

网络出版时间:2022-8-16 14:41 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220816.0833.021.html

双硫仑协同奥沙利铂诱导胃癌细胞铁死亡

喻鑫,刘弋,周波,曹先东

摘要 目的 探讨双硫仑(DSF)协同奥沙利铂(Oxa)联合用药对胃癌细胞 BGC-823 的协同抑制作用。方法 CCK-8 实验检测细胞活力,CompuSyn 软件做 Fraction-Effect 协同作用曲线评价联用效果;AnnexinV/PI 染色流式细胞术检测细胞凋亡率;碘化吡啶(PI)染色流式细胞术检测细胞死亡率;染色流式细胞术检测脂质过氧化自由基(LipROS)水平变化;qRT-PCR 检测铁死亡标记物 PTGS2、GPX4、SLC7A11 的 mRNA 表达水平变化。结果 DSF 与 Oxa 单用或联合用药可通过时间和剂量依赖性抑制胃癌细胞 BGC-823 增殖,两药联用可发挥明显协同作用,诱导 BGC-823 胃癌细胞凋亡和铁死亡。DSF 与 Oxa 联用可诱导 LipROS 合成增多,导致促铁死亡调控基因 PTGS2 mRNA 表达水平明显上升,抑铁死亡调控基因 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 表达水平明显下降。结论 DSF 与 Oxa 联用可抑制胃癌 BGC-823 细胞活力,引起 BGC-823 细胞凋亡和铁死亡。

关键词 胃癌;双硫仑;奥沙利铂;协同作用;铁死亡

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)09-1453-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.09.021

胃癌是致死率较高的一种消化道恶性肿瘤^[1],早期胃癌进行手术治疗以及转移性胃癌进行化疗可使患者明显获益^[2]。奥沙利铂(oxaliplatin, Oxa)是临床常用的胃癌化疗药物,但 Oxa 在临床使用过程中经常出现耐药且副作用多^[3-4]。因此,当前急需探索新的治疗方法来增加奥沙利铂的治疗效果,减少其毒副作用。

双硫仑(disulfiram, DSF)是一种乙醛脱氢酶抑制剂,其作为一种解酒药,已被报道具有抗肿瘤的作用^[5]。研究^[6]发现,DSF 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 通路抑制胃癌细胞生长,DSF 可通过上调活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)表达诱导恶性胶质瘤细胞铁死亡^[7]。DSF 与多种化疗药物联用

可发挥协同作用,如 DSF 与多西他赛或顺铂联用可协同抑制乳腺癌生长^[8-9]。DSF 与 Oxa 联用能否发挥协同作用抑制胃癌细胞生长尚未见报道。该研究以人胃癌细胞 BGC-823 为研究对象,进行体外细胞实验,旨在探索 DSF 与 Oxa 联用的治疗效果及作用机制,为 DSF 老药新用治疗胃癌提供线索,为临床 DSF 与 Oxa 联用治疗胃癌提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 细胞 胃癌 BGC-823 细胞由中国科学技术大学生命科学院中心惠赠。

1.2 主要试剂 RPMI 1640 培养基、0.25% 胰蛋白酶、青-链霉素双抗、BODIPY 581/591 C11 dye (Invitrogen) 购自美国赛默飞世尔科技公司;胎牛血清购自上海吉泰依科赛生物科技股份有限公司;DSF、Oxa、Z-VAD、NAC、Necro-1、Ferr-1 购自上海蓝木化工有限公司;AnnexinV/PI 凋亡试剂盒、碘化吡啶购自上海碧云天生物技术有限公司;PCR 逆转录试剂盒、PCR 荧光定量试剂盒购自于北京宝日生物技术有限公司,Trizol 试剂购自于美国赛默飞世尔科技公司。

1.3 细胞培养 将 BGC-823 细胞培养于 37 °C, 5% CO₂ 恒温培养箱中以 1640 培养基(含 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素双抗)培养,每天显微镜下观察,2~3 d 更换一次培养基,细胞传代时用 0.25% 胰蛋白酶消化,取对数生长期细胞为实验用细胞。

