

• 临床研究 •

## 结肠癌中 ALOX12 表达与临床病理特征及预后的关系分析

付志强<sup>1</sup>, 高启行<sup>1</sup>, 郭文文<sup>2</sup>, 何震宇<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第二附属医院普外科, <sup>2</sup>病理科, 江苏 南京 210011

**[摘要]** 目的: 探讨花生四烯酸 12-脂氧合酶(arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12)在结肠癌患者癌组织中的表达及意义。方法: 回顾性收集 257 例结肠癌患者肿瘤及瘤旁组织, 免疫组化法检测 ALOX12 的表达, 比较肿瘤及瘤旁组织内表达差异并分析其表达与患者临床病理特征的相关性。随访并探讨 ALOX12 表达与患者 5 年总生存率的关系, 并采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。运用单因素及多因素 Cox 回归综合分析影响结肠癌患者 5 年总生存率的因素。结果: 与瘤旁组织相比, ALOX12 在肿瘤中阳性表达率更高(63.8% vs. 33.1%), 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。ALOX12 表达与患者年龄、性别、肿瘤部位均无明显相关性( $P > 0.05$ ), 而与 TNM 分期、淋巴结转移有显著相关性( $P < 0.05$ )。ALOX12 高表达患者的 5 年总生存率明显低于低表达患者( $P < 0.001$ )。此外, 单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示年龄、TNM 分期、淋巴结转移、ALOX12 表达是影响患者 5 年总生存率的独立影响因素( $P < 0.05$ )。结论: ALOX12 高表达与结肠癌 TNM 分期、淋巴结转移相关, 可作为预测患者病情及预后的潜在指标。

**[关键词]** 结肠癌; 花生四烯酸 12-脂氧合酶; 铁死亡; 临床病理特征; 预后

**[中图分类号]** R735.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2024)05-643-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240134

## Analysis on the relationship of ALOX12 expression with clinicopathological features and prognosis in colon cancer

FU Zhiqiang<sup>1</sup>, GAO Qihang<sup>1</sup>, GUO Wenwen<sup>2</sup>, HE Zhenyu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression and significance of arachidonate 12-lipoxygenase (ALOX12) in cancer tissues of colon cancer patients. **Methods:** Tumor and peritumoral tissues of 257 colon cancer patients were retrospectively collected, and the expression of ALOX12 was detected by immunohistochemistry (IHC) to compare the differences in expression within the tumor and peritumoral tissues, and the relationship between ALOX12 expression and clinicopathological features of colon cancer was analyzed. The 5-year overall survival (OS) of the patients was analyzed using Kaplan-Meier curves, and the factors affecting the 5-year OS of the patients were investigated by univariate and multivariate Cox regression analyses. **Results:** ALOX12 was more positively expressed in tumors compared to peritumoral tissues (63.8% vs. 33.1%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). The expression of ALOX12 was not significantly correlated with the patient's age, gender, and tumor site ( $P > 0.05$ ), but was strongly correlated with TNM staging and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). Five-year OS of patients with high expression of ALOX12 was markedly lower than those patients with low expression of ALOX12 ( $P < 0.001$ ). Single variable and multivariate Cox analyses indicated that age, TNM staging, lymph node metastasis, and ALOX12 expression were independent factors influencing the 5-year OS rate ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** High expression of ALOX12 is associated with TNM staging and lymph node metastasis of colon cancer, which can serve as a biomarker to predict the patient's condition and prognosis.

**[Key words]** colon cancer; arachidonate 12-lipoxygenase; ferroptosis; clinicopathological feature; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(05): 643-648]

