

金诺芬与其他药物联用增强对实体瘤杀伤作用的研究进展

朱佳伟, 吕卫国* (浙江大学医学院附属妇产科医院妇科肿瘤科, 杭州 310006)

摘要: 硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)抑制剂金诺芬(auranofin)是一种含+1价金的化合物,过去被美国FDA批准用于治疗风湿性关节炎。近年来发现,金诺芬在部分实体瘤中具有抗肿瘤活性。其主要通过抑制硫氧还蛋白还原酶来诱导肿瘤细胞凋亡,同时也可抑制肿瘤细胞的增殖以及迁移侵袭,从而发挥抗肿瘤作用。金诺芬现阶段已经批准用于卵巢癌和肺癌的临床试验。虽然金诺芬在许多研究中表现出良好的抗肿瘤作用,但金诺芬的单药治疗始终无法达到理想的效果,也正因如此,越来越多的研究团队将研究重点放在金诺芬的联合用药上。在肿瘤研究中,金诺芬被证实与多种药物之间有联合效应。本文就金诺芬与其他药物联合运用以增强其抗肿瘤活性的研究进展进行了综述,为金诺芬在肿瘤治疗中的联合用药提供一些思路及策略。

关键词: 金诺芬; 硫氧还蛋白; 肿瘤; 老药新用; 药物联用

中图分类号: R961

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)11-1404-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.11.022

引用本文: 朱佳伟, 吕卫国. 金诺芬与其他药物联用增强对实体瘤杀伤作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(11): 1404-1408.

Research Progress in Enhancing the Killing Effect of Auranofin in Combination with Other Drugs on Solid Tumors

ZHU Jiawei, LYU Weiguo* (Department of Gynecological Oncology, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: Auranofin, a gold(I) compound, is a thioredoxin reductase inhibitor previously approved by the U.S. FDA for the treatment of rheumatoid arthritis. Auranofin has been found to have anti-tumor activity in some solid tumors. Auranofin exerts anti-tumor activity of inhibiting proliferation, migration and invasion of tumor cells via inducing apoptosis by inhibiting thioredoxin reductase. Auranofin is currently approved in clinical trials for the treatment of ovarian and lung cancers. Although auranofin has shown good anti-tumor effect in many studies, the effect of single auranofin treatment is still not desirable. This leads to further research of auranofin combination therapy. Recently progress has shown that auranofin in combination with several drugs achieve has desirable outcomes. In this review, the studies of auranofin combination therapy was summarized, and some ideas and strategies was provided for the combination of auranofin and other drugs in cancer treatment.

KEYWORDS: auranofin; thioredoxin; cancer; drug repurposing; drug combination

金诺芬是40多年前由Smith Kline所开发出来的并被美国FDA批准用于治疗类风湿性关节炎的一种含+1价金的络合物。尽管金诺芬治疗类风湿性关节炎有效,但是由于更多新的、疗效更好的抗风湿药物的出现,如今已很少将其用于类风湿性关节炎的临床治疗。即便如此,近年来学者们对金诺芬的研究也不曾停歇。已有研究表明,金诺芬在肿瘤、神经退行性疾病、获得性免疫缺陷综合征、寄生虫病以及细菌感染性疾病中均有一定的潜在疗效^[1-5],据此本文对近年来金诺芬与其他药物联合抗肿瘤的相关研究进展进行了综述。

1 硫氧还蛋白系统与肿瘤

硫氧还蛋白系统是一个还原型烟酰胺腺嘌呤

二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)依赖性的二硫化物还原酶系统,其主要由NADPH、硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)以及硫氧还蛋白氧化还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)组成。Trx系统几乎存在于所有的活细胞中,其中的Trx和TrxR主要有3种亚型:存在于细胞质的Trx1和TrxR1,存在于线粒体的Trx2和TrxR2,以及主要存在于睾丸的Trx3和TrxR3。

以往的研究表明,Trx系统与肿瘤的发生、发展密切相关^[6-7],而此种相关性呈现出双向调节的现象^[8]。Trx系统能够抵御细胞外源性因素引起的氧化应激,从而预防正常的细胞发展成为恶性肿瘤。然而一旦健康细胞开始出现肿瘤表型,因Trx系统

作者简介: 朱佳伟,男,硕士生 Tel: (0571)89991805 E-mail: zhujiawei@zju.edu.cn
(0571)89991001 E-mail: lbwg@zju.edu.cn

