铁死亡^[111]。

3.2 SLC7A11 转录的表现遗传调控

表观遗传修饰是细胞中常见且重要的修饰,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 N^6 -甲基腺苷(N^6 -methyladenosine, m^6A)修饰,这些修饰会影响胶质瘤的发生与发展^[112]。其中, m^6A 是真核生物中最常见的一种可逆 RNA 修饰,它可以多方面影响 RNA 的代谢、稳定性及功能^[113,114]。 m^6A 甲基化酶是 m^6A 修饰生成的核心调控因子,其主要成员包括 METTL3、METTL14 和 WTAP 等^[115]。这些成员共同组成 m^6A 甲基转移酶复合体,其中 METTL3 是该复合体的主要催化亚基,负责将甲基添加到腺苷分子上^[116]。METTL3 介导的 m^6A 修饰可以上调 SLC7A11 mRNA 翻译,促进肿瘤细胞增殖并抑制细胞铁死亡^[117-119];而 RNA 结合蛋白 NKAP 的

“RGAC”序列可以与 m^6A 修饰位点的“RGACH”序列结合,促进 SLC7A11 转录物在转录终止位点的剪接和成熟,进而抑制胶质瘤细胞铁死亡^[120]。

3.3 SLC7A11 的翻译后调控

SLC7A11 的翻译后修饰受到多种机制的调控,最终影响其定位、稳定性和活性。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通过与 SLC7A11 相互作用将其定位至细胞膜,导致胶质瘤微环境中谷氨酸富集,通过激活 NMDAR 信号通路促进胶质瘤细胞迁移^[28,121,122]。OTUB1 作为 OTU 家族的去泛素化酶,能够与 SLC7A11 的 N 末端结构域结合^[9,123,124],阻止其泛素化和降解,提高 SLC7A11 在胶质瘤细胞中的稳定性,提高胶质瘤细胞的干性^[66]。在其他肿瘤中,研究发现 CD44v 能够增强 OTUB1 和 SLC7A11 之间的结合,使其形成更为稳定的复合物^[124]。此外,王章杰团队^[125]发现 SLC7A11 在胶质瘤中的稳定状态依赖于其棕榈酰化修饰,该修饰由蛋白质棕榈酰转移酶家族中的 ZDHHC8 在 SLC7A11 的 Cys327 位点催化形成,同时可能招募去泛素化酶以降低 SLC7A11 的泛素化水平。

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,通过形成 mTORC1 和 mTORC2 两种复合体,精细调控细胞的多种生理活动^[126]。近期研究发现,mTOR 还可调控 SLC7A11 的表达,进而影响肿瘤进展:mTORC1 的激活能够促进内质网氧化还原酶 1 α (ERO1 α)的表达,进而引起 SLC7A11 的上调,诱导细胞对铁死亡的抗性^[127]。在不同条件下,mTORC1 的活性会发生改变,导致下游 SLC7A11 的表达也产生相应变化。例如,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)在葡萄糖缺乏条件下,通过激活 mTORC1 信号通路促进 SLC7A11 的上调,进而导致胶质瘤细胞死亡^[128]。然而,在葡萄糖有限的条件下,高细胞密度能够改善由 SLC7A11 过表达诱导的胶质瘤细胞死亡。其具体机制是 mTORC1 的活性受到抑制,导致 SLC7A11 发生溶酶体降解,从而增强胶质瘤细胞在葡萄糖限制条件下的存活能力^[129]。此外,Bcl-2 腺病毒/E1B 19 kD 相互作用蛋白 3(Bcl-2 adenovirus/E1B 19 kD interacting protein 3, BNIP3)作为 mTORC1 的负向调控因子,也可以通过抑制其活性显著降低 SLC7A11 的表达^[130]。与 mTORC1 不同的是,mTORC2 通过磷酸化 SLC7A11 胞质 N 末端丝氨酸 26 位点来响应生长因子信号通路,抑制 SLC7A11 的转运蛋白活性^[131]。

总之, SLC7A11 在胶质瘤中的表达受到不同层次的调控 (表 1)。然而, 其具体作用机制潜在调控机制仍存在诸多不确定性。尽管 SLC7A11 在应对不同细胞应激条件和治疗方式时表现出多样性, 但研究的最终目标仍在于探索通过调控 SLC7A11 的表达, 发挥其在抗癌治疗中的潜在应用价值。

4 SLC7A11作为胶质瘤的治疗靶点

尽管近期研究发现, SLC7A11 的过度表达可能通过显著消耗 NADPH, 从而增加癌细胞对葡萄糖饥饿的敏感性, 但大多数临床前研究表明, 肿瘤细胞中 SLC7A11 的高水平表达实际上增强了其在恶劣微环境中的适应能力, 进而促进了肿瘤细胞的生存与扩散。此外, 越来越多的证据支持靶向 SLC7A11 通路的治疗策略, 特别是利用小分子抑制剂, 有望为肿瘤治疗提供有效的新策略^[61]。