1.4 CCK-8 检测细胞活力 取对数生长期细胞计数后,调整细胞密度为 2×10^5 /ml,接种于 96 孔板内,待细胞贴壁后,梯度稀释药物,实验分为 Oxa 组、DSF 组、Oxa + DSF 组和空白组。Oxa 组给予不同浓度(0、5、10、20、40、80、160 μ mol/L) Oxa 处理,DSF 组给予不同浓度(0、8、16、32、64、128、256 μ mol/L) DSF 处理,Oxa + DSF 组中每组的 Oxa 给药浓度与单用组相同,Oxa 与 DSF 给药浓度比为 1:1.6。各组加药,每组设 3 个复孔,待不同浓度的 DSF 与 Oxa 处理 BGC-823 细胞 24、48、72 h 后,每孔加入 10 μ l CCK-8 溶液,在细胞培养箱培养 1~3 h 后,用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度(optical density, OD),根

2022-01-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81801952)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院胃肠外科,合肥 230022

作者简介:喻鑫,男,住院医师;

曹先东,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: caoxiandong002@126.com

据 OD 值计算细胞活力,使用 Compu Syn 软件做协同作用曲线。

1.5 NAC、Z-VAD、Necro-1、Ferr-1 抑制对细胞活力的回复实验 应用凋亡抑制剂 Z-VAD、坏死性凋亡抑制剂 Necro-1、铁死亡抑制剂 Ferr-1 和活性氧抑制剂 NAC 进行细胞活力回复实验。实验分为 DMSO 对照组、NAC 组 (5 mmol/L)、Oxa 组 (60 μ mol/L)、DSF 组 (40 μ mol/L)、Oxa + DSF 组、Oxa + DSF + NAC 组;实验分为 DMSO 对照组、Z-VAD 组 (40 μ mol/L)、Oxa 组 (60 μ mol/L)、DSF 组 (40 μ mol/L)、Oxa + DSF 组、Oxa + DSF + Z-VAD 组;实验分为 DMSO 对照组、Necro-1 组 (20 μ mol/L)、Oxa 组 (60 μ mol/L)、DSF 组 (40 μ mol/L)、Oxa + DSF 组、Oxa + DSF + Necro-1 组;实验分为 DMSO 对照组、Ferr-1 组 (5 μ mol/L)、Oxa 组 (60 μ mol/L)、DSF 组 (40 μ mol/L)、Oxa + DSF 组、Oxa + DSF + Ferr-1 组。取对数生长期细胞计数后,调整细胞密度为 2×10^5 /ml,接种于 96 孔板内,待细胞贴壁后,加入不同浓度药物处理 24 h 后,每孔加入 10 μ l CCK-8 溶液,在细胞培养箱培养 1 ~ 3 h 后,用酶标仪检测 450 nm 处的 OD 值,根据 OD 值计算细胞活力。

1.6 Annexin V-FITC/PI 检测细胞凋亡 实验分为 DMSO 对照组、NAC 组 (5 mmol/L)、Oxa 组 (60 μ mol/L)、DSF 组 (40 μ mol/L)、Oxa + DSF 组、Oxa + DSF + NAC 组。取处于对数生长期的 BGC-823 细胞胰酶消化后接种于 6 孔板内,待 6 ~ 12 h 细胞贴壁后弃去培养基,每组加入新的含药培养基处理 24 h,之后吸弃培养基,用不含 EDTA 的胰酶消化 BGC-823 细胞后收集细胞于 EP 管内,用预冷的 PBS 清洗一遍,离心后每管加入 500 μ l $1 \times$ Binding Buffer 重悬细胞转入流式细胞管,每管加入 5 μ l Annexin V-FITC 避光 10 min 后,加入 5 μ l PI 染色,混匀避光室温反应 10 ~ 15 min,之后于流式细胞仪上机检测。

1.7 BODIPY 581/591 C11 dye (Invitrogen) 染色检测脂质过氧化自由基 (lipid ROS, LipROS) 水平

实验分为 DMSO 对照组、Ferr-1 组 (5 μ mol/L)、Oxa 组 (60 μ mol/L)、DSF 组 (40 μ mol/L)、Oxa + DSF 组、Oxa + DSF + Ferr-1 组,取对数生长期细胞计数后,调整细胞密度为 2×10^5 /ml,接种于 6 孔板内,待细胞贴壁后,加入不同浓度药物处理 24 h 后弃去培养基,每孔加入提前稀释好的含 BODIPY 581/591 C11 的新鲜培养基,放入培养箱培养 10 min 左右,胰酶消化细胞之后转入流式细胞管上机检测。