*通信作者: 吕卫国,男,博士,教授 Tel:

具有促生长、抗凋亡和支持血管生成等功能,所以高水平的 TrxR/Trx 可能会促进肿瘤的发展和转移。

通常状况下,细胞内的还原型 Trx 可以还原过氧化氢酶,从而使得过氧化氢酶可以将细胞内的 H_2O_2 还原为 H_2O ,起到抗氧化作用。同时其还可以给核糖核酸还原酶提供还原当量,将核糖核酸还原为脱氧核糖核酸,用于 DNA 合成。高浓度的还原型 Trx 还可以促进细胞增殖,激活调控基因表达的转录因子,抑制细胞程序性死亡^[9]。与之相反,增加氧化型 Trx 则会导致细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,从而增加细胞内氧化型蛋白质的比例,引起 DNA 损伤以及细胞凋亡^[10]。

在肿瘤中 Trx 系统的抗氧化功能有利于肿瘤细胞存活,并且与正常细胞相比,肿瘤细胞通常具有较高的 ROS 水平^[11],这也使肿瘤细胞比正常细胞对 ROS 更敏感^[12-13]。以此为基础,包括放疗、化疗在内的许多肿瘤治疗方法都与 ROS 的生成有关。也有研究发现,在肿瘤中 Trx/TrxR 的高表达对抗肿瘤治疗更易产生耐药性^[14],而靶向抑制 Trx/TrxR 也已被证明可以治疗部分肿瘤。因此,肿瘤细胞中 Trx 系统的高表达有助于其对抗氧化应激,同时靶向 Trx/TrxR,从而产生过量 ROS,该肿瘤治疗策略是有效的。

2 金诺芬抗肿瘤机制

虽然金诺芬的抗肿瘤研究已经持续了 40 余年,但>80%的研究是发生在近 10 年内,其抗肿瘤机制尚未明确,但根据现有的研究结果^[15-17]可知其大概机制,见图 1。同时,TrxR(包括细胞质形式的 TrxR1 和线粒体形式的 TrxR2)作为其主要作用靶点仍然被大部分人所接受^[18]。金诺芬通过抑制哺乳动物的 TrxR1 和 TrxR2,从而减少了细胞中 Trx 的还原形式,增加了细胞中 Trx 的氧化形式。同时有研究表明,在肿瘤细胞系中,金诺芬对其杀伤作用与 TrxR 的表达呈负相关^[19]。

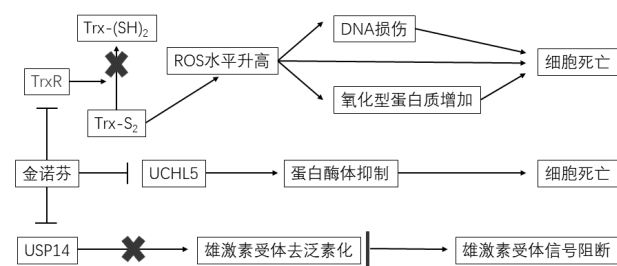


图1 金诺芬抗肿瘤机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of auranofin

在一项对于非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)的体内外研究中发现^[20],具有谷胱甘肽(glutathione, GSH)稳态所需的酶表达受损的癌症以及包括谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)基因在内的 8p 染色体缺失的癌症对 TrxR 抑制剂金诺芬更为敏感。有学者在乳腺癌中发现^[21],与来自同一患者的正常乳腺组织相比,Trx1 和 TrxR1 在乳腺癌细胞中的表达显著增加;同时在 25 个独立队列的 5 910 例患者的分析中,Trx1 和 TrxR1 的高表达在总生存期、无远处转移生存期和无瘤生存期方面均与患者的不良预后相关;并且用金诺芬靶向 Trx 系统可通过抑制肿瘤的侵袭和迁移来改善乳腺癌患者的预后。有研究团队发现^[22],在 p53 突变的卵巢癌细胞中,金诺芬可能以 FOXO3 依赖的方式引发 caspase-3 介导的细胞凋亡。而在肝癌中,有研究者发现肝癌细胞依赖于抗氧化剂来维持肿瘤细胞的氧化还原稳态和生长优势,而通过金诺芬抑制 TrxR1 可导致肝癌细胞内 ROS 的大量积累,从而抑制肝癌生长^[23]。