在胶质瘤研究中, SLC7A11 抑制剂主要包括 SAS 和 Erastin。SAS 是一种广泛应用于炎症性关节炎和炎症性肠病的抗炎药物, 已在胃癌、肾上腺癌和乳腺癌等多种肿瘤中显示出显著的抗癌特性^[132-135]。特别是在胶质瘤治疗中, SAS 能够特异性靶向 SLC7A11, 展现出独特的疗效; 其作用机制是通过抑制系统 x_c^- 的活性, 干扰胱氨酸的摄取,

进而降低 GSH 的水平, 这一过程会导致 ROS 积累, 削弱肿瘤细胞的抗氧化能力^[136, 137]。当氧化还原平衡被打破时, 肿瘤细胞 DNA 受损, 进而引发细胞死亡。在化疗和放疗联合应用中, SAS 显示出显著的协同效应, 能够增强 TMZ 和放疗的疗效, 促进细胞铁死亡, 并延长患者的生存期^[81, 137]。研究指出, SAS 与丙戊酸联合使用可以破坏胶质瘤细胞的主要结构和功能, 最终导致细胞死亡, 但对来源于人类和大鼠的培养星形胶质细胞并无影响^[138]。通过结构 - 活性关系研究, 科学家们优化了 SAS 及其类似物的分子结构, 设计出一系列更为有效的 SLC7A11 抑制剂^[139, 140]。这些新型抑制剂展现了从竞争性到非竞争性机制的转变, 表明通过分子长度和亲脂性的优化可以进一步提升药物效力。此外, 由于血脑屏障的存在, SAS 在全身应用中效果有限。采用对流增强递送技术可以有效地将 SAS 局部递送到脑部, 从而显著提升其治疗效果, 同时未对正常脑组织造成明显的损伤^[141]。

在众多 SLC7A11 抑制剂中, Erastin 因其对 SLC7A11 的显著抑制作用而被广泛应用于细胞培养研究^[142]。同时, Erastin 能够显著增强胶质瘤细胞对化疗药物 TMZ 的敏感性, 尤其是在 SLC7A11 表达水平较高的胶质瘤细胞中, 增强效果尤为明显^[143]。然而,

表1 SLC7A11的调控机制

调剂器	属于	影响	机制	参考文献
P53	转录因子	抑制SLC7A11的表达, 促进铁死亡	p53可以与SLC7A11启动子区域结合, 通过抑制其转录来促进铁死亡	[97]
ATF3	转录因子	抑制SLC7A11的表达, 促进铁死亡	ATF3与BS-2和BS-1位点的 SLC7A11启动子结合, 抑制SLC7A11表达, 促进铁死亡	[9, 100]
ATF4	转录因子	诱导SLC7A11表达, 伴有铁死亡减少、肿瘤生长增加	ATF4与SLC7A11启动子中的AARE结合, 促进SLC7A11的表达, 使胶质瘤细胞产生铁死亡抗性	[28]
NRF2	转录因子	诱导SLC7A11表达, 伴有铁死亡减少、肿瘤生长增加	NRF2与SLC7A11启动子中的关键抗氧化反应元件(ARE)结合, 上调SLC7A11的表达	[80]
m ⁶ A修饰	表观遗传调控	促进SLC7A11表达, 使胶质瘤细胞产生铁死亡抗性	m ⁶ A修饰可以稳定SLC7A11 mRNA并促进其翻译	[117-119]
NKAP	表观遗传调控	促进SLC7A11表达, 使胶质瘤细胞产生铁死亡抗性	NKAP的“RGAC”序列可以与m ⁶ A的“RGACH”序列结合, 从而促进SLC7A11转录物在转录终止位点(TTS)进行剪接, 促进SLC7A11 mRNA的成熟	[120]
OTUB1	翻译后调控	阻止SLC7A11泛素化和降解	OTUB1能够直接与SLC7A11结合, 阻止其泛素化降解, 从而提高SLC7A11在细胞中的稳定性	[123, 124]
mTOR2	翻译后调控	抑制SLC7A11的转运蛋白活性	mTORC2与SLC7A11相互作用, 通过磷酸化其胞质N末端丝氨酸26位点抑制其活性	[131]

有研究指出, 尽管 Erastin 在抑制 SLC7A11 功能方面表现出高效性, 但它可能干扰神经元的基本功能, 如突触功能, 这一现象在未来开发相关抑制剂时需要特别关注^[144]。此外, Erastin 在代谢稳定性和体内溶解度方面存在局限性, 这限制了其在动物实验和临床研究中的广泛使用^[142]。值得注意的是, Erastin 的两种衍生物——咪唑酮 Erastin 和哌嗪 Erastin, 有效克服了上述缺点, 为 SLC7A11 抑制剂的开发提供了更具潜力的选择^[145]。另一方面, 索拉非尼作为一种多激酶抑制剂, 已被用于治疗肾细胞癌和肝细胞癌^[146], 该药物通过靶向 Ras/Raf/MAPK 通路和 VEGF 通路, 抑制肿瘤细胞增殖并抑制血管生成^[147]。近年来的研究表明, 索拉非尼还可以通过抑制 SLC7A11 诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[28]。尽管索拉非尼在其他类型肿瘤中表现出良好的临床效果, 但其在胶质瘤治疗中的潜力仍有待进一步验证。