1.8 qRT-PCR 实验 设置 DMSO 对照组、Ferr-1 组 (5 μ mol/L)、Oxa 组 (60 μ mol/L)、DSF 组 (40 μ mol/L)、Oxa + DSF 组,取对数生长期细胞计数后,调整细胞密度为 2×10^5 /ml,接种于 6 孔板内,待细胞贴壁后,加入不同浓度药物处理 BGC-823 细胞 24 h 后弃去培养基,用 TRIzol 法提取总 RNA,使用 Takara 逆转录试剂盒用两步法逆转录成 cDNA,用 Takara 荧光定量试剂盒进行实时荧光定量 PCR 反应。引物序列见表 1。

表 1 引物序列表

基因	引物序列
PTGS2	F:5'-ATGCTGACTATGGCTACAAAAGC-3' R:5'-TCGGGCAATCATCAGGCAC-3'
GPX4	F:5'-GAGGCAAGACCGAAGTAACTAC-3' R:5'-CCGAACTGTTACACGGGA-3'
SLC7A11	F:5'-TCTCCAAAGGAGTTACCTGC-3' R:5'-AGACTCCCTCAGTAAAGTGAC-3'
GAPDH	F:5'-ACAACTTTGTTATCGTGAAGG-3' R:5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3'

1.9 统计学处理 采用 SPSS 18.0 版软件进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析法进行组间比较,实验独立重复 3 次。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DSF 与 Oxa 联用抑制 BGC-823 细胞活力

CCK-8 检测细胞活力结果显示,不同浓度的 DSF、Oxa 处理 BGC-823 细胞 24、48、72 h 后,DSF、Oxa 均能时间与剂量依赖性抑制 BGC-823 细胞活力 (图 1A、B)。DSF 与 Oxa 联用时,DSF 能明显增强 Oxa 对 BGC-823 细胞活力抑制效果 ($F = 382.37$, $P < 0.001$,图 1C);用 CompuSyn 软件做 Fraction-Effect 协同作用曲线,结果显示所有的联合指数 (combination index, CI) 值都小于 1 ($CI < 1$),表明 DSF 与 Oxa 联用联用有很好的协同作用 (图 1D)。

2.2 DSF 与 Oxa 联用诱导 BGC-823 细胞凋亡和铁死亡

本实验使用了凋亡抑制剂 Z-VAD、坏死性凋亡抑制剂 Necro-1、铁死亡抑制剂 Ferr-1 和活性氧抑制剂 NAC 进行细胞活力回复实验。结果显示:Z-VAD 处理能部分逆转 DSF 与 Oxa 联用诱导的细胞活力抑制 ($F = 67.62$, $P < 0.05$,图 2A);Necro-1 处理不能逆转 DSF 与 Oxa 联用诱导的细胞活力抑制 ($F = 1.52$, $P > 0.05$,图 2B);Ferr-1 处理能完全逆转 DSF 与 Oxa 联用诱导的细胞活力抑制 ($F = 397.54$,

$P < 0.001$, 图 2C); NAC 能逆转 DSF 与 Oxa 联用诱导的细胞活力抑制 ($F = 382.62$, $P < 0.001$, 图 2D)。流式细胞术检测细胞凋亡结果也表明 NAC 能部分逆转 DSF 与 Oxa 联用引起的细胞凋亡 ($F = 368.12$, $P < 0.001$, 图 3)。上述结果表明 DSF 与 Oxa 联用可部分引起 BGC-823 细胞凋亡和铁死亡。

2.3 铁死亡抑制剂 Ferr-1 能逆转 DSF 联合 Oxa 诱导胃癌细胞铁死亡 进一步用流式细胞术检测铁

死亡抑制剂 Ferr-1 是否能逆转 DSF 与 Oxa 联用后引起的胃癌细胞死亡。结果显示 Ferr-1 预处理 BGC-823 细胞后, DSF 与 Oxa 联用引起 BGC-823 细胞死亡 (PI 阳性) 明显减少, Ferr-1 能逆转 DSF 与 Oxa 联合诱导的胃癌细胞铁死亡 ($F = 402.52$, $P < 0.001$, 图 4), 显然, DSF 与 Oxa 联用能诱导胃癌细胞铁死亡。