3 金诺芬与其他药物的联合应用

虽然金诺芬在以往研究中表现出良好的抗肿瘤作用,但也有研究提示高剂量的金诺芬可以造成脂质过氧化及铁死亡,从而导致小鼠肝损致死^[24]。由此可见,金诺芬在肿瘤治疗中单独应用的前景并不乐观,所以越来越多的研究团队将研究重点放在金诺芬的联合用药上。

3.1 金诺芬与其他 TrxR 抑制剂的联用

前文已经提到过 TrxR 在肿瘤的发生发展中所起到的作用,同时有研究表明通过抑制其活性可以引起肿瘤细胞 DNA 损伤和细胞凋亡^[10]。TrxR 的天然抑制剂硒代胱氨酸(selenocystine, SeC)分别在乳腺癌和肺癌中能通过类似的机制,协同增强金诺芬的抗肿瘤活性^[25-26]。即 SeC 能够与金诺芬通过协同抑制 TrxR,引起细胞内 ROS 的积累,从而造成 DNA 损伤以及细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)的失活,最终引起线粒体功能障碍,从而抑制肿瘤细胞生长。

3.2 金诺芬与铂类药物的联用

铂类化疗药物的主要作用机制是与细胞 DNA 产生交联,从而抑制 DNA 的合成,起到肿瘤杀伤作用。一项高通量的药物筛选研究发现^[27],金诺芬可以增强顺铂对化疗耐药的小细胞肺癌(small

cell lung cancer, SCLC)细胞的敏感性,研究者通过JC-1染色证明过量的ROS引起线粒体膜电位改变,从而导致线粒体功能紊乱,其联合的机制主要是通过产生过量的ROS,从而导致线粒体功能障碍,进而造成DNA损伤而起到杀伤肿瘤细胞的作用。同时该研究还在小鼠模型上进行了相应的体内试验,两者联合应用亦能显著抑制肿瘤生长,为进一步临床研究提供了合理的依据。

3.3 金诺芬与GSR抑制剂的联用

GSR可以将GSH的氧化型还原成还原型。对于癌症,GSH在其发展过程中起着双重作用。一方面,它在致癌物质的清除和解毒中起着重要作用;另一方面,肿瘤细胞中较高的谷胱甘肽水平能够通过对几种化疗药物产生耐药性来保护骨髓瘤、乳腺癌、结肠癌、喉癌和肺癌中的细胞^[28-29]。有研究发现^[30],在亚毒性浓度下,金诺芬和GSR抑制剂丁硫氨酸亚砷胺(buthionine sulfoximine,BSO)的联合能促进肝癌细胞脂质过氧化,而这结果提示了细胞铁死亡的发生;该研究还发现联合处理后细胞内核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2,Nrf2)和血红素氧合酶1(Heme Oxygenase-1,HO-1)的积累,表明联合用药对铁死亡的非典型通路也有额外的影响。金诺芬与BSO联合应用也从侧面证实了GSR的低表达可以增强金诺芬疗效。分析TCGA数据库中相关数据发现,胶质母细胞瘤和嗜铬细胞瘤中GSR基因的表达相对于其他肿瘤更低,或许今后可以在此类癌症中进行更多相关的研究。与此同时还有另一项研究发现^[31],非毒性浓度的金诺芬与BSO的联合可以增强卡铂对肺癌细胞的杀伤作用,同时抑制小鼠移植瘤的生长。

3.4 金诺芬与P21蛋白激活激酶1(P21-activated kinase 1,PAK1)抑制剂的联用

PAK1可以调控细胞的增殖和生存信号转导通路,如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)、蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)、Wnt1/ β -catenin、雌激素受体 α (estrogen receptor α ,ER α)、B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(Bcl-xL/Bcl-2 associated death promoter,BAD)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)等^[32]。PAK1可被来自细胞外的信号活化,并在肿瘤的发生发展中起重要作用。有研究表明^[33],在多种表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,

EGFR)突变的NSCLC中,IPA-3是一种选择性的,ATP非竞争的PAK1抑制剂,与金诺芬联合应用可以明显抑制EGFR、CUB结构域蛋白1(CUB domain-containing protein 1,CDCP1)、AXL受体酪氨酸激酶及其下游效应通路相关蛋白(包括ERK、AKT)、信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)、sarcoma基因的表达;与此同时,这2种药物的联合可以有效抑制肿瘤细胞中Yes相关蛋白1(Yes-associated protein 1,YAP1)和间质表皮转化因子(mesenchymal to epithelial transition factor,MET)的表达。在EGFR高表达的NSCLC细胞系中,金诺芬与IPA-3的联合加强了药物对PAK1和蛋白激酶C α 的靶向调控作用,进而抑制肿瘤细胞的增殖。那么,对于其他的EGFR高表达的癌种,此种治疗策略是否有效也值得研究者继续探究。