总体而言, 尽管 SLC7A11 抑制剂在胶质瘤治疗中展现出广阔的潜力, 但仍面临诸多挑战。这些挑战主要包括药物的神经毒性、副作用以及递送系统的优化需求。因此, 未来的研究应着重优化 SLC7A11 靶向治疗的安全性及有效性, 探索新型药物与递送技术, 并整合多种治疗策略, 以促进 SLC7A11 抑制剂在临床治疗中的广泛应用。

5 总结与展望

SLC7A11 作为一种关键的氨基酸转运蛋白, 在胶质瘤的发生、发展和治疗抵抗过程中发挥着重要作用。

SLC7A11 通过介导胱氨酸摄取和谷氨酸排出, 一方面为合成 GSH 提供原料, 显著增强肿瘤细胞的抗氧化防御能力, 帮助其抵抗氧化应激, 促进生存和转移; 另一方面, 其调控的谷氨酸代谢可重塑 TME, 通过兴奋性毒性破坏正常组织, 激活促增殖/迁移信号通路 (如 NMDAR/AMPA-Ca²⁺-PI3K/Akt/MAPK) 并影响免疫细胞功能 (如增加 Treg), 从而促进肿瘤细胞增殖、侵袭和免疫逃逸。此外, SLC7A11 通过调控程序性细胞死亡 (特别是抑制铁死亡), 也对胶质瘤的恶性进展产生重要影响。

在胶质瘤治疗中, SLC7A11 参与了化疗和放疗等治疗方式的耐药机制。SLC7A11 的高表达可增强胶质瘤细胞的耐药性, 尤其是在化疗如 TMZ、放疗和抗血管生成疗法中, 其主要机制包括以下几方面。(1) 增强抗氧化能力: 清除化疗/放疗诱导

的 ROS (如通过 ATF4 上调 SLC7A11-GSH 轴抵抗 TMZ 和 CBD); (2) 驱动促存活代谢重编程: 例如促进线粒体生物发生和氧化磷酸化; (3) 抑制铁死亡: 维持 GSH 水平, 抵抗放疗等诱导的铁死亡; (4) 重塑免疫抑制性 TME: 细胞外谷氨酸积累促进 Treg 增加, 削弱抗血管生成等治疗效果。

鉴于 SLC7A11 在肿瘤发生发展和耐药性中的核心作用, 靶向该分子 (如抑制其功能) 可降低耐药性、增强疗效。其表达受多种因素调控, 包括基因突变、表观遗传修饰、转录调控、翻译后修饰以及代谢等, 这些因素为干预治疗提供了潜在的靶点。然而, 实现有效的靶向治疗仍面临多重挑战。(1) 双重作用的复杂性: SLC7A11 在特定条件下 (如葡萄糖饥饿) 也可能诱导肿瘤细胞死亡 (如二硫死亡), 如何平衡其促生存效应与潜在促亡效应, 避免脱靶毒性, 需要深入研究和谨慎考量。(2) 优化联合策略: 如何最有效地将 SLC7A11 抑制剂与化疗、放疗、免疫治疗或其他靶向治疗联合使用, 仍需系统探索。(3) 提高靶向递送效率: 开发先进的靶向递送系统 (如纳米粒子、抗体偶联药物), 实现药物在肿瘤部位的特异性富集, 是提高疗效、降低全身毒副作用的关键。因此, 未来的研究需要继续深入探讨, 为治疗策略的优化提供理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, et al. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol*, 2019, 30: 1265-78
- [2] Horbinski C, Berger T, Packer RJ, et al. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18: 515-29
- [3] Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Mol Cancer*, 2022, 21: 39
- [4] Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, 2019, 21: 1-100
- [5] Liu J, Peng J, Jiang J, et al. Clinical immunotherapy in glioma: current concepts, challenges, and future perspectives. *Front Immunol*, 2024, 15: 1476436
- [6] Grimi A, Bono BC, Lazzarin SM, et al. Gliomagenesis, epileptogenesis, and remodeling of neural circuits: relevance for novel treatment strategies in low- and high-grade gliomas. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 8953
- [7] Song B, Wang X, Qin L, et al. Brain gliomas: diagnostic and therapeutic issues and the prospects of drug-targeted nano-delivery technology. *Pharmacol Res*, 2024, 206:

- 107308
- [8] Weller M, Cloughesy T, Perry JR, et al. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol*, 2013, 15: 4-27
- [9] Lin W, Wang C, Liu G, et al. SLC7A11/xCT in cancer: biological functions and therapeutic implications. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 3106-26
- [10] Koppula P, Zhang Y, Zhuang L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38: 12
- [11] Jiang Y, Sun M. SLC7A11: the achilles heel of tumor? *Front Immunol*, 2024, 15: 1438807
- [12] Jyotsana N, Ta KT, Delgiorno KE. The role of cystine/glutamate antiporter SLC7A11/xCT in the pathophysiology of cancer. *Front Oncol*, 2022, 12: 858462
- [13] Yang YC, Zhu Y, Sun S J, et al. ROS regulation in gliomas: implications for treatment strategies. *Front Immunol*, 2023, 14: 1259797
- [14] Hu D, Li Y, Li R, et al. Recent advances in reactive oxygen species (ROS)-responsive drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14: 5106-31
- [15] Weidinger A, Kozlov AV. Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules*, 2015, 5: 472-84
- [16] Wang YF, Hu JY. Natural and synthetic compounds for glioma treatment based on ROS-mediated strategy. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175537
- [17] Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, et al. SLC7A11 overexpression in glioblastoma is associated with increased cancer stem cell-like properties. *Stem Cells Dev*, 2017, 26: 1236-46
- [18] Lin Y, Dong Y, Liu W, et al. Pan-cancer analyses confirmed the ferroptosis-related gene SLC7A11 as a prognostic biomarker for cancer. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 2501-13
- [19] He J, Ding H, Li H, et al. Intra-tumoral expression of SLC7A11/xCT 11 is associated with immune microenvironment, drug resistance, and prognosis in cancers: a pan-cancer analysis. *Front Genet*, 2021, 12: 770857
- [20] Nath P, Alfarsi LH, El-Ansari R, et al. The amino acid transporter SLC7A11 expression in breast cancer. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25: 2291855
- [21] Tang X, Chen W, Liu H, et al. Research progress on SLC7A11 in the regulation of cystine/cysteine metabolism in tumors. *Oncol Lett*, 2022, 23: 47
- [22] Branco V, Pimentel J, Brito MA, et al. Thioredoxin, glutathione and related molecules in tumors of the nervous system. *Curr Med Chem*, 2020, 27: 1878-900
- [23] Kim JY, Kanai Y, Chairoungdua A, et al. Human cystine/glutamate transporter: cDNA cloning and upregulation by oxidative stress in glioma cells. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1512: 335-44
- [24] Ogunrinu TA, Sontheimer H. Hypoxia increases the dependence of glioma cells on glutathione. *J Biol Chem*, 2010, 285: 37716-24
- [25] Vijayanathan Y, Ho IAW. The impact of metabolic rewiring in glioblastoma: the immune landscape and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 669
- [26] Du K, Grocott L, Anichini G, et al. Amino acid deprivation in glioblastoma: the role in survival and the tumour microenvironment--a narrative review. *Biomedicines*, 2024, 12: 2481
- [27] Cortes Ballen AI, Amosu M, Ravinder S, et al. Metabolic reprogramming in glioblastoma multiforme: a review of pathways and therapeutic targets. *Cells*, 2024, 13: 1574
- [28] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell*, 2021, 12: 599-620
- [29] Teramoto K, Katoh H. The cystine/glutamate antiporter xCT is a key regulator of EphA2 S897 phosphorylation under glucose-limited conditions. *Cell Signal*, 2019, 62: 109329
- [30] Goji T, Takahara K, Negishi M, et al. Cystine uptake through the cystine/glutamate antiporter xCT triggers glioblastoma cell death under glucose deprivation. *J Biol Chem*, 2017, 292: 19721-32
- [31] Li X, Gou W, Zhang X. Neuroinflammation in glioblastoma: progress and perspectives. *Brain Sci*, 2024, 14: 687
- [32] White J, White MPJ, Wickremesekera A, et al. The tumour microenvironment, treatment resistance and recurrence in glioblastoma. *J Transl Med*, 2024, 22: 540
- [33] Elguindy MM, Young JS, Ho WS, et al. Co-evolution of glioma and immune microenvironment. *J Immunother Cancer*, 2024, 12: e009175
- [34] Zhang K, Yang Z, Yang Z, et al. The m6A reader YTHDC2 promotes the pathophysiology of temporal lobe epilepsy by modulating SLC7A11-dependent glutamate dysregulation in astrocytes. *Theranostics*, 2024, 14: 5551-70
- [35] Ehara T, Ohka F, Motomura K, et al. Epilepsy in patients with gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2024, 64: 253-60
- [36] Zhang RR, Pointer KB, Kuo JS. Excitotoxic SLC7A11 expression is a marker of poor glioblastoma survival and a potential therapeutic target. *Neurosurgery*, 2015, 77: 16-7
- [37] Biegański M, Szeliga M. Disrupted glutamate homeostasis as a target for glioma therapy. *Pharmacol Rep*, 2024, 76: 1305-17
- [38] Moriarty C, Gupta N, Bhattacharya D. Role of glutamate excitotoxicity in glioblastoma growth and its implications in treatment. *Cell Biol Int*, 2025, 49: 421-34
- [39] Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas--towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12: 204-16
- [40] Lyons SA, Chung WJ, Weaver AK, et al. Autocrine glutamate signaling promotes glioma cell invasion. *Cancer Res*, 2007, 67: 9463-71
- [41] Green JL, Dos Santos WF, Fontana ACK. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: opportunities for novel therapeutics development. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114786
- [42] Lin CL, Kong Q, Cuny GD, et al. Glutamate transporter EAAT2: a new target for the treatment of neurodegenerative