**[基金项目]** 江苏省卫生健康委医学科科研项目(K2023019)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hezhenyu1968@163.com

结肠癌是目前全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一。根据2022年癌症统计数据,结肠癌已成为导致癌症死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。近年来我国在外科手术、免疫治疗和放化疗等肿瘤综合治疗方面取得了显著进展,然而有研究显示美国结肠癌的发病率和死亡率有呈逐年下降的趋势,中国结肠癌的发病率和死亡率却在持续上升<sup>[2]</sup>。原因在于结肠癌发病机制复杂,起病隐匿且易发生转移,导致患者的预后较差。铁死亡是一种铁依赖性调控细胞死亡形式,参与多种病理过程,如肿瘤、缺血再灌注损伤和神经系统疾病,其特点是铁依赖性脂质过氧化,并受谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)调节<sup>[3-4]</sup>。花生四烯酸12-脂氧合酶(arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12)是脂氧合酶家族中具有重要地位的成员之一,通过代谢花生四烯酸产生具有生物活性的类花生酸,在血管生成、炎症反应、动脉硬化、再灌注损伤、肿瘤增殖等方面发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。ALOX12是介导脂质过氧化的核心酶,并且与GPX4显著相关,是介导细胞铁死亡的关键基因<sup>[6]</sup>。有研究显示,ALOX12能抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的铁死亡,并消除p53介导的肿瘤抑制,从而促进肿瘤的进展<sup>[7]</sup>。有报道,在胃癌中ALOX12过表达增强了胃癌细胞的迁移和侵袭能力,可能是通过增加Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的主要下游靶点TCF1、Cyclin D1和c-Myc的水平来促进肿瘤细胞的上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[8]</sup>。然而ALOX12在结肠癌中的研究较少,且ALOX12与结肠癌的关系及相互作用机制尚不明确,本研究旨在探讨ALOX12在结肠癌患者临床标本的表达,并分析与临床病理资料和生存预后的关系,期望为早期发现和治疗结肠癌提供新的视角。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究纳入了2016年6月—2019年10月在南京医科大学第二附属医院接受诊治的257例结肠癌患者。收集患者临床信息包括年龄、性别、肿瘤原发部位、病理分期及淋巴结转移等。257例患者中,男161例,女96例;年龄25~95岁,中位年龄64岁, $\leq 64$ 岁132例, $> 64$ 岁125例;肿瘤位于右半结肠95例,左半结肠162例;病理分期I+II期85例,III+IV期172例;有淋巴结转移165例,无淋巴结转移92例。纳入标准:首次就诊手术患者并保留手术切除肿瘤

组织;经病理医师确诊为结肠癌;肿瘤标本符合免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色;术前未进行抗肿瘤治疗,包括手术、放化疗、免疫治疗等综合治疗。研究中所有肿瘤标本均按照医学伦理规范取得患者同意获取、使用。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(编号:2023-KY-217-01),并取得患者知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 IHC 染色

对257例结肠癌患者的肿瘤及瘤旁组织石蜡样本切片进行IHC染色。使用二甲苯进行切片脱蜡,过氧化氢封闭内源性过氧化物酶;于高温高压EDTA抗原修复液中煮沸2 min,使用PBS缓冲液洗涤3次后擦干。ALOX12抗体(1:200)4℃孵育12 h。室温平衡30 min, PBS洗涤3次后加入HRP标记通用二抗,室温下孵育40 min, DAB显色试剂盒显色及苏木素复染,中性树脂封片,显微镜下观察评估目的蛋白表达情况并收集图像。本实验所用ALOX12抗体、MGMT抗体、EGFR抗体、Her-2抗体、Ki-67抗体、MSH2抗体、MSH6抗体、PMS2抗体、MLH1抗体、VEGF抗体、VEGFR2抗体等均购自福州迈新生物技术开发有限公司。EDTA抗原修复液、DAB显色试剂盒、PBS缓冲液均购自北京中杉金桥有限公司。

ALOX12阳性染色定位于胞浆。染色强度评分标准为:无染色,0分;染色较弱(浅黄色),1分;染色较深(深黄色),2分;染色强(棕黄色),3分。对于阳性细胞百分比的评分标准为: $< 10\%$ 计1分; $\geq 10\%$ 且 $< 50\%$ 计2分; $\geq 50\%$ 且 $< 75\%$ 计3分; $\geq 75\%$ 计4分。总评分为染色强度评分 $\times$ 阳性细胞的百分比评分(0~12分),0分为阴性(0),1~4分为弱阳性(+),5~8分为阳性(++),9~12分为强阳性(+++)<sup>[9]</sup>。将0/+定义为ALOX12低表达,++/+++定义为ALOX12高表达(图1)。

#### 1.2.2 随访及评价

通过查阅患者的病历资料、门诊复查或电话等方式随访,随访截止日期为2023年6月,随访时间6~60个月,其中死亡165例,存活79例,失访13例。随访过程用于研究分析患者的5年总生存期(overall survival, OS)变化,OS定义为患者接受手术治疗开始直至患者死亡或随访结束时间。