3.5 金诺芬与免疫抑制剂的联用

程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1,PD-L1)通过在肿瘤细胞表面表达,并与细胞毒性T细胞表面的程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)结合,从而抑制T细胞功能,使得肿瘤细胞能够逃避宿主的免疫监视而存活下来^[34]。同时PD-L1在许多癌症中过度表达,包括乳腺癌、结肠癌、肾癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌等,并且与肿瘤侵袭性、化疗耐药和不良临床结果相关^[35-36]。有研究发现^[37],金诺芬可增加体内CD8⁺ T细胞的肿瘤浸润,并以ERK1/2-MYC依赖的途径上调免疫检查点PD-L1的表达,从而联合抗PD-L1抗体协同抑制小鼠体内三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)瘤体的生长。这为TNBC的临床研究提供了一种新的治疗策略。

还有团队通过高通量筛选,从FDA批准的2286个药物中识别出金诺芬对骨肉瘤细胞有生长抑制作用^[38]。而后该团队通过药物联合筛选出免疫抑制剂雷帕霉素与金诺芬具有协同抗肿瘤性及促凋亡作用,并在异种移植瘤中得到证实。而该联合策略在卵巢浆液性肿瘤和复发性卵巢癌中已进入II期临床研究(NCT03456700)。

3.6 金诺芬与环氧合酶-2(cyclooxygenase 2,COX-2)抑制剂的联用

COX-2在多种类型的癌症中表达,主要通过产生过量的前列腺素(prostaglandin,PG)在癌症的发生、发展以及肿瘤耐药性产生中发挥作用^[39]。

有研究通过高通量筛选,从 1 280 个 FDA 批准的临床化合物中筛选出 COX-2 抑制剂塞来昔布,发现塞来昔布能持续增强金诺芬的抗肿瘤活性,其机制主要为塞来昔布诱导肿瘤细胞内 ROS 积累,进而导致 Trx、己糖激酶(hexokinase, HK)和线粒体编码细胞色素 C 氧化酶 2(mitochondrially encoded cytochrome C oxidase II, MTCO2)氧化,而金诺芬抑制 TrxR,使得 Trx 保持氧化状态,从而不能减少氧化状态的 HK 和 MTCO2,造成糖酵解以及线粒体呼吸的抑制和 ATP 消耗,最终导致肿瘤细胞死亡^[40];同时该研究通过小鼠实验证明,此种联合策略在体内也有良好的安全性以及抗肿瘤作用。

3.7 金诺芬与维生素 C 的联用

维生素 C 是已知的一种人体所必需的抗氧化剂,在人体中有众多的功能,而缺乏维生素 C 也会引发多种疾病^[41]。同时高剂量的维生素 C 在多种癌症中可以表现出良好的抗肿瘤活性^[42]。有研究团队发现^[43],金诺芬与高剂量维生素 C 的药物组合在 TNBC 中通过增强过氧化氢介导的细胞毒性产生协同作用;同时还发现乳腺癌中前列腺素还原酶 1(prostaglandin reductase 1, PTGR1)的表达水平与对金诺芬和维生素 C 组合的敏感性成正相关;并在动物模型中就药物组合的有效性和安全性进行了充分验证,为日后临床试验打下基础。同时从 TCGA 数据库中分析可以得到,在各类肿瘤中肝细胞癌中 PTGR1 的表达相对其他癌种更高,这是否意味着此种联合也可用于肝癌的治疗,当然这也需要后续实验来证实。

4 总结与展望

随着新药的研发成本不断增加,如今越来越多的研究致力于双药甚至是三药之间的联合,药物的联合旨在以更小的不良反应得到更好的疗效。而很多即将或已经被临床应用淘汰的“老药”,随着技术的进步以及研究的深入,在新的领域内被再度应用。金诺芬的抗肿瘤作用已经在多种肿瘤中被证实,但由于其作为单一药物的抗肿瘤活性相对较弱、不良反应较大,其在癌症治疗中的临床应用一直受到阻碍。而金诺芬与多种药物联用在体内外试验中表现出显著的协同抗肿瘤作用,同时不同靶点的药物可以同时作用于疾病的多种发病机制以及多个病理环节而产生协同作用。与此同时,药物联合策略可以减少单药的用