- diseases. *Future Med Chem*, 2012, 4: 1689-700
- [43] Jarero-Basulto JJ, Gasca-Martínez Y, Rivera-Cervantes MC, et al. Interactions between epilepsy and plasticity. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11: 17
- [44] Feyissa AM, Rosenfeld SS, Quiñones-Hinojosa A. Altered glutamatergic and inflammatory pathways promote glioblastoma growth, invasion, and seizures: an overview. *J Neurol Sci*, 2022, 443: 120488
- [45] Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology*, 2012, 79: 883-9
- [46] Hatcher A, Yu K, Meyer J, et al. Pathogenesis of peritumoral hyperexcitability in an immunocompetent CRISPR-based glioblastoma model. *J Clin Invest*, 2020, 130: 2286-300
- [47] Lange F, Hörschemeyer MF, Kirschstein T. Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy. *Cells*, 2021, 10: 1226
- [48] Sørensen MF, Heimisdóttir SB, Sørensen MD, et al. High expression of cystine-glutamate antiporter xCT (SLC7A11) is an independent biomarker for epileptic seizures at diagnosis in glioma. *J Neurooncol*, 2018, 138: 49-53
- [49] Choi J, Stradmann-Bellinghausen B, Yakubov E, et al. Glioblastoma cells induce differential glutamatergic gene expressions in human tumor-associated microglia/macrophages and monocyte-derived macrophages. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16: 1205-13
- [50] Wei S, Han C, Mo S, et al. Advancements in programmed cell death research in antitumor therapy: a comprehensive overview. *Apoptosis*, 2025, 30: 401-21
- [51] Guo D, Liu Z, Zhou J, et al. Significance of programmed cell death pathways in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 9947
- [52] Wei Y, Xu Y, Sun Q, et al. Targeting ferroptosis opens new avenues in gliomas. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 4674-90
- [53] Wang H, Liu Y, Che S, et al. Deciphering the link: ferroptosis and its role in glioma. *Front Immunol*, 2024, 15: 1346585
- [54] Deng P, Li J, Lu Y, et al. Chronic cadmium exposure triggered ferroptosis by perturbing the STEAP3-mediated glutathione redox balance linked to altered metabolomic signatures in humans. *Sci Total Environ*, 2023, 905: 167039
- [55] Luo Y, Tian G, Fang X, et al. Ferroptosis and its potential role in glioma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 2123
- [56] Shi J, Yang N, Han M, et al. Emerging roles of ferroptosis in glioma. *Front Oncol*, 2022, 12: 993316
- [57] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenergic peptides navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 81-90
- [58] Tang Y, Zhou J, Hooi SC, et al. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases. *Oncol Lett*, 2018, 16: 1390-6
- [59] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*, 2009, 417: 1-13
- [60] Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2019, 15: 1137-47
- [61] Su Z, Liu Y, Wang L, et al. Regulation of SLC7A11 as an unconventional checkpoint in tumorigenesis through ferroptosis. *Genes Dis*, 2025, 12: 101254
- [62] Yeon Kim S, Tang M, Lu T, et al. Ferroptosis in glioma therapy: advancements in sensitizing strategies and the complex tumor-promoting roles. *Brain Res*, 2024, 1840: 149045
- [63] Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis*, 2017, 6: e371
- [64] Chen D, Fan Z, Rauh M, et al. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene*, 2017, 36: 5593-608
- [65] Wang W, Zhang Y, Li X, et al. KCNA1 promotes the growth and invasion of glioblastoma cells through ferroptosis inhibition via upregulating SLC7A11. *Cancer Cell Int*, 2024, 24: 7
- [66] Zhao X, Zhou M, Yang Y, et al. The ubiquitin hydrolase OTUB1 promotes glioma cell stemness via suppressing ferroptosis through stabilizing SLC7A11 protein. *Bioengineered*, 2021, 12: 12636-45
- [67] Lu S, Wang XZ, He C, et al. ATF3 contributes to brucine-triggered glioma cell ferroptosis via promotion of hydrogen peroxide and iron. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42: 1690-702
- [68] Sun Q, Xu Y, Yuan F, et al. Rho family GTPase 1 (RND1), a novel regulator of p53, enhances ferroptosis in glioblastoma. *Cell Biosci*, 2022, 12: 53
- [69] Chen C, Wu ZH, Lu XJ, et al. BRIP1 induced ferroptosis to inhibit glioma cells and was associated with increased oxidative stress. *Discov Med*, 2024, 36: 2264-73
- [70] Li X, Xu J, Yan L, et al. Targeting disulfidptosis with potentially bioactive natural products in metabolic cancer therapy. *Metabolites*, 2024, 14: 604
- [71] Li T, Song Y, Wei L, et al. Disulfidptosis: a novel cell death modality induced by actin cytoskeleton collapse and a promising target for cancer therapeutics. *Cell Commun Signal*, 2024, 22: 491
- [72] Xiao F, Li HL, Yang B, et al. Disulfidptosis: a new type of cell death. *Apoptosis*, 2024, 29: 1309-29
- [73] Liu X, Nie L, Zhang Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis. *Nat Cell Biol*, 2023, 25: 404-14
- [74] Zhou Y, Qin X, Hu Q, et al. Cross-talk between disulfidptosis and immune check point genes defines the tumor microenvironment for the prediction of prognosis and immunotherapies in glioblastoma. *Sci Rep*, 2024, 14: 3901
- [75] Wang X, Yang J, Yang F, et al. The disulfidptosis-related signature predicts prognosis and immune features in glioma patients. *Sci Rep*, 2023, 13: 17988
- [76] Yang X, Cai Z, Wang C, et al. Integrated multiomic analysis reveals disulfidptosis subtypes in glioblastoma: implications for immunotherapy, targeted therapy, and