### 1.3 统计学方法

本研究数据均使用SPSS27.0软件包进行分析,并使用GraphPad Prism绘制统计图表。计数资料以频数和百分比表示,数据分析采用卡方检验或Fisher

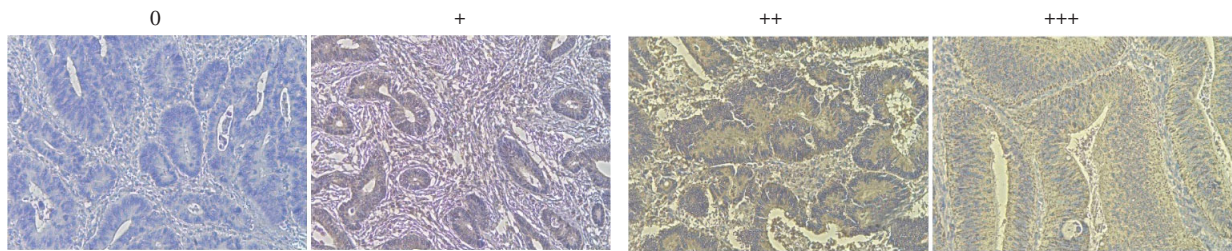


图1 结肠癌中 ALOX12 表达(IHC, × 200)

Figure 1 Expression of ALOX12 in colon cancer(IHC, × 200)

确切概率法检验。利用 Kaplan-Meier 曲线和 Log-rank 检验分析 OS。采用单因素、多因素 Cox 回归模型分析预后影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ALOX12 表达情况

肿瘤标本内 ALOX12 阳性表达率为 63.8% (164/257), 而癌旁组织为 33.1% (85/257), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=48.615, P < 0.05$ )。

### 2.2 ALOX12 表达与结肠癌临床病理特征的关系

IHC 结果显示, 257 例结肠癌患者的肿瘤标本中, ALOX12 高表达 164 例, 低表达 93 例。根据 257 例结肠癌患者的临床病理信息进行比较分析, 结果显示: ALOX12 表达与淋巴结转移、TNM 分期密切相关 ( $P < 0.05$ ); 而与性别、年龄、肿瘤部位及其他肿瘤标志物如 MGMT、EGFR、Her-2、Ki-67、MSH2、MSH6、PMS2、MLH1、VEGF、VEGFR2 等表达均无明显相关性 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表1 结肠癌中 ALOX12 表达与临床病理特征的关系

Table 1 Relationship of the expression of ALOX12 with colon cancer clinicopathological feather

Feather	ALOX12 expression		$\chi^2$	P
	High(n=164)	Low(n=93)		
Age			1.532	0.216
≤64 years	89(54.3)	43(46.2)		
> 64 years	75(45.7)	50(53.8)		
Sex			0.540	0.462
Male	100(61.0)	61(65.6)		
Female	64(39.0)	32(34.4)		
Tumor site			2.091	0.148
Left	98(59.8)	64(68.8)		
Right	66(40.2)	29(31.2)		
Lymph node metastasis			5.560	0.018
No	50(30.5)	42(45.2)		

Feather	ALOX12 expression		$\chi^2$	P
	High(n=164)	Low(n=93)		
Yes	114(69.5)	51(54.8)		
TNM stage			9.620	0.002
I + II	43(26.2)	42(45.2)		
III + IV	121(73.8)	51(54.8)		
MGMT <sup>a</sup>			1.540	0.215
+	98(88.3)	58(81.7)		
-	13(11.7)	13(18.3)		
EGFR <sup>a</sup>			0.074	0.786
+	71(64.0)	44(62.0)		
-	40(36.0)	27(38.0)		
Her-2 <sup>a</sup>			0.197	0.657
+	20(18.2)	15(20.8)		
-	90(81.8)	57(79.2)		
Ki-67 <sup>a</sup>			0.020	0.887
≤50	15(13.2)	10(13.9)		
> 50	99(86.8)	62(86.1)		
MSH2 <sup>a</sup>			-	0.249
+	104(94.5)	70(98.6)		
-	6(5.5)	1(1.4)		
MSH6 <sup>a</sup>			-	0.486
+	102(93.6)	69(97.2)		
-	7(6.4)	2(2.8)		
PMS2 <sup>a</sup>			-	0.484
+	104(94.5)	69(97.2)		
-	6(5.5)	2(2.8)		
MLH1 <sup>a</sup>			-	1.000
+	106(96.4)	68(95.8)		
-	4(3.6)	3(4.2)		
VEGF <sup>a</sup>			-	0.214
+	107(98.2)	67(94.4)		
-	2(1.8)	4(5.6)		
VEGFR2 <sup>a</sup>			0.020	0.888
+	77(70.0)	49(69.0)		
-	33(30.0)	22(31.0)		

Pathological staging was performed by pathologists according to AJCC-8. a: The data were missing, and the actual data can be used for statistical analysis.

