

Research Progress of Ferroptosis in Colorectal Cancer

Zinan Zhu Peijian Ding*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Ferroptosis, as a unique iron-dependent lipid peroxidation-driven programmed cell death, has demonstrated significant biological importance in tumor research in recent years. Colorectal cancer, a malignant tumor with high incidence and mortality rates worldwide, requires further investigation into its complex pathogenesis and progression mechanisms. Current studies indicate that ferroptosis-related genes play critical roles in the development, progression, and prognosis of colorectal cancer, although their specific regulatory mechanisms remain incompletely elucidated. Based on the latest bioinformatics tools and multi-omics data, this article systematically analyzes the expression profiles, functional enrichment, and signaling pathways of ferroptosis-related genes, further exploring their interactions with the tumor immune microenvironment. The review aims to elucidate the potential molecular mechanisms of ferroptosis-related genes in colorectal cancer, providing theoretical support and novel insights for future precision diagnosis and targeted therapy, thereby advancing both basic and clinical research in this field.

Keywords

ferroptosis, colorectal cancer, bioinformatics, gene expression, immune microenvironment

铁死亡在结直肠癌中的研究进展

朱紫楠 丁佩剑*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

铁死亡作为一种独特的铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,近年来在肿瘤研究领域展现出重要的生物学意义。结直肠癌作为全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤,其复杂的发生发展机制仍需深入研究。当前研究表明,铁死亡相关基因在结直肠癌的发生、进展及预后中扮演关键角色,但其具体调控机制尚未完全明确。本文基于最新的生物信息学工具和多组学数据,系统分析了铁死亡相关基因的表达特征、功能富集及信号通路,进一步探讨了这些基因与肿瘤免疫微环境的相互作用。综述旨在揭示铁死亡相关基因在结直肠癌中的潜在分子机制,为未来精准诊断和靶向治疗提供理论支持和新思路,推动该领域的基础与临床研究发展。

关键词

铁死亡, 结直肠癌, 生物信息学, 基因表达, 免疫微环境

1 引言

铁死亡是一种新型的依赖铁离子的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,其机制与传统的细胞死亡形式如凋亡、坏死、自噬等均有显著区别。铁死亡的核心特征包括铁的过度积累、活性氧(ROS)生成以及脂质过氧化物的累积,导致细胞膜脂质损伤和细胞死亡[1][2]。近年来研究发现自噬过程与铁死亡存在分子层面的联系,自噬能够调控铁的积累及脂质过氧化,形成一个增强铁死亡的正反馈循环。此外,线粒体作为细胞能量代谢中心,参与铁稳态的调控,其损伤

被认为是铁死亡的重要调节因素[3]。铁死亡不仅涉及神经退行性疾病、心血管疾病、急性呼吸窘迫综合症等多种疾病的病理过程,也在多种癌症的发生发展中发挥关键作用,尤其是在肿瘤细胞的生长调控和耐药机制中[4][5]。

结直肠癌(CRC)是消化系统中发病率较高的恶性肿瘤,病因复杂,涉及遗传、环境等多种因素。尽管现有的手术和化疗手段在一定程度上延长患者生存,但复发和耐药问题依然突出,仍需新的诊疗策略[6][7]。近年来,越来越多的研究聚焦于铁死亡相关基因在CRC中的表达及功能,发现这些基因不仅与肿瘤的发生、发展密切相关,还可能影响肿瘤微环境的免疫状态及病理进程。例如,GPX4作为铁死亡的关键调控因子,其表达水平与CRC细胞对铁死亡敏感性密切相关[8];OTOP3通过调控GPX4及c-Myc稳定性,影响CRC细胞的增殖和铁死亡抵抗[9];SLC11A1通过激活TGF- β 1信号通路抑制铁死亡,促进肿瘤进展[10]。此外,长链非编码RNA(lncRNA)如HULC和SNHG16也被发现参与调控铁