- chemotherapy. *Front Immunol*, 2024, 15: 1362543
- [77] Lai X, Najafi M. Redox interactions in chemo/radiation therapy-induced lung toxicity; mechanisms and therapy perspectives. *Curr Drug Targets*, 2022, 23: 1261-76
- [78] Tai SH, Lin YW, Huang TY, et al. Cinnamophilin enhances temozolomide-induced cytotoxicity against malignant glioma: the roles of ROS and cell cycle arrest. *Transl Cancer Res*, 2021, 10: 3906-20
- [79] Kim JY, Jung CW, Lee WS, et al. Interaction of curcumin with glioblastoma cells via high and low linear energy transfer radiation therapy inducing radiosensitization effects. *J Radiat Res*, 2022, 63: 342-53
- [80] Singer E, Judkins J, Salomonis N, et al. Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1601
- [81] Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, et al. Increased expression of system x_c^- in glioblastoma confers an altered metabolic state and temozolomide resistance. *Mol Cancer Res*, 2016, 14: 1229-42
- [82] Wei J, Wang Z, Wang W, et al. Oxidative stress activated by sorafenib alters the temozolomide sensitivity of human glioma cells through autophagy and JAK2/STAT3-AIF axis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 660005
- [83] Lorenz NI, Sittig ACM, Urban H, et al. Activating transcription factor 4 mediates adaptation of human glioblastoma cells to hypoxia and temozolomide. *Sci Rep*, 2021, 11: 14161
- [84] Chen D, Rauh M, Buchfelder M, et al. The oxidometabolic driver ATF4 enhances temozolamide chemoresistance in human gliomas. *Oncotarget*, 2017, 8: 51164-76
- [85] Feng S, Pan Y, Lu P, et al. From bench to bedside: the application of cannabidiol in glioma. *J Transl Med*, 2024, 22: 648
- [86] Li S, Lu Z, Sun R, et al. The role of SLC7A11 in cancer: friend or foe? *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 3059
- [87] Sun S, Guo C, Gao T, et al. Hypoxia enhances glioma resistance to sulfasalazine-induced ferroptosis by upregulating SLC7A11 via PI3K/AKT/HIF-1 axis. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7862430
- [88] Wang F, Dai Q, Xu L, et al. Advances on the role of ferroptosis in ionizing radiation response. *Curr Pharm Biotechnol*, 2024, 25: 396-410
- [89] Ye LF, Chaudhary KR, Zandkarimi F, et al. Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers. *ACS Chem Biol*, 2020, 15: 469-84
- [90] Hu N, Hu WH, Zhou SL, et al. SLC7A11 negatively associates with mismatch repair gene expression and endows glioblastoma cells sensitive to radiation under low glucose conditions. *Neoplasia*, 2021, 68: 1147-56
- [91] Berro A, Assi A, Farhat M, et al. Unlocking hope: anti-VEGFR inhibitors and their potential in glioblastoma treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 198: 104365
- [92] Pellerino A, Bruno F, Soffietti R, et al. Antiangiogenic therapy for malignant brain tumors: does it still matter? *Curr Oncol Rep*, 2023, 25: 777-85
- [93] Long Y, Tao H, Karachi A, et al. Dysregulation of glutamate transport enhances treg function that promotes VEGF blockade resistance in glioblastoma. *Cancer Res*, 2020, 80: 499-509
- [94] Guo L, Chen W, Yue J, et al. Unlocking the potential of LHPP: inhibiting glioma growth and cell cycle via the MDM2/p53 pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871: 167509
- [95] Shin D, Lee J, Roh JL. Pioneering the future of cancer therapy: deciphering the p53-ferroptosis nexus for precision medicine. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216645
- [96] Umans RA, Martin J, Harrigan ME, et al. Transcriptional regulation of amino acid transport in glioblastoma multiforme. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 6169
- [97] Yuan F, Sun Q, Zhang S, et al. The dual role of p62 in ferroptosis of glioblastoma according to p53 status. *Cell Biosci*, 2022, 12: 20
- [98] Wang Z, Ding Y, Wang X, et al. Pseudolaric acid B triggers ferroptosis in glioma cells via activation of Nox4 and inhibition of xCT. *Cancer Lett*, 2018, 428: 21-33
- [99] Liu S, Li Z, Lan S, et al. The dual roles of activating transcription factor 3 (ATF3) in inflammation, apoptosis, ferroptosis, and pathogen infection responses. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 824
- [100] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system x_c^- . *Cell Death Differ*, 2020, 27: 662-75
- [101] Chen X, Wang Z, Li C, et al. SIRT1 activated by AROS sensitizes glioma cells to ferroptosis via induction of NAD^+ depletion-dependent activation of ATF3. *Redox Biol*, 2024, 69: 103030
- [102] Liu X, Chen R, Liu L. SP1-DLEU1-miR-4429 feedback loop promotes cell proliferative and anti-apoptotic abilities in human glioblastoma. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR-20190994
- [103] Wang J, Quan X, Peng D, et al. Long non-coding RNA DLEU1 promotes cell proliferation of glioblastoma multiforme. *Mol Med Rep*, 2019, 20: 1873-82
- [104] Zhao J, Yang S, Lv C, et al. Cancer-associated fibroblasts suppressed ferroptosis in glioblastoma via upregulating lncRNA DLEU1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324: 1039-52
- [105] Liu L, Yang C, Zhu L, et al. RSL3 enhances ROS-mediated cell apoptosis of myelodysplastic syndrome cells through MYB/Bcl-2 signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 465
- [106] Zhang W, Li X, Xu J, et al. The RSL3 induction of KLF lung adenocarcinoma cell ferroptosis by inhibition of USP11 activity and the NRF2-GSH axis. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 5233
- [107] Li S, He Y, Chen K, et al. RSL3 drives ferroptosis through NF- κ B pathway activation and GPX4 depletion in glioblastoma. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2915019
- [108] Li X, Zhang W, Xing Z, et al. Targeting SIRT3 sensitizes glioblastoma to ferroptosis by promoting mitophagy and inhibiting SLC7A11. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 168

