·综　述·

miRNA 调控铁死亡机制：结直肠癌诊疗的新视角

於愉皓，宋皓军，罗佳燕，王布江

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.028
【中图分类号】 R735.3　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)10-1093-04

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是全球最常见的恶性肿瘤之一，在世界范围内发病率位列第三，死亡率排名第二[1]。尽管手术、化疗和放疗等传统治疗方法不断创新改进，但患者整体预后仍不理想，特别是晚期患者 5 年生存率始终处于较低水平[2]。因此，探索新的治疗策略和靶点具有重要的临床意义。

自 2012 年首次提出铁死亡概念以来，这种新型程序性细胞死亡方式因其独特的作用机制而备受关注。铁死亡与传统的细胞凋亡和坏死方式有着本质区别[3]。研究发现[4]，CRC 中常见的 *KRAS*、*APC* 和 *TP53* 等基因突变与铁死亡过程密切相关，诱导 CRC 细胞发生铁死亡，有望杀灭那些对传统治疗不敏感的癌细胞。

微核糖核酸（microRNA，miRNA）是一类重要的内源性非编码 RNA 分子，其通过调控基因表达参与多种生物学过程。越来越多的研究表明，miRNA 在调控铁死亡过程中具有重要作用，这为开发基于 miRNA 的 CRC 治疗策略提供了新的方向。本文从诊断标志物、预后预测及治疗靶点等方面梳理 miRNA 通过调控铁死亡影响 CRC 的分子机制，综述其在 CRC 诊疗领域的最新研究进展。

1　铁死亡基本概念

1.1　铁死亡分子机制　铁死亡是一种新发现的程序性细胞死亡方式，其特征是依赖铁元素催化，并伴随大量铁依赖性脂质过氧化物的累积。铁死亡的发生涉及三个关键代谢通路的调控，分别是铁代谢通路、氨基酸代谢通和脂质代谢通路。铁离子累积、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）的失活及多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）的过氧化是驱动铁死亡的关键因素。近年来，研究还发现了多种与 GPX4 无关的铁死亡调控系统，如凋亡抑制因子 1/辅酶 Q10（FSP1/CoQ10）系统、二氢乳清酸脱氢酶（DHODH）系统 及 GTP 环化水解酶 1/四氢生物蝶呤（GCH1/BH4）系统[5]。这些系统受到多种信号通路的精确调控，其中 miRNA 调控在维持铁死亡平衡中起着关键作用。

1.2　CRC 中的铁死亡　研究表明，CRC 中多个关键基因突变与铁死亡进程密切相关。*KRAS* 突变通过多重机制保护癌细胞抵抗铁死亡，而 *APC* 基因失活则可能通过调节细胞代谢微环境影响细胞对铁死亡的敏感性。在 *TP53* 缺陷的 CRC 细胞中，二肽基肽酶-4（DPP4）蓄积导致 DPP4-NOX1 复合物形成增加，进而促进细胞铁死亡的发生[6]。这些分子特征为深入研究 miRNA 介导的铁死亡在 CRC 发展中的作用提供了重要的理论依据。

2　miRNA 调控铁死亡的机制

2.1　铁代谢调控　铁代谢失衡是铁死亡的重要驱动因素，涉及铁的摄取、储存和排出。miRNA 通过精确调控这些环节中的关键基因，进而影响铁死亡的过程。在铁摄取方面，miR-545 通过抑制转铁蛋白（TF）的表达，减少铁离子的摄取，抑制铁死亡[7]。在铁储存环节，miR-335 通过靶向铁蛋白重链 1（FTH1）的 3’UTR 抑制其表达，导致铁蛋白降解增加，游离铁水平升高，从而促进铁死亡[8]。在铁排出环节，miR-4735-3p 通过靶向 *SLC40A1* 促进肿瘤的铁死亡[9]。miRNA 通过复杂的相互作用，构成了一个复杂的铁稳态调控系统。

2.2　脂质过氧化调控　脂质过氧化在铁死亡过程中起着关键作用。miRNA 通过靶向调控脂质代谢相

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2020KY252）

作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（於愉皓、罗佳燕）；宁波大学附属第一医院（宋皓军、王布江）