【作者简介】朱紫楠(1998-),男,中国安徽安庆人,在读硕士,从事外科学研究。

【通讯作者】丁佩剑(1976-),女,回族,中国河北承德人,博士,主任医师,从事胃肠外科研究。

死亡相关路径,影响CRC的肿瘤生物学行为[11][12]。

因此铁死亡作为一种独特的细胞死亡模式,在CRC的发生发展中扮演着重要角色。铁死亡相关基因的系统生物信息学分析不仅有助于揭示其在肿瘤生物学中的潜在机制,还为发现新的诊断标志物和治疗靶点提供了理论基础。未来,结合生物信息学与实验验证的多学科研究,有望推动铁死亡相关基因在CRC精准诊疗中的应用,促进新型治疗策略的开发与临床转化。

2 铁死亡相关基因的筛选及表达谱特征

铁死亡(ferroptosis)是一种由铁依赖的脂质过氧化引发的程序性细胞死亡方式,近年来被证实多种疾病中发挥关键作用,包括肿瘤、心血管疾病、自身免疫疾病及神经退行性疾病等。铁死亡相关基因指参与调控或执行铁死亡过程的基因,这些基因涵盖铁代谢、脂质代谢、氧化还原反应、谷胱甘肽代谢等多个生物学通路。经典的铁死亡关键调控因子包括GPX4(一种谷胱甘肽过氧化物酶,抑制脂质过氧化,铁死亡的关键抑制因子)、SLC7A11(系统Xc-的一部分,调节胞外半胱氨酸摄取)、ACSL4(脂肪酸CoA合成酶,促进多不饱和脂肪酸的合成,促进铁死亡)等[13]。

在结直肠癌(CRC)相关研究中,FerrDb数据库基因常与TCGA(The Cancer Genome Atlas)和GEO(Gene Expression Omnibus)数据库中的表达数据结合使用。TCGA数据库提供了大规模的肿瘤样本RNA-seq数据及临床信息,便于铁死亡相关基因的表达模式和预后价值分析。GEO数据库则提供多样化的微阵列和测序数据,适合进行差异表达分析和共表达网络构建[14]。综上,铁死亡相关基因的筛选结合了实验验证和生物信息学分析,依托于FerrDb、TCGA、GEO等数据库,通过严格的数据预处理和统计检验,确保筛选基因的生物学相关性和临床应用潜力。

结直肠癌组织中铁死亡相关基因的表达谱显示出明显的差异性。多项研究基于TCGA和GEO数据集揭示,诸如GPX4、SLC7A11、ACSL4、CDKN2A、HMOX1等铁死亡关键基因在CRC肿瘤组织与正常结肠组织中存在显著差异表达[15][7]。其中,GPX3和CDKN2A常呈现上调,而SLC7A11表达下调,反映出CRC细胞在抗氧化和脂质代谢方面的复杂调控,这可能影响其对铁死亡的敏感性[15]。生物学意义上,铁死亡基因的表达差异反映了肿瘤细胞适应氧化应激的能力及铁代谢的改变,这与CRC的发生发展密切相关。例如,铁死亡负调控因子GPX4的下调可能促使脂质过氧化积累,诱导癌细胞死亡;而SLC7A11的异常表达影响半胱氨酸摄取,调节谷胱甘肽合成,进而影响细胞抗氧化能力。此外,ATF3、HIF1A等基因也参与调控肿瘤细胞的氧化应激反应和铁稳态,对铁死亡敏感性产生影响。

由此看出,结直肠癌组织中铁死亡相关基因的表达谱特征具有统计学显著性和生物学意义,且与临床分期、分子

亚型及免疫微环境密切相关,为CRC的诊断、预后判断及治疗提供了潜在的生物标志物。

3 铁死亡相关基因的功能富集与信号通路分析

铁死亡相关基因在生物过程中表现出显著的功能富集,主要集中于脂质代谢、氧化还原反应及铁离子调控等关键环节。功能注释显示,这些基因参与的生物过程包括脂肪酸代谢、脂质过氧化、细胞氧化还原状态调节和铁离子转运等。例如,ACSL4、ALOX家族等基因参与多不饱和脂肪酸的酯化及脂质过氧化,直接推动铁死亡的发生;铁离子调控基因如TFRC(转铁蛋白受体)和FTH1(铁蛋白重链)则调节细胞内铁稳态,影响铁离子积累水平。此外,抗氧化相关基因如GPX4(谷胱甘肽过氧化物酶4)和SLC7A11(半胱氨酸/谷氨酸逆转运体)在分子功能方面富集于谷胱甘肽代谢及抗氧化应答,维护细胞内氧化还原平衡,抑制脂质过氧化和铁死亡进程。细胞组分方面,铁死亡基因主要定位于细胞质、线粒体及细胞膜,反映其在脂质代谢和铁离子转运中的关键作用。多个研究指出,脂质代谢异常和铁离子稳态失衡是铁死亡的关键诱因,相关基因的表达调控决定了癌细胞对铁死亡的敏感性,进而影响肿瘤的发生和发展。所以铁死亡相关基因通过调控脂质代谢、氧化还原反应和铁离子稳态,在结直肠癌细胞的生理病理过程中扮演着核心角色,为后续的治疗靶点挖掘提供了功能学依据。