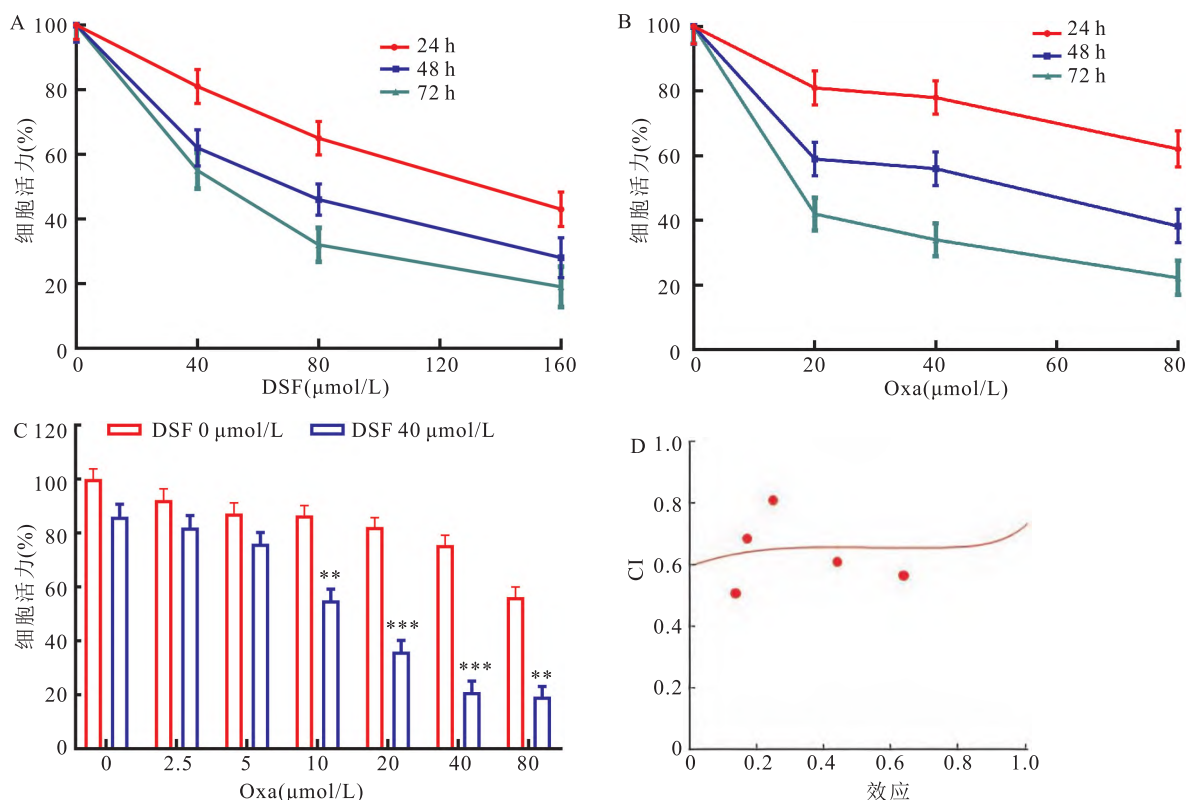


图 1 DSF 与 Oxa 对 BGC-823 细胞活力的影响

A: DSF 对 BGC-823 细胞活力的影响; B: Oxa 对 BGC-823 细胞活力的影响; C: 不同浓度 Oxa 单用及联用 DSF 对 BGC-823 细胞活力的影响; 与同 Oxa 浓度 DSF 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较: $**P < 0.01$, $***P < 0.001$; D: DSF 与 Oxa 联用的协同作用曲线