### 2.3 ALOX12表达与患者预后生存分析

随访6~60个月,257例患者总体5年生存率为32.38%。结果表明,与低表达组相比,ALOX12高表达的结肠癌患者5年OS显著减少,差异有统计学意义(HR=1.912,95%CI:1.405~2.601, $P < 0.001$ ,图2)。

### 2.4 结肠癌患者预后影响因素分析

通过单因素Cox回归分析,本研究发现患者年龄(HR=3.604,95%CI:2.601~4.993)、淋巴结转移(HR=6.274,95%CI:3.991~9.864)、TNM分期(HR=9.576,95%CI:5.613~16.337)、ALOX12表达(HR=1.920,95%CI:1.368~2.695)、Her-2表达(HR=1.716,95%CI:1.012~2.911)是影响患者5年OS的危险因素( $P < 0.05$ ,表2)。多因素Cox回归分析结果显示,年龄(HR=5.249,95%CI:3.336~8.259)、淋巴结转移(HR=5.678,95%CI:1.748~18.447)、TNM分期(HR=

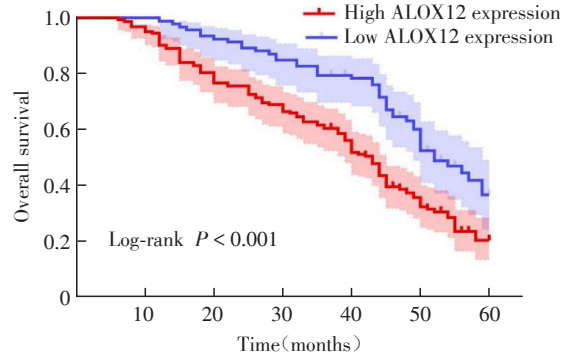


图2 ALOX12表达与总生存率的关系

Figure 2 Relationship of ALOX12 expression with overall survival

69.690,95%CI:18.191~266.989)、ALOX12表达(HR=1.768,95%CI:1.168~2.678)是影响患者5年OS的独立危险因素( $P < 0.05$ ,表3)。

表2 结肠癌患者预后的单因素Cox回归分析

Table 2 Univariate Cox regression analysis of prognosis in colon cancer

Index	B	SE	Wald	P	HR(95%CI)
Age	1.282	0.166	59.405	< 0.001	3.604(2.601-4.993)
Sex	-0.081	0.163	0.251	0.616	0.922(0.670-1.268)
Tumor site	0.036	0.162	0.048	0.827	1.036(0.754-1.424)
Lymph node metastasis	1.836	0.231	63.283	< 0.001	6.274(3.991-9.864)
TNM stage	2.259	0.273	68.726	< 0.001	9.576(5.613-16.337)
ALOX12 expression	0.652	0.173	14.217	< 0.001	1.920(1.368-2.695)
MGMT expression	0.165	0.263	0.396	0.529	1.180(0.705-1.793)
EGFR expression	-0.188	0.194	0.941	0.332	0.828(0.566-1.212)
Her-2 expression	0.540	0.270	4.014	0.045	1.716(1.012-2.911)
Ki-67 expression	0.295	0.285	1.077	0.299	1.344(0.769-2.348)
MSH2 expression	-0.363	0.585	0.385	0.535	0.696(0.221-2.191)
MSH6 expression	-0.700	0.585	1.431	0.232	0.497(0.158-1.563)
PMS2 expression	-0.672	0.585	1.321	0.250	0.510(0.162-1.607)
MLH1 expression	-0.459	0.510	0.493	0.368	0.632(0.233-1.717)
VEGF expression	-0.645	0.586	1.214	0.271	0.524(0.166-1.653)
VEGFR2 expression	-0.293	0.209	1.975	0.160	0.746(0.495-1.123)

B: the unstandardized beta; SE: the standard error. HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