药量,在排除药物间相互作用的影响后,可以有效降低患者发生不良反应的概率。金诺芬作为一个在临床上应用多年的药物,药物成本相对较低,研究金诺芬与其他相关靶点药物的联合应用具有潜在的临床应用前景。

REFERENCES

- [1] ONODERA T, MOMOSE I, KAWADA M. Potential anticancer activity of auranofin[J]. *Chem Pharm Bull*, 2019, 67(3): 186-191.
- [2] YUMNAMCHA T, DEVI T S, SINGH L P. Auranofin mediates mitochondrial dysregulation and inflammatory cell death in human retinal pigment epithelial cells: implications of retinal neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2019 (13): 1065. Doi: 10.3389/fnins.
- [3] MADEIRA J M, RENSCHLER C J, MUELLER B, et al. Novel protective properties of auranofin: inhibition of human astrocyte cytotoxic secretions and direct neuroprotection[J]. *Life Sci*, 2013, 92(22): 1072-1080.
- [4] TEJMAN-YARDEN N, MIYAMOTO Y, LEITSCH D, et al. A reprofiled drug, auranofin, is effective against metronidazole-resistant *Giardia lamblia*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(5): 2029-2035.
- [5] LEWIS M G, DAFONSECA S, CHOMONT N, et al. Gold drug auranofin restricts the viral reservoir in the monkey AIDS model and induces containment of viral load following ART suspension[J]. *AIDS*, 2011, 25(11): 1347-1356.
- [6] BENHAR M, SHYTAJ I L, STAMLER J S, et al. Dual targeting of the thioredoxin and glutathione systems in cancer and HIV[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1630-1639.
- [7] ZHANG J, LI X, HAN X, et al. Targeting the thioredoxin system for cancer therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(9): 794-808.
- [8] ZUO Z G, ZHANG P L, LIN F Y, et al. Interplay between Trx-1 and S100P promotes colorectal cancer cell epithelial-mesenchymal transition by up-regulating S100A4 through AKT activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2430-2441.
- [9] DAGNELL M, CHENG Q, ARNER E S J. Qualitative differences in protection of PTP1B activity by the reductive Trx1 or TRP14 enzyme systems upon oxidative challenges with polysulfides or H₂O₂ together with bicarbonate[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1): 111. Doi.org/10.3390/antiox10010111.
- [10] TONISSEN K F, TRAPANI G D. Thioredoxin system inhibitors as mediators of apoptosis for cancer therapy[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(1): 87-103.
- [11] CAIRNS R A, HARRIS I S, MAK T W. Regulation of cancer cell metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 85-95.
- [12] SABHARWAL S S, SCHUMACKER P T. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 709-721.
- [13] RAJ L, IDE T, GURKAR A U, et al. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 231-234.