KEGG通路富集分析揭示,铁死亡相关基因显著富集于谷胱甘肽代谢、脂质过氧化及铁离子运输等信号通路。谷胱甘肽代谢通路中的关键分子GPX4通过催化脂质过氧化物还原,阻断铁死亡进程,是铁死亡的核心调控因子。SLC7A11作为系统Xc-的组成部分,调节半胱氨酸摄取,维持谷胱甘肽合成,间接影响GPX4活性。脂质过氧化通路涉及脂肪酸代谢及脂质过氧化酶(如ALOX家族)的活性,促使多不饱和脂肪酸过氧化,诱发细胞膜破裂。铁离子运输通路则通过调控铁离子转运蛋白(如TFRC、FPN)及铁蛋白表达,调节细胞内铁离子积累,促进Fenton反应产生自由基,驱动脂质过氧化。铁死亡在结直肠癌(CRC)肿瘤微环境(TME)中的作用尤为显著,其通过调控细胞内氧化应激水平及脂质代谢,影响肿瘤细胞的存活和增殖,同时介导免疫细胞的活化和肿瘤免疫逃逸。因此,深入解析铁死亡相关信号通路,不仅有助于理解结直肠癌的发病机制,更为开发基于铁死亡的精准治疗提供理论和实践基础。

4 铁死亡相关基因在结直肠癌预后及治疗中的潜在应用

近年来,铁死亡(ferroptosis)作为一种铁依赖性的调控性细胞死亡方式,其在结直肠癌(CRC)进展中的作用逐渐被揭示,铁死亡相关基因(ferroptosis-related genes, FRGs)在CRC患者的生存期预测中表现出显著价值。多项生存分析研究利用Kaplan-Meier曲线和Cox回归模型评估

关键铁死亡基因对患者预后的影响,发现部分基因的表达水平与患者的总体生存率密切相关。例如,一项综合多组学分析显示,135个铁死亡相关基因中,高风险组患者的整体生存显著较差,且该预后模型具有较强的预测能力。此外,Villin-1(VIL1)基因通过调控NF- κ B信号通路抑制铁死亡,促进CRC细胞增殖和迁移,其高表达与患者预后不良相关[16]。另一研究构建了基于铁死亡相关基因的风险评分系统,成功将CRC患者分为高低风险两组,高风险组患者生存时间明显缩短。这些铁死亡相关基因的表达水平均与临床指标如肿瘤分期、转移状态等密切相关,提示其在临床预后评估中具有潜在应用价值。此外,多项研究表明,铁死亡相关基因表达与免疫细胞浸润水平存在显著相关性,提示其可能通过调节肿瘤免疫微环境影响患者预后。综上所述,铁死亡相关基因不仅可作为CRC患者的预后生物标志物,还可能为个体化治疗提供依据,为临床风险分层和治疗决策提供有力支持。

针对铁死亡通路的靶向治疗已成为CRC治疗领域的研究热点。当前,GPX4抑制剂、铁螯合剂以及铁死亡诱导剂等多类药物的开发取得了显著进展。例如,研究发现新型小分子acevaltrate(ACE)能够双靶点作用,既靶向PCBP1/2调节铁离子稳态,又抑制GPX4酶活,显著诱导CRC细胞铁死亡,且其抗肿瘤效果优于传统铁死亡诱导剂和临床一线药物[17]。此外,靶向KAT2A的药物通过调控GPX4的组蛋白乙酰化,抑制CRC细胞的铁死亡,影响细胞增殖和转移。在传统治疗手段中,铁死亡诱导剂与化疗、放疗等联合应用显示出协同抗癌效应。例如,微波动力治疗(MWDT)通过调控PTK2B/STAT3/GPX4轴诱导铁死亡,有效抑制CRC肿瘤生长,为铁死亡联合治疗提供新思路。总体可以看出,靶向铁死亡通路的药物正逐步丰富,结合传统疗法和纳米技术的多模态治疗策略为CRC患者带来新的希望,但其临床应用仍需进一步验证和优化。