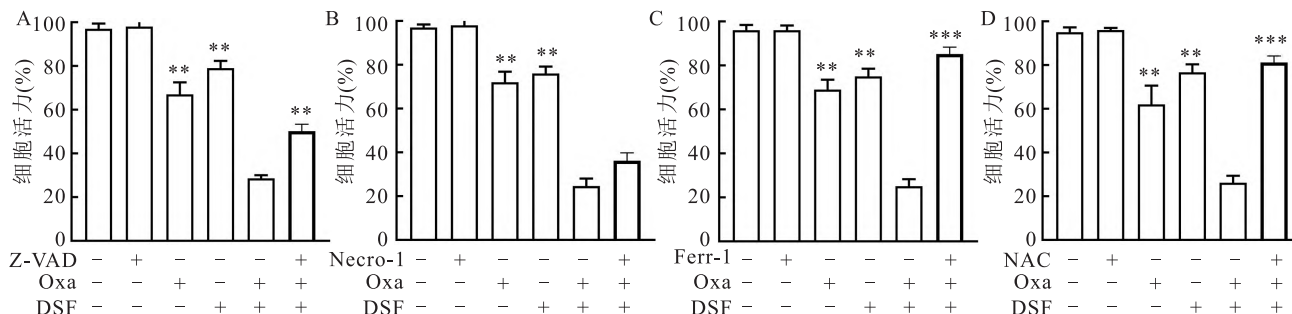


图 2 不同类型的抑制剂预处理 BGC-823 细胞后用 DSF 与 Oxa 单用或联用 24 h 后对 BGC-823 细胞活力的影响

A: 凋亡抑制剂 Z-VAD 预处理; B: 坏死性凋亡抑制剂 Necro-1 预处理; C: 铁死亡抑制剂 Ferr-1 预处理; D: 活性氧抑制剂 NAC 预处理; 与 DSF、Oxa 联用组比较: $**P < 0.01$, $***P < 0.001$