通信作者： 王布江，Email：wangbujiang@126.com

关基因的表达，影响PUFAs的过氧化水平。在PUFAs酯化调控层面，长链酰基辅酶A合成酶4（ACSL4）作为限速酶驱动游离PUFAs整合至膜磷脂。多项研究证实[10-11]，miR-670-3p和miR-23a-3p通过特异性结合ACSL4 mRNA的3'UTR抑制其蛋白表达，从而降低细胞膜PUFAs含量，最终抑制铁死亡。在脂质氧化阶段，脂氧合酶家族成员ALOX15被证实是催化PUFAs过氧化的关键酶类。实验表明[12]，肿瘤微环境中与癌症相关的成纤维细胞分泌miR-522，并可通过抑制ALOX15酶活性阻断脂质过氧化链式反应。

2.3 抗氧化系统调控 miRNA对抗氧化屏障的调节呈现多通路协同特征，主要集中于胱氨酸/谷氨酸反向转运体-谷胱甘肽-谷胱甘肽过氧化物酶4（System Xc^--GSH-GPX4）轴和铁死亡抑制蛋白1-辅酶Q10-还原型辅酶Ⅰ/Ⅱ[FSP1-CoQ10-NAD（P）H]轴两条核心通路。在System Xc^--GSH-GPX4调控轴中，miR-34c-3p和miR-375通过抑制*SLC7A11*表达，降低胱氨酸摄取效率，导致GSH合成障碍，从而促进铁死亡发生[13-14]。关键抗氧化酶GPX4在下游受到miR-15a和miR-324-3p等miRNA的直接调控，这些分子通过特异性结合GPX4 mRNA的3'UTR，降低其蛋白稳定性[15-16]。而在FSP1-CoQ10-NAD（P）H通路中，FSP1作为GPX4非依赖性的抗氧化补偿机制，其表达水平受到miR-672-3p和miR-4443的动态调控[17]。

3 miRNA-铁死亡轴在CRC中的作用

3.1 促铁死亡的miRNA 抑癌性miRNA通过调控铁死亡过程在CRC的发生发展中发挥重要的抑制作用。miR-214-3p通过特异性抑制*CHPF*表达导致细胞内铁离子和活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平升高，促进铁死亡[18]。miR-19a能够有效阻断IREB2信号通路，从而破坏肿瘤细胞的铁稳态并加速脂质过氧化反应[19]。

研究表明[20]，部分miRNA还通过与环状RNA（circRNA）形成复杂的调控网络参与铁死亡过程。circSTIL表达抑制可上调miR-431的表达，进而抑制*SLC7A11*，最终导致胱氨酸摄入减少、GSH合成受阻及脂质过氧化产物蓄积。

3.2 抑制铁死亡的miRNA miR-506-3p在CRC组织中与环状RNA hsa_circRNA_007630形成相互作用复合物，通过抑制*AURKA*基因表达，显著降低细胞内铁离子及ROS水平[21]，从而抑制铁死亡，促进结直肠肿瘤细胞增殖和侵袭。circCOL5A1通过竞争性内源RNA（ceRNA）机制与miR-1287-5p结合，导致铁死亡抑制基因*SLC7A11*的表达显著上调[22]，这一发现揭示了circCOL5A1/miR-1287-5p/SLC7A11信号轴是调控CRC发展的关键通路。

研究发现miR-545通过特异性靶向转录因子的3'-UTR区域，抑制了铁死亡诱导剂erastin和RSL3介导的脂质过氧化和铁离子积累。研究证实[7]，miR-545的过表达能够有效降低CRC细胞内ROS水平、丙二醛（MDA）含量及铁离子浓度，从而抑制铁死亡。

4 临床转化研究进展

4.1 临床应用价值 研究团队构建了一个基于9种miRNA的CRC诊断模型，该模型在测试集、验证集及独立验证集中的诊断准确率分别达到0.94、0.89和0.98，展现出优异的诊断性能[23]。在众多miRNA中，miR-21表现出突出的诊断价值，在早期CRC诊断中，其敏感性和特异性分别为39.2%～86.1%和72.9%～81.0%，*AUC*值达0.783～0.829[24]。值得关注的是，miR-92a作为早期诊断标志物，特别是在粪便样本中表现出对进展期腺瘤较高的检测敏感性，其对CRC的诊断特异性和敏感性分别达到70%和89%[25]。