5 结论

随着结直肠癌(CRC)发病机制研究的不断深入,铁死亡相关基因在该疾病中的关键作用日益凸显。作为一种新兴的细胞死亡形式,铁死亡不仅在调节肿瘤细胞生存与凋亡中扮演重要角色,更通过其复杂的分子调控网络影响结直肠癌的发生与进展。多项生物信息学分析表明,铁死亡相关基因不仅参与脂质代谢和铁离子稳态的调节,还深刻影响肿瘤微环境中的免疫调控,这为我们理解CRC的分子机制提供了全新的视角。通过整合不同研究结果,我们可以看到铁死亡相关通路的多重交叉作用,使其成为潜在的治疗靶点,尤其在靶向治疗和免疫治疗等临床策略中展现出独特的应用前景。尽管目前关于铁死亡机制的研究尚处于起步阶段,但已有证据显示相关基因的表达水平与患者的临床预后密切

相关,具备作为生物标志物的巨大潜力。这不仅有助于早期诊断和疾病监测,也为个体化精准治疗提供了理论依据。然而,现有研究在样本量、实验模型和数据分析方法上存在差异,导致部分结论尚未完全统一。因此,未来的研究需更加注重多中心、大样本的临床验证,并结合多组学数据,从基因、蛋白质到代谢物等多层面系统性解析铁死亡在CRC中的作用机制。综上所述,铁死亡相关基因在结直肠癌的发生发展中具有不可忽视的重要作用,其多维度的功能特征和调控机制为我们提供了新的研究方向和治疗思路。

参考文献

- [1] Lee S, Hwang N, Seok BG, Lee S, Lee SJ, Chung SW. Autophagy mediates an amplification loop during ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2023;14(7):464. Published 2023 Jul 25. doi:10.1038/s41419-023-05978-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491375/>
- [2] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):49. Published 2021 Feb 3. doi:10.1038/s41392-020-00428-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536413/>
- [3] Zhou J, Jin Y, Lei Y, et al. Ferroptosis Is Regulated by Mitochondria in Neurodegenerative Diseases. *Neurodegener Dis.* 2020;20(1):20-34. doi:10.1159/000510083 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814328/>
- [4] Mouawad N, El Jaafari N, El Sibai M, Abi-Habib RJ. Harnessing ferroptosis for cancer therapy: Mechanisms and therapeutic strategies (Review). *Oncol Rep.* 2026;55(1). doi:10.3892/or.2025.9029 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41312744/>
- [5] Jin S, Wang H, Zhang X, Song M, Liu B, Sun W. Emerging regulatory mechanisms in cardiovascular disease: Ferroptosis. *Biomed Pharmacother.* 174:116457. doi:10.1016/j.biopha.2024.116457 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38518600/>
- [6] Słoka J, Strzałka-Mrozik B, Kubica S, Nowak I, Kruszniewska-Rajs C. Influence of Mesalazine on Ferroptosis-Related Gene Expression in In Vitro Colorectal Cancer Culture. *Biomedicines.* 2025;13(1). Published 2025 Jan 16. doi:10.3390/biomedicines13010219 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39857803/>
- [7] Hu D, Zhou Z, Wang J, Zhu K. Screening of ferroptosis-related genes with prognostic effect in colorectal cancer by bioinformatic analysis. *Front Mol Biosci.* 9:979854. Published 2022 None. doi:10.3389/fmolb.2022.979854 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36203871/>
- [8] Chen M, Shi Z, Sun Y, Ning H, Gu X, Zhang L. Prospects for Anti-Tumor Mechanism and Potential Clinical Application Based on Glutathione Peroxidase 4 Mediated Ferroptosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2). Published 2023 Jan 13. doi:10.3390/ijms24021607 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675129/>