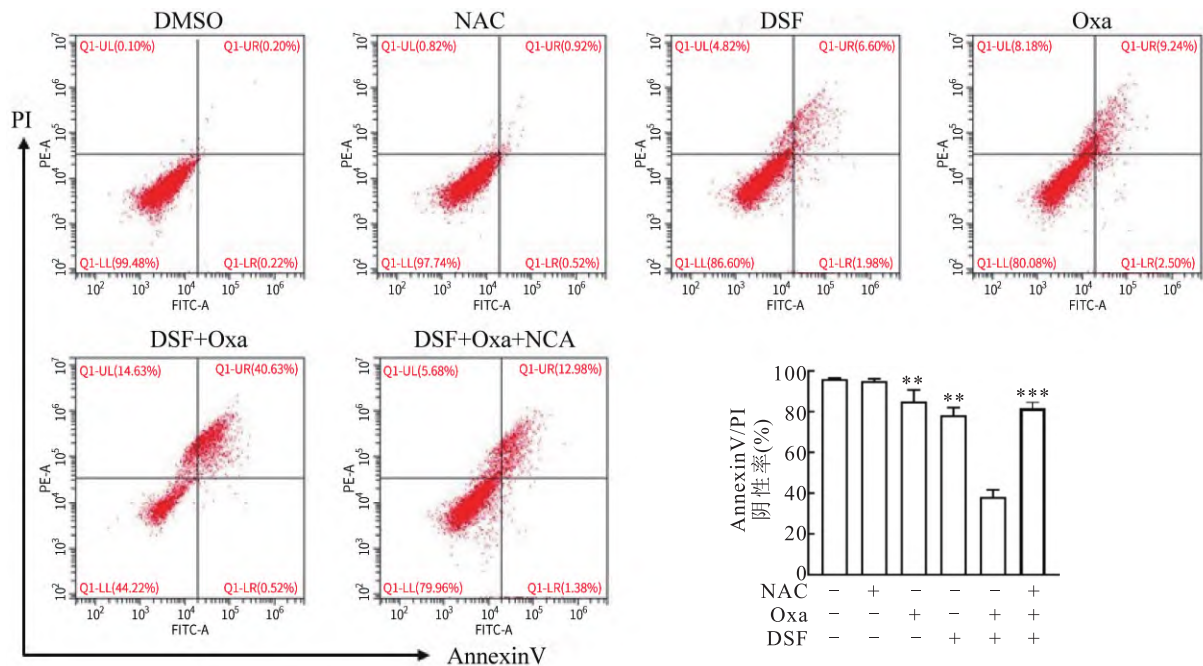


图3 活性氧抑制剂 NAC 预处理 BGC-823 细胞后用 DSF 与 Oxa 单用或联用 24 h 后检测细胞凋亡情况

与 DSF、Oxa 联用组比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

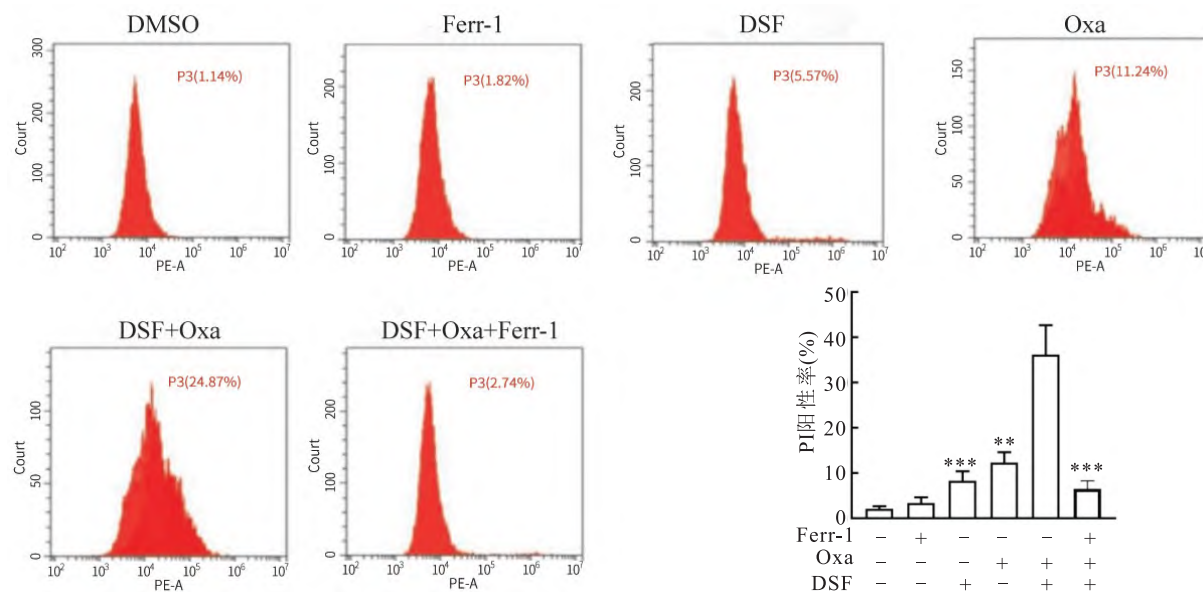


图4 铁死亡抑制剂 Ferr-1 预处理 BGC-823 细胞后用 DSF 与 Oxa 单用或联用 24 h 后检测 BGC-823 细胞凋亡情况

与 DSF、Oxa 联用组比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

2.4 DSF 联合 Oxa 诱导 BGC-823 细胞铁死亡的分子机制 LipROS BODIPY 581/591 C11 染色流式细胞术检测结果显示, DSF 与 Oxa 联用能明显诱导 LipROS 产生增多, 铁死亡抑制剂 Ferr-1 预处理 BGC-823 细胞后, 明显抑制 DSF 与 Oxa 联用诱导的 BGC-823 细胞 LipROS 产生增多 ($F = 530.36$, $P < 0.001$, 图 5A、B); qRT-PCR 结果显示, DSF 与 Oxa

联用可引起促铁死亡调控基因 PTGS2 mRNA 表达水平上调 (图 5C), 抑铁死亡调控基因 GPX4 和 SLC7A11 mRNA 表达水平下调 ($F = 462.56$, $P < 0.001$, 图 5D、E)。上述结果表明 DSF 与 Oxa 联用明显促进 LipROS 产生增多, 上调 PTGS2 mRNA 表达水平, 下调 GPX4 和 SLC7A11 mRNA 表达水平, 诱导胃癌细胞 BGC-823 细胞铁死亡。