近年来，多项研究深入探讨了miRNA在CRC预后评估中的作用。miR-28-5p在CRC组织中表达下调，但其高表达与患者较差的无病生存期（DFS）和总生存期（OS）显著相关。miR-28-5p过表达是CRC独立的预后不良预测因子，不受肿瘤大小、分期、治疗等因素影响[26]。研究发现[15]，与铁死亡相关的miRNA表达谱可作为独立的预后预测指标，miR-15a-3p表达水平较高时，患者通常表现出较好的预后；相反，其下游靶基因*GPX4*表达增高则常常提示预后不佳。最新研究显示[27]，hsa-miR-137表达上调能够增强铁死亡效应，进而提高患者对化疗和免疫治疗的敏感性。因此，检测hsa-miR-137表达水平对CRC预后评估和疗效预测具有重要意义。

4.2　治疗策略创新　随着对 miRNA 调控铁死亡机制的深入研究，其在 CRC 治疗中展现出重要价值。在化疗增敏方面，miR-28-5p 通过提高细胞内铁离子和 MDA 水平，同时降低 GSH 含量及 GPX4 的活性，显著增强 erastin 诱导铁死亡，提升化疗药物的治疗效果[28]。miR-539 则通过调节 *TIPE* 的表达来激活 SAPK/JNK 信号通路，抑制 GPX4 的表达，最终达到提高药物疗效的目的[29]。此外，使用 miR-545 抑制剂联合 erastin 也展现出了显著的抗肿瘤效果[7]。

在放疗领域，KIAA1429/LncRNA EBLN3P/miR-153-3p 信号通路在调控 CRC 放疗敏感性中发挥着重要作用。研究发现[30]，下调 *KIAA1429* 表达或上调 miR-153-3p 水平可通过促进铁死亡来增强 CRC 对放疗的敏感性。另一项研究发现[31]，使用 miR-4274 抑制剂可明显增加 CRC 细胞对放疗的敏感性，揭示了 miR-4274 通过抑制 *PEX5* 表达负向调控铁死亡，从而导致放疗抵抗。

在免疫治疗方面，miR-330-5p 可通过 miR-330-5p/circ_0075829/TCF4 信号轴抑制 circ_0075829 的表达，增强铁死亡介导的肿瘤抑制作用，同时促进抗肿瘤免疫应答，包括增强 $CD8^+$T 细胞活性、促进促炎因子分泌以及降低程序性死亡配体 1（PDL1）的表达[32]。Liang 等[33]通过构建 ceRNA 调控网络，发现 LCMT1-AS2/miR-454-3p/RPS6KA5 调控轴在 CRC 免疫逃逸中具有重要作用。这些研究为开发基于 miRNA 的联合治疗策略提供了重要理论基础。

4.3　纳米技术应用　近期研究发现，基于 miRNA 的纳米技术在 CRC 铁死亡治疗中展现出广阔的应用前景。铁死亡杀伤肿瘤（FAST）创新性地将氧化铁纳米颗粒与腺相关病毒（AAV）进行整合。AAV 载体携带经过优化设计的 miRNA 表达系统，可同时靶向抑制 7 个关键抗铁死亡基因（*FPN*、*LCN2*、*FTH1*、*FSP1*、*GPX4*、*SLC7A11* 和 *NRF2*）的表达。与此同时，氧化铁纳米颗粒在细胞内释放铁离子，协同促进肿瘤细胞铁死亡，CT26 结肠癌小鼠模型实验结果显示，该策略具有明显的抗肿瘤效果[34]。

此外，Luo 等[35]将 miR-101-3p 与纳米载体结合制成的纳米药物，该药不仅能够特异性富集于肿瘤组织，还可以通过提高活 ROS 水平、降低 GSH 含量，以及调节铁死亡关键蛋白 GPX4 和环氧化酶-2（PTGS2）的表达来诱导肿瘤细胞铁死亡，抑制肿瘤生长。Guo 等[36]开发的 miR-21-3p 装载金纳米颗粒（miR-21-3p-AuNp）系统在联合抗 PD-1 免疫治疗中展现出显著的协同抗肿瘤效果，而铁死亡抑制剂 liproxstatin-1 能够阻断这种治疗效果。