### 3 讨论

结肠癌是一种多因素引起的恶性疾病<sup>[10]</sup>。临床病理特征如肿瘤的大小、侵袭性、TNM分期、转移、淋巴和血管侵犯等都可以作为预测结肠癌预后的重要依据<sup>[11]</sup>。淋巴结转移是结肠癌最常见的转移途径,肿瘤细胞的局部及远处转移往往导致结肠癌患者治疗失败甚至死亡。虽然已经发现了多种与结肠癌淋巴结转移相关的基因,但关于这些基因

的具体作用机制及其在疾病进程中的确切功能,目前仍然缺乏深入和系统性的研究,也未能转化为实际的临床应用。因此,寻找与癌症淋巴结转移相关的生物标志物对于癌症的早期发现以及对治疗反应和预后的预测有重要意义。

铁死亡与癌症的发生、发展和治疗密切相关,脂质过氧化是其重要的一环<sup>[12]</sup>。ALOX12作为脂质氧化的核心酶,是铁死亡的关键基因,可能在肿瘤进展中发挥着重要作用。许多研究发现ALOX12在

表3 结肠癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

Table 3 Multivariate Cox analysis of prognosis in colon cancer

Index	B	SE	Wald	P	HR(95%CI)
Age	1.658	0.231	51.421	< 0.001	5.249(3.336-8.259)
Sex	-0.050	0.221	0.052	0.820	0.951(0.617-1.466)
Tumor site	0.051	0.228	0.049	0.824	1.052(0.672-1.646)
Lymph node metastasis	1.737	0.601	8.344	0.004	5.678(1.748-18.447)
TNM stage	4.244	0.685	38.354	< 0.001	69.690(18.191-266.989)
ALOX12 expressions	0.570	0.212	7.243	0.007	1.768(1.168-2.678)
MGMT expressions	0.206	0.326	0.399	0.527	1.229(0.649-2.327)
EGFR expressions	-0.135	0.247	0.300	0.584	0.873(0.538-1.418)
Her-2 expressions	-0.107	0.296	0.129	0.719	0.899(0.503-1.607)
Ki-67 expressions	0.393	0.331	1.408	0.235	1.482(0.774-2.837)
MSH2 expressions	6.991	180.687	0.001	0.969	1 086.679(0.000-6.872×10 <sup>156</sup> )
MSH6 expressions	-8.011	180.686	0.002	0.965	0.000(0.000-2.094×10 <sup>150</sup> )
PMS2 expressions	-1.223	1.270	0.928	0.335	0.294(0.024-3.545)
MLH1 expressions	0.745	1.061	0.493	0.483	2.106(0.263-16.848)
VEGF expressions	-0.312	0.605	0.267	0.606	0.732(0.224-2.395)
VEGFR2 expressions	0.000	0.243	0.000	0.999	1.000(0.621-1.608)

肿瘤中异常表达,且与卵巢癌、胰腺癌、食管鳞状细胞癌及其他肿瘤的不良预后显著相关<sup>[13-16]</sup>。这表明 ALOX12 在肿瘤微环境中参与肿瘤细胞的生长和发展,导致不良预后,可能是多种癌症的潜在标志物。本研究单因素及多因素分析结果均证实, ALOX12 高表达是影响结肠癌患者 5 年 OS 的独立危险因素。Shao 等<sup>[6]</sup>发现了 ALOX12 在结肠癌中高度表达,这与本研究 ALOX12 在肿瘤组织阳性表达率高于瘤旁组织结果相一致。在此基础上本研究还发现, ALOX12 高表达与淋巴结转移、TNM 分期及预后密切相关,更重要的是, ALOX12 高表达患者的 5 年生存率明显低于低表达者。

目前, ALOX12 的作用已经得到很多研究者的重视。Weng 等<sup>[17]</sup>的研究证实 ALOX12 能促进结肠癌细胞的增殖、侵袭和转移,同时发现 ALOX12 的高表达预示着更高的肿瘤免疫浸润水平和更好的免疫治疗反应。本研究结果同样证实了 ALOX12 表达与淋巴结转移、TNM 分期密切相关( $P < 0.05$ )。淋巴结转移与 TNM 分期往往决定着结肠癌患者的预后, ALOX12 的高表达意味着更高的淋巴结转移率和更晚的分期,提示预后不良。但令人惊讶的是,在 Weng 等<sup>[17]</sup>的研究中, ALOX12 的高表达有着更好的免疫治疗反应,这意味着 ALOX12 可以作为肿瘤免疫治疗的靶点发挥独特的作用。另外, Shen 等<sup>[18]</sup>通过促进 ALOX12 mRNA 的 N6-甲基腺苷修饰成功诱导肾癌干细胞中的铁死亡,从而达到治疗肾