- [109] Tuncer C, Hacıoglu C. Borax induces ferroptosis of glioblastoma by targeting HSPA5/NRF2/GPx4/GSH pathways. *J Cell Mol Med*, 2024, 28: e18206
- [110] Gao X, Guo N, Xu H, et al. Ibuprofen induces ferroptosis of glioblastoma cells via downregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway. *Anticancer Drugs*, 2020, 31: 27-34
- [111] Yu D, Liu Y, Zhou Y, et al. Riptolide suppresses IDH1-mutated malignancy via Nrf2-driven glutathione metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 9964-72
- [112] Uddin MS, Mamun AA, Alghamdi BS, et al. Epigenetics of glioblastoma multiforme: from molecular mechanisms to therapeutic approaches. *Semin Cancer Biol*, 2022, 32: 100-20
- [113] Zhang Y, Geng X, Li Q, et al. m6A modification in RNA: biogenesis, functions and roles in gliomas. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 192
- [114] Li C, Li B, Wang H, et al. Role of N6-methyladenosine methylation in glioma: recent insights and future directions. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28: 103
- [115] Yin J, Ding F, Cheng Z, et al. METTL3-mediated m6A modification of LINC00839 maintains glioma stem cells and radiation resistance by activating Wnt/ β -catenin signaling. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 417
- [116] Meng X, Wang Z, Yang Q, et al. Intracellular C5aR1 inhibits ferroptosis in glioblastoma through METTL3-dependent m6A methylation of GPX4. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 729
- [117] Wang H, Chen W, Cui Y, et al. KIAA1429 protects hepatocellular carcinoma cells from ferroptotic cell death with a m6A-dependent posttranscriptional modification of SLC7A11. *J Cell Mol Med*, 2023, 27: 4118-32
- [118] Xu Y, Lv D, Yan C, et al. METTL3 promotes lung adenocarcinoma tumor growth and inhibits ferroptosis by stabilizing SLC7A11 m6A modification. *Cancer Cell Int*, 2022, 22: 11
- [119] Wang N, Shi B, Ding L, et al. FMRP protects breast cancer cells from ferroptosis by promoting SLC7A11 alternative splicing through interacting with hnRNPM. *Redox Biol*, 2024, 77: 103382
- [120] Sun S, Gao T, Pang B, et al. RNA binding protein NKAP protects glioblastoma cells from ferroptosis by promoting SLC7A11 mRNA splicing in an m6A-dependent manner. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 73
- [121] Tsuchihashi K, Okazaki S, Ohmura M, et al. The EGF receptor promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transport system x_c⁻. *Cancer Res*, 2016, 76: 2954-63
- [122] Suina K, Tsuchihashi K, Yamasaki J, et al. Epidermal growth factor receptor promotes glioma progression by regulating xCT and GluN2B-containing N-methyl-D-aspartate-sensitive glutamate receptor signaling. *Cancer Sci*, 2018, 109: 3874-82
- [123] Wu M, Sun L, Song T. OTUB1-mediated inhibition of ubiquitination: a growing list of effectors, multiplex mechanisms, and versatile functions. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1261273
- [124] Liu T, Jiang L, Tavana O, et al. The deubiquitylase OTUB1 mediates ferroptosis via stabilization of SLC7A11. *Cancer Res*, 2019, 79: 1913-24
- [125] Wang Z, Wang Y, Shen N, et al. AMPK α 1-mediated ZDHHC8 phosphorylation promotes the palmitoylation of SLC7A11 to facilitate ferroptosis resistance in glioblastoma. *Cancer Lett*, 2024, 584: 216619
- [126] Jhanwar-Uniyal M, Dominguez JF, Mohan AL, et al. Disentangling the signaling pathways of mTOR complexes, MTORC1 and MTORC2, as a therapeutic target in glioblastoma. *Adv Biol Regul*, 2022, 83: 100854
- [127] Wang Z, Zong H, Liu W, et al. Augmented ERO1 α upon mTORC1 activation induces ferroptosis resistance and tumor progression via upregulation of SLC7A11. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43: 112
- [128] Yamamoto M, Teramoto K, Katoh H. Epidermal growth factor promotes glioblastoma cell death under glucose deprivation via upregulation of xCT (SLC7A11). *Cell Signal*, 2021, 78: 109874
- [129] Yamaguchi I, Yoshimura SH, Katoh H. High cell density increases glioblastoma cell viability under glucose deprivation via degradation of the cystine/glutamate transporter xCT (SLC7A11). *J Biol Chem*, 2020, 295: 6936-45
- [130] Hua C, Wang X, Liang S, et al. BNIP3 contributes to silibinin-induced DNA double strand breaks in glioma cells via inhibition of mTOR. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 589: 1-8
- [131] Gu Y, Albuquerque CP, Braas D, et al. mTORC2 regulates amino acid metabolism in cancer by phosphorylation of the cystine-glutamate antiporter xCT. *Mol Cell*, 2017, 67: 128-38.e7
- [132] Zhao C, Yu Y, Yin G, et al. Sulfasalazine promotes ferroptosis through AKT-ERK1/2 and P53-SLC7A11 in rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, 2024, 32: 1277-94
- [133] Zhuang J, Liu X, Yang Y, et al. Sulfasalazine, a potent suppressor of gastric cancer proliferation and metastasis by inhibition of xCT: conventional drug in new use. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 5372-80
- [134] Subramanian C, Mcnamara K, Croslow SW, et al. Ovel repurposing of sulfasalazine for the treatment of adrenocortical carcinomas, probably through the SLC7A11/xCT-hsa-miR-92a-3p-OIP5-AS1 network pathway. *Surgery*, 2025, 177: 108832
- [135] Long Y, Xu Z, Yu J, et al. Targeting xCT with sulfasalazine suppresses triple-negative breast cancer growth via inducing autophagy and coordinating cell cycle and proliferation. *Anticancer Drugs*, 2024, 35: 830-43
- [136] Sehm T, Fan Z, Ghoochani A, et al. Sulfasalazine impacts on ferroptotic cell death and alleviates the tumor microenvironment and glioma-induced brain edema. *Oncotarget*, 2016, 7: 36021-33
- [137] Sleire L, Skeie BS, Netland IA, et al. Drug repurposing: sulfasalazine sensitizes gliomas to gamma knife radiosurgery by blocking cystine uptake through system