5　展望

miRNA 调控铁死亡在 CRC 诊疗中的研究已取得一定成果，但目前研究仍面临诸多挑战。首先，miRNA 调控网络十分复杂，单个 miRNA 可靶向多个铁死亡相关基因（如 miR-148a-3p 同时调控 SLC7A11 和 ACSL4/TFRC 轴）。其次，铁死亡有铁代谢失衡、脂质过氧化及抗氧化防御系统失衡等多条途径，这些通路间存在复杂的交叉调控网络，这种复杂的作用机制增加了治疗策略选择的难度。此外，现有研究多聚焦于单一 miRNA 的功能验证，而忽视了 ceRNA 网络和表观遗传修饰对铁死亡通路的系统性影响，使得 miRNA-铁死亡调控网络尚不完善。

针对以上难题，未来可通过多种新技术的整合应用寻求解决方法。人工智能算法的引入为预测和优化 miRNA-铁死亡调控网络提供了新的解决方案。通过深度学习模型可以整合转录组学数据，可有效解析 miRNA 与铁死亡通路的动态调控关系，不仅能评估不同 miRNA 组合的协同效应，还可生成个性化治疗策略方案。在解决肿瘤异质性问题上，单细胞测序结合空间转录组技术可构建肿瘤微环境分子图谱，定量分析不同细胞亚群对铁死亡诱导剂的响应差异。通过将单细胞数据与人工智能分析相结合，最终形成针对 CRC 患者的精准治疗决策系统，为临床实践提供理论支撑和技术路线。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] 刘恩瑞,关旭,魏然,等.新辅助治疗反应对局部进展期直肠癌患者预后的影响[J].中华结直肠疾病电子杂志,2022,11(1):44-53.

[2] 张烨,范旻旻,程海波.基于代谢组学与转录组学的结直肠癌湿热瘀毒证的代谢特征和分子机制研究[J].中华中医药杂志,2024,39(5):2147-2154.

[3] 程洁,陆军,王章桂.铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(19):1598-1604.

[4] WANG Y H, ZHANG Z Y, SUN W C, et al. Ferroptosis in colorectal cancer: Potential mechanisms and effective therapeutic targets[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113524.