- [14] LIU X X, ZHANG Y Y, LU W H, et al. Mitochondrial TXNRD3 confers drug resistance via redox-mediated mechanism and is a potential therapeutic target *in vivo*[J]. Redox Biol, 2020(36): 101652. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101652.
- [15] PICKERING I J, CHENG Q, RENGIFO E M, et al. Direct observation of methylmercury and auranofin binding to selenocysteine in thioredoxin reductase[J]. Inorg Chem, 2020, 59(5): 2711-2718.
- [16] LIU N N, GUO Z Q, XIA X H, et al. Auranofin lethality to prostate cancer includes inhibition of proteasomal deubiquitinases and disrupted androgen receptor signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2019(846): 1-11.
- [17] KRISHNAMURTHY D, KARVER M R, FIORILLO E, et al. Gold(I)-mediated inhibition of protein tyrosine phosphatases: a detailed in vitro and cellular study[J]. J Med Chem, 2008, 51(15): 4790-4795.
- [18] ZHANG X N, SELVARAJU K, SAEI A A, et al. Repurposing of auranofin: Thioredoxin reductase remains a primary target of the drug[J]. Biochimie, 2019(162): 46-54.
- [19] LI H Y, HU J, WU S H, et al. Auranofin-mediated inhibition of PI3K/AKT/mTOR axis and anticancer activity in non-small cell lung cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 3548-3558.
- [20] YAN X, ZHANG X S, WANG L, et al. Inhibition of thioredoxin/thioredoxin reductase induces synthetic lethality in lung cancers with compromised glutathione homeostasis[J]. Cancer Res, 2019, 79(1): 125-132.
- [21] BHATIA M, MCGRATH K L, TRAPANI G D, et al. The thioredoxin system in breast cancer cell invasion and migration[J]. Redox Biol, 2016(8): 68-78.
- [22] PARK S H, LEE J H, BEREK J S, et al. Auranofin displays anticancer activity against ovarian cancer cells through FOXO3 activation independent of p53[J]. Int J Oncol, 2014, 45(4): 1691-1698.
- [23] LEE D, XU I M, CHIU D K, et al. Induction of oxidative stress through inhibition of thioredoxin reductase 1 is an effective therapeutic approach for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2019, 69(4): 1768-1786.
- [24] YANG L, WANG H, YANG X, et al. Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis via distinct mechanisms[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 138. Doi: 10.1038/s41392-020-00253-0.
- [25] LIU C R, LIU Z, LI M, et al. Enhancement of auranofin-induced apoptosis in MCF-7 human breast cells by selenocystine, a synergistic inhibitor of thioredoxin reductase[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53945. Doi: 10.1371/journal.pone.0053945.
- [26] FAN C, ZHENG W, FU X, et al. Enhancement of auranofin-induced lung cancer cell apoptosis by selenocystine, a natural inhibitor of TrxR1 *in vitro* and *in vivo*[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(4): e1191. Doi: 10.1038/cddis.2014.132.
- [27] LIU X L, WANG W, YIN Y P, et al. A high-throughput drug screen identifies auranofin as a potential sensitizer of cisplatin in small cell lung cancer[J]. Invest New Drugs, 2019, 37(6): 1166-1176.
- [28] WU G, FANG Y Z, YANG S, et al. Glutathione metabolism and its implications for health[J]. J Nutr, 2004, 134(3): 489-492.
- [29] LU S C. Regulation of glutathione synthesis[J]. Mol Aspects Med, 2009, 30(1/2): 42-59.
- [30] LIPPMANN J, PETRI K, FULDA S, et al. Redox modulation and induction of ferroptosis as a new therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma[J]. Transl Oncol, 2020, 13(8): 100785. Doi: 10.1016/j.tranon.2020.100785.
- [31] FATH M A, AHMAD I M, SMITH C J, et al. Enhancement of carboplatin-mediated lung cancer cell killing by simultaneous disruption of glutathione and thioredoxin metabolism[J]. Clinical Cancer Research, 2011, 17(19): 6206-6217.
- [32] RADU M, SEMENOVA G, KOSOFF R, et al. PAK signalling during the development and progression of cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(1): 13-25.
- [33] ITO M, CODONY-SERVAT C, KARACHALIOU N, et al. Targeting PKC α -PAK1 in EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(5): 667-673.
- [34] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(4): 195-207.
- [35] PATEL S P, KURZROCK R. PD-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(4): 847-56.
- [36] THOMPSON R H, GILLET M D, CHEVILLE J C, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(49): 17174-17179.
- [37] PARRALES A, LEE A C, SINHA D, et al. Therapeutic cooperation between auranofin, a thioredoxin reductase inhibitor and anti-PD-L1 antibody for treatment of triple-negative breast cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 146(1): 123-136.
- [38] PARRALES A, MCDONALD P, OTTOMEYER M, et al. Comparative oncology approach to drug repurposing in osteosarcoma[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194224. Doi: 10.1371/journal.pone.0194224.
- [39] HASHEMI GORADEL N, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [40] HAN Y, CHEN P, ZHANG Y Y, et al. Synergy between auranofin and celecoxib against colon cancer *in vitro* and *in vivo* through a novel redox-mediated mechanism[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(7): 931. Doi: 10.3390/cancers11070931.
- [41] CIMMINO L, NEEL B G, AIFANTIS I. Vitamin C in stem cell reprogramming and cancer[J]. Trends Cell Biol, 2018, 28(9): 698-708.
- [42] NGO B, VAN RIPER J M, CANTLEY L C, et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(5): 271-282.
- [43] HATEM E, AZZI S, BANNA N E, et al. Auranofin/Vitamin C: a novel drug combination targeting triple-negative breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(6): 597-608.

收稿日期: 2021-03-17
(本文责编: 蔡珊珊)