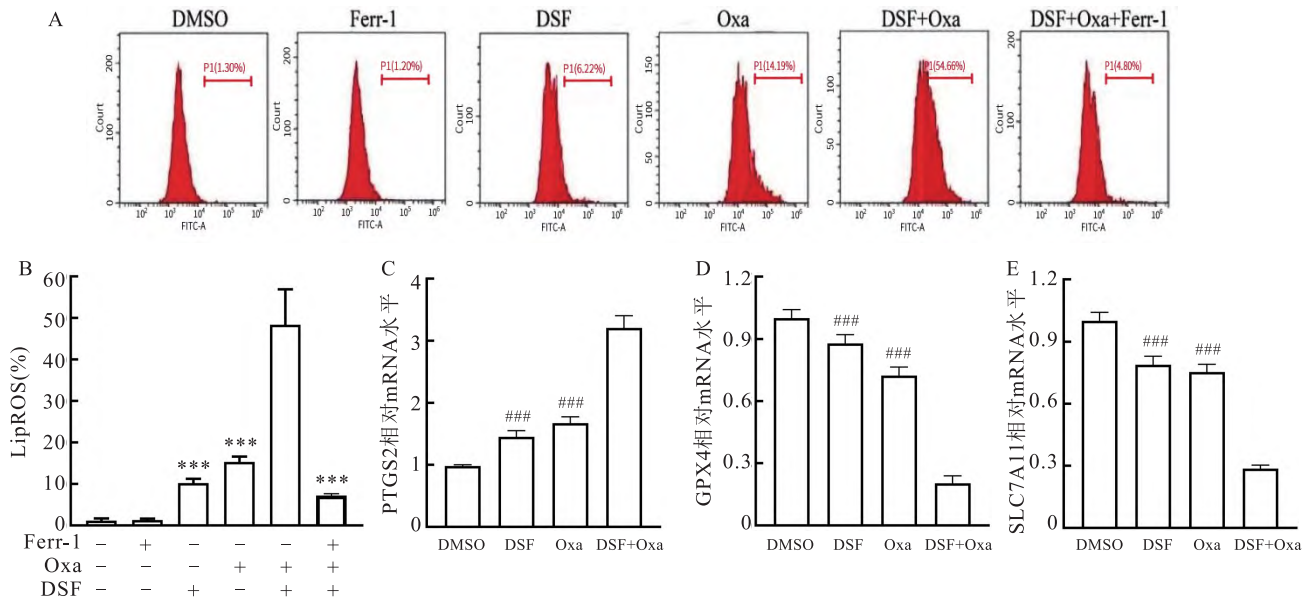


图5 DSF与Oxa联用诱导BGC-823细胞铁死亡

A: Ferr-1 预处理 BGC-823 细胞后用 DSF 与 Oxa 单用或联用 24 h 后检测 LipROS 水平; B: 统计分析图, 与 DSF、Oxa 联用组比较: *** $P < 0.001$; C: PTGS2 的 mRNA 表达水平; D: GPX4 的 mRNA 表达水平; E: SLC7A11 的 mRNA 表达水平; 与 DSF 组比较: ### $P < 0.001$

3 讨论

Oxa 作为第三代铂类药物, 对转移性胃癌有很好的效果, 在临床使用中由于易发生耐药和毒副作用, 目前仍有许多局限性^[10], 联合用药是一种很好的增效减毒的方法, 因此急需找到有效的可增敏 Oxa 的药物。DSF 为常见的戒酒药, 二价过渡金属离子螯合剂, 具有价格低廉、细胞毒性及良好的抗肿瘤效果等优势, 有望作为抗肿瘤药物应用于临床^[11]。DSF 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 等通路抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭^[6]。另有研究^[12]发现, DSF 与多种化疗药物联用可协同抑制肿瘤生长, 如 DSF 与铜 (Cu) 联合作用可通过下调 Caspase-3 蛋白表达、上调 Caspase-8 蛋白, 进而通过上调自噬相关蛋白抑制胃癌细胞凋亡而发挥抑制胃癌生长作用; DSF 与 Cu 联合作用也可以通过调控应激反应和 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抗肿瘤作用^[13]; DSF 与多西他赛或顺铂联用可协同抑制乳腺癌生长^[8-9]。DSF 联用 Oxa 是否能发挥对胃癌细胞生长起协同作用不清楚, 同时两者联用的作用机制也有待阐明。本研究以 BGC-823 细胞为实验对象, 通过 CCK-8 实验检测细胞活力、流式细胞术检测细胞凋亡和 LipROS 变化情况及 qRT-PCR 来探索 DSF 与 Oxa 联用可诱导 BGC-823 细胞铁死亡。

本研究发现, DSF 与 Oxa 联用可时间和剂量依赖性抑制 BGC-823 细胞活力。为了探索 DSF 与

Oxa 联用的作用机制, 本研究使用凋亡抑制剂 Z-VAD、坏死性凋亡抑制剂 Necro-1、铁死亡抑制剂 Ferr-1 和活性氧抑制剂 NAC, 进行了细胞活力回复实验。发现 DSF 与 Oxa 联用可部分诱导 BGC-823 细胞凋亡, 活性氧抑制剂 NAC 可以逆转 DSF 与 Oxa 联用诱导 BGC-823 细胞凋亡。铁死亡是一种区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞焦亡、细胞自噬的新型细胞程序性死亡方式^[14], 其是一种铁依赖的脂质过氧化引发的新的死亡方式^[15], 铁死亡过程中常出现 LipROS^[16], 同时促铁死亡标记物 PTGS2 表达上升和抑铁死亡标记物 GPX4、SLC7A11 水平表达下调^[17]。本研究发现铁死亡抑制剂 Ferr-1 可在一定程度上逆转 DSF 与 Oxa 联用引起的 BGC-823 细胞活力下降和细胞死亡, 同时铁死亡抑制剂 Ferr-1 能部分逆转 DSF 与 Oxa 联用引起的 BGC-823 细胞 LipROS 产生增多, 表明两药联用主要是通过诱导 LipROS 产生增多促进 BGC-823 细胞发生铁死亡。qRT-PCR 结果也进一步提示 DSF 与 Oxa 联用可上调促铁死亡 PTGS2 mRNA 表达水平和下调抑铁死亡 GPX4 和 SLC7A11 mRNA 表达水平, 诱导 BGC-823 细胞铁死亡。