[5] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. Cell, 2022, 185(14): 2401-2421.
[6] YAN H, TALTY R, JOHNSON C H. Targeting ferroptosis to treat colorectal cancer[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(3): 185-188.
[7] ZHENG S X, HU L L, SONG Q W, et al. miR-545 promotes colorectal cancer by inhibiting transferring in the non-normal ferroptosis signaling[J]. Aging, 2021, 13(24): 26137-26147.
[8] LI X R, SI W W, LI Z, et al. miR-335 promotes ferroptosis by targeting ferritin heavy chain 1 in *in vivo* and *in vitro* models of Parkinson's disease[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(4).
[9] ZHU C R, SONG Z Q, CHEN Z, et al. microRNA-4735-3p facilitates ferroptosis in clear cell renal cell carcinoma by targeting SLC40A1[J]. Anal Cell Pathol, 2022, 2022: 4213401.
[10] BAO C, ZHANG J, XIAN S Y, et al. microRNA-670-3p suppresses ferroptosis of human glioblastoma cells through targeting ACSL4[J]. Free Radic Res, 2021, 55(7): 853-864.
[11] FAN W Y, XU Z Y, ZHANG J S, et al. Naringenin regulates cigarette smoke extract-induced extracellular vesicles from alveolar macrophage to attenuate the mouse lung epithelial ferroptosis through activating EV miR-23a-3p/ACSL4 axis[J]. Phytomedicine, 2024, 124: 155256.
[12] ZHANG H Y, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 43.
[13] SUN K, REN W H, LI S M, et al. miR-34c-3p upregulates erastin-induced ferroptosis to inhibit proliferation in oral squamous cell carcinomas by targeting SLC7A11[J]. Pathol Res Pract, 2022, 231: 153778.
[14] ZONG K, LIN C F, LUO K, et al. Ferroptosis-related lncRNA NRAV affects the prognosis of hepatocellular carcinoma via the miR-375-3P/SLC7A11 axis[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 496.
[15] LIU L R, YAO H H, ZHOU X, et al. miR-15a-3p regulates ferroptosis via targeting glutathione peroxidase GPX4 in colorectal cancer[J]. Mol Carcinog, 2022, 61(3): 301-310.
[16] LIU M S, XU C X, YANG H, et al. Pro-oncogene FBI-1 inhibits the ferroptosis of prostate carcinoma PC-3 cells via the microRNA-324-3p/GPX4 axis[J]. J Cancer, 2024, 15(13): 4097-4112.
[17] WANG F, LI J X, ZHAO Y J, et al. miR-672-3p promotes functional recovery in rats with contusive spinal cord injury by inhibiting ferroptosis suppressor protein 1[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 6041612.
[18] YUN Z Y, WU D, WANG X, et al. miR-214-3p overexpression-triggered chondroitin polymerizing factor (CHPF) inhibition modulates the ferroptosis and metabolism in colon cancer[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2024, 40(3): 244-254.
[19] FAN H W, AI R, MU S E, et al. miR-19a suppresses ferroptosis of colorectal cancer cells by targeting IREB2[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12021-12029.
[20] LI Q, LI K M, GUO Q Y, et al. CircRNA circSTIL inhibits ferroptosis in colorectal cancer via miR-431/SLC7A11 axis[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(5): 981-989.
[21] HU Y, WU X J, TAN X B, et al. Hsa_circRNA_007630 knockdown delays colon cancer progression by modulation of ferroptosis via miR-506-3p/AURKA axis[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(8): e23771.
[22] WANG J W, ZHANG Z L, ZHUANG J B, et al. CircCOL5A1 is involved in proliferation, invasion, and inhibition of ferroptosis of colorectal cancer cells via miR-1287-5p/SLC7A11[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(8): e23772.
[23] DI Z Y, DI M J, FU W H, et al. Integrated analysis identifies a nine-microRNA signature biomarker for diagnosis and prognosis in colorectal cancer[J]. Front Genet, 2020, 11: 192.
[24] LI J X, CHEN H L, SUN G Y, et al. Role of miR-21 in the diagnosis of colorectal cancer: Meta-analysis and bioinformatics[J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154670.
[25] CHOI H H, CHO Y S, CHOI J H, et al. Stool-based miR-92a and miR-144* as noninvasive biomarkers for colorectal cancer screening[J]. Oncology, 2019, 97(3): 173-179.
[26] TSIAKANIKAS P, KONTOS C K, KERIMIS D, et al. High microRNA-28-5p expression in colorectal adenocarcinoma predicts short-term relapse of node-negative patients and poor overall survival of patients with non-metastatic disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(6): 990-1000.
[27] SAFARPOUR H, RANJBARAN J, ERFANIAN N, et al. Holistic exploration of CHGA and hsa-miR-137 in colorectal cancer via multi-omic data Integration[J]. Heliyon, 2024, 10(5): e27046.
[28] HU J C, ZHU T P, GUI Y C, et al. miR-28-5p inhibits carcinogenesis in colon cancer cells and is necessary for erastin-induced ferroptosis[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(4): 2931-2940.
[29] YANG Y, LIN Z Y, HAN Z P, et al. miR-539 activates the SAPK/JNK signaling pathway to promote ferropotosis in colorectal cancer by directly targeting TIPE[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 272.
[30] CHEN H, ZHU P P, ZHU D, et al. Role and mechanism of KIAA1429 in regulating cellular ferroptosis and radioresistance in colorectal cancer[J]. Biomol Biomed, 2024, 24(6): 1669-1681.
[31] LU Q X, REN N X, CHEN H X, et al. Polymorphism in the Hsa-miR-4274 seed region influences the expression of PEX5 and enhances radiotherapy resistance in colorectal cancer[J]. Front Med, 2024, 18 (5): 921-937.
[32] FAN H J, DING Y, XIAO Z, et al. circ_0075829 regulates ferroptosis and immune escape in colon cancer cells through the miR-330-5p/TCF4 axis[J]. Neoplasma, 2024, 71(6): 559-570.
[33] LIANG F F, XU Y S, ZHENG H P, et al. Establishing a carcinoembryonic antigen-associated competitive endogenous RNA network and forecasting an important regulatory axis in colon adenocarcinoma patients[J]. J Gastrointest Oncol, 2024, 15(1): 220-236.
[34] LUO T, WANG Y L, WANG J K. Ferroptosis assassinates tumor[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 467.
[35] LUO Y F, NIU G, YI H, et al. Nanomedicine promotes ferroptosis to inhibit tumour proliferation in vivo[J]. Redox Biol, 2021, 42: 101908.
[36] GUO W N, WU Z J, CHEN J R, et al. Nanoparticle delivery of miR-21-3p sensitizes melanoma to anti-PD-1 immunotherapy by promoting ferroptosis[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(6): e004381.

收稿日期：2025-04-02
（本文编辑：方能）