- x_c^- , leading to glutathione depletion. *Oncogene*, 2015, 34: 5951-9
- [138] Garcia CG, Kahn SA, Geraldo L HM, et al. Combination therapy with sulfasalazine and valproic acid promotes human glioblastoma cell death through imbalance of the intracellular oxidative response. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 6816-33
- [139] Patel D, Kharkar PS, Gandhi NS, et al. Novel analogs of sulfasalazine as system x_c^- antiporter inhibitors: insights from the molecular modeling studies. *Drug Dev Res*, 2019, 80: 758-77
- [140] Nehser M, Dark J, Schweitzer D, et al. System x_c^- antiporter inhibitors: azo-linked amino-naphthyl-sulfonate analogues of sulfasalazine. *Neurochem Res*, 2020, 45: 1375-86
- [141] Haryu S, Saito R, Jia W, et al. Convection-enhanced delivery of sulfasalazine prolongs survival in a glioma stem cell brain tumor model. *J Neurooncol*, 2018, 136: 23-31
- [142] Feng H, Stockwell BR. Unsolved mysteries: how does lipid peroxidation cause ferroptosis? *PLoS Biol*, 2018, 16: e2006203
- [143] Sehm T, Rauh M, Wiendieck K, et al. Temozolomide toxicity operates in a xCT/SLC7A11 dependent manner and is fostered by ferroptosis. *Oncotarget*, 2016, 7: 74630-47
- [144] Chen L, Li X, Liu L, et al. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine- γ -lyase function. *Oncol Rep*, 2015, 33: 1465-74
- [145] Zhang Y, Tan H, Daniels JD, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model. *Cell Chem Biol*, 2019, 26: 623-33
- [146] Sumorek-Wiadro J, Zając A, Skalicka-Woźniak K, et al. Furanocoumarins as enhancers of antitumor potential of sorafenib and LY294002 toward human glioma cells *in vitro*. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 759
- [147] Li T, Yi J, Wu H, et al. SLC7A11 in hepatocellular carcinoma: potential mechanisms, regulation, and clinical significance. *Am J Cancer Res*, 2024, 14: 2326-42