综上所述, 本研究发现 DSF 与 Oxa 发挥明显协同作用诱导 BGC-823 胃癌细胞铁死亡。DSF 与 Oxa 联用诱导胃癌细胞铁死亡将为临床 DSF 老药新用提供线索, 为 DSF 与 Oxa 联合用药治疗胃癌提供理论指导。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 Cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–49.
- [2] Smyth E C, Nilsson M, Grabsch I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251):635–48.
- [3] Noh S H, Park S R, Yang H K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):1389–96.
- [4] Bang Y J, Kim Y W, Yang H K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):315–21.
- [5] 骆玲玲, 朱梓睿, 赵馨媛, 等. 双硫仑抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(1):71–8.
- [6] Zhang J, Pu K, Bai S, et al. The anti-alcohol dependency drug disulfiram inhibits the viability and progression of gastric cancer cells by regulating the Wnt and NF-kappaB pathways[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5):1–8.
- [7] Qiu C, Zhang X, Huang B, et al. Disulfiram, a ferroptosis inducer, triggers lysosomal membrane permeabilization by up-regulating ROS in glioblastoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:10631–40.
- [8] Swetha K L, Sharma S, Chowdhury R, et al. Disulfiram potentiates docetaxel cytotoxicity in breast cancer cells through enhanced ROS and autophagy[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(6):1749–65.
- [9] Yang Z, Guo F, Albers A E, et al. Disulfiram modulates ROS accumulation and overcomes synergistically cisplatin resistance in breast cancer cell lines[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113:108727.
- [10] Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(5 Suppl 15):21–33.
- [11] 吕晓燕, 徐学君, 徐德琴, 等. 双硫仑抗肿瘤作用研究进展[J]. *中国药业*, 2019, 28(7):94–6.
- [12] 逢琳, 陈新, 王艳, 等. 双硫仑联合 Cu 抑制胃癌细胞作用的研究[J/CD]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2021, 21(25):20–1, 24.
- [13] 王玲. 双硫仑联合铜通过调控应激反应与 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制胃癌细胞生长[D]. 兰州大学, 2021.
- [14] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107–25.
- [15] Stockwell B R, Friedmann A J, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273–85.
- [16] Tang D, Kang R, Berghe T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5):347–64.
- [17] Yang W S, Sriramaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):317–31.

Disulfiram synergizes with oxaliplatin to induce ferroptosis in gastric cancer cells

Yu Xin, Liu Yi, Zhou Bo, Cao Xiandong

(Dept of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the synergistic inhibitory effect of disulfiram (DSF) combined with Oxaliplatin (Oxa) on gastric cancer cells BGC-823. **Methods** Cell viability was assessed with CCK-8 assay. CompuSyn software was used for fitting the Fraction-Effect curve to evaluate the combined effect of the two agents. AnnexinV/PI staining detected apoptosis rate of BGC-823 by flow cytometry. Pyridine iodide (PI) staining detected the rate of dead cells by flow cytometry. BODIPY 581/591 C11 dye (Invitrogen) staining detected lipid peroxidative free radicals (LipROS) level by flow cytometry. qRT-PCR detected the mRNA levels of ferroptosis-related markers PTGS2, GPX4 and SLC7A11. **Results** DSF and Oxa alone or in combination could inhibit the viability of BGC-823 cells in a time- and dose-dependent manner, and the combination of the two drugs could exert a synergistic effect. DSF synergized with Oxa to induce apoptosis and ferroptosis in gastric cancer cells. The combination of DSF and Oxa could induce significantly increased LipROS level, resulting in a significant increase in the ferroptosis marker PTGS2 mRNA level and a significant decrease in the ferroptotic markers GPX4 and SLC7A11 mRNA levels. **Conclusion** Disulfiram synergizes with Oxaliplatin to inhibit the cell viability, induce BGC-823 cell apoptosis and ferroptosis.

Key words gastric cancer; disulfiram; oxaliplatin; synergizes; ferroptosis