癌的效果。然而,在结肠癌中 ALOX12 是否同样可以通过诱导肿瘤细胞发生铁死亡达到治疗目的还需进一步研究。Sarsour 等<sup>[19]</sup>发现, ALOX12 及其代谢产物能促进衰老的成纤维细胞刺激胰腺导管腺癌细胞的增殖并增强其放射耐受性,可作为阻止肿瘤进展和改善治疗效果的潜在靶点。Chen 等<sup>[20]</sup>研究发现,通过抑制 ALOX12 表达可以减少肺癌 EMT,抑制肿瘤的生长、迁移和存活,并提高肿瘤细胞对化疗的敏感性。这些研究均提示 ALOX12 是一种很有应用前景的生物标志物,可以作为治疗肿瘤的潜在靶点,未来其具体作用机制值得更深入的探索。

综上所述,本研究结果表明 ALOX12 表达与结肠癌病理分期、淋巴结转移和生存期密切相关,提示高水平的 ALOX12 表达可能是评估结肠癌患者预后的重要指标。但本研究并未探索具体作用机制,实验结论仍需要进行多中心、大样本的随机对照研究验证,为进一步探索结肠癌筛查、临床治疗提供理论依据。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30
- [2] 王露尧,张鹭鹭. 中国结直肠癌发病和死亡情况及防控策略[J]. 解放军医院管理杂志, 2021, 28(12): 1195-1197
- [3] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the

- nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3):486-541
- [4] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226
- [5] ZHENG Z, LI Y, JIN G, et al. The biological role of arachidonic acid 12-lipoxygenase(ALOX12) in various human diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110354
- [6] SHAO Y, JIA H, HUANG L, et al. An original ferroptosis-related gene signature effectively predicts the prognosis and clinical status for colorectal cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 711776
- [7] CHU B, KON N, CHEN D, et al. ALOX12 is required for p53 - mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579-591
- [8] YANG X H, ZHUANG M K, XIE W H, et al. 12-Lipoxygenase promotes epithelial - mesenchymal transition via the Wnt/ $\beta$  - catenin signaling pathway in gastric cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 5551-5561
- [9] FEDCHENKO N, REIFENRATH J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review [J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9(1): 221
- [10] CHUANG J P, TSAI H L, CHEN P J, et al. Comprehensive review of biomarkers for the treatment of locally advanced colon cancer[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 20
- [11] BENSON A B, VENOOK A P, CEDERQUIST L, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 370-398
- [12] 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: 14
- [13] CHENG Z, CHEN Y H, HUANG H C. Identification and validation of a novel prognostic signature based on ferroptosis-related genes in ovarian cancer[J]. *Vaccines*, 2023, 11(2): 20
- [14] YANG J H, WEI X H, HU F, et al. Development and validation of a novel 3-gene prognostic model for pancreatic adenocarcinoma based on ferroptosis - related genes [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 18
- [15] LUO H, MA C. A novel ferroptosis-associated gene signature to predict prognosis in patients with uveal melanoma [J]. *Diagnostics*, 2021, 11(2): 25
- [16] SONG J H, LIU Y H, GUAN X, et al. A novel ferroptosis-related biomarker signature to predict overall survival of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 13
- [17] WENG S Y, LIU Z Q, XU H, et al. ALOX12: a novel insight in bevacizumab response, immunotherapy effect, and prognosis of colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 15
- [18] SHEN H, GENG Z, NIE X, et al. Erianin induces ferroptosis of renal cancer stem cells via promoting ALOX12/P53 mRNA N6 - methyladenosine modification [J]. *J Cancer*, 2023, 14(3): 367-378
- [19] SARSOUR E H, SON J M, KALEN A L, et al. Arachidonate 12-lipoxygenase and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid contribute to stromal aging-induced progression of pancreatic cancer[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20): 6946-6957
- [20] CHEN J, TONG W, LIAO M, et al. Inhibition of arachidonate lipoxygenase 12 targets lung cancer through inhibiting EMT and suppressing RhoA and NF- $\kappa$ B activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(4): 803-809

[收稿日期] 2024-02-04

(本文编辑: 蒋 莉)