

SLC7A11在食管鳞癌组织中的表达及其介导肿瘤细胞代谢的初步探究

张华坤¹,孙梦菲²,孙琦²,周紫如¹,禹洁³,陈云昭³,崔晓宾^{1,2}

(¹石河子大学医学院病理学系,石河子 832002;²南京大学医学院附属鼓楼医院病理科,南京 210008;³浙江省人民医院,杭州医学院附属人民医院病理科,杭州 310014)

摘要 目的 探讨溶质载体家族7成员11蛋白(SLC7A11)在食管鳞癌(ESCC)中的表达及其与临床预后之间的关系以及如何影响ESCC细胞增殖、迁移等生物学过程。方法 利用免疫组化技术分析310例ESCC和259例癌旁正常对照组织样本的SLC7A11蛋白表达。分析SLC7A11蛋白与ESCC患者的临床病理特征和预后之间的关系。使用siRNA抑制ESCC细胞系中SLC7A11基因的表达,利用CCK-8、平板克隆形成、Transwell实验探究敲低SLC7A11基因表达对ESCC细胞增殖迁移水平的影响。三磷酸腺苷(ATP)、乳酸和丙酮酸试剂盒用于检测ESCC细胞代谢水平。结果 SLC7A11蛋白表达定位于ESCC细胞的胞质,其在ESCC组织的表达水平高于癌旁正常组织($P<0.001$)。SLC7A11高表达的ESCC患者分化程度更差($P<0.01$)。Kaplan-Meier生存分析显示SLC7A11高表达的患者的生存时间明显短于低表达的患者($P<0.05$)。CCK-8实验和平板克隆形成实验表明,降低SLC7A11表达能够降低肿瘤细胞的增殖能力($P<0.001$)。Transwell实验显示SLC7A11表达水平降低,肿瘤细胞迁移能力下降($P<0.001$)。SLC7A11的表达水平降低时,ESCC细胞内ATP、乳酸和丙酮酸水平也随之下降($P<0.001$),提示其与ESCC代谢相关。结论 ESCC组织中SLC7A11蛋白高表达水平较高,与患者预后不良密切相关。下调该蛋白表达显著抑制癌细胞的增殖与迁移。SLC7A11可能参与调控ESCC细胞的葡萄糖摄取、乳酸分泌和ATP代谢,从而影响ESCC的代谢微环境。

关键词 SLC7A11;ESCC;增殖;铁死亡;肿瘤微环境;葡萄糖代谢;乳酸代谢;ATP代谢

中图分类号 R 735.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2026)02-0270-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.02.012

2025-10-10 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82160542)

作者简介:张华坤,女,硕士研究生;

崔晓宾,男,副教授,博士研究生导师,通信作者,E-mail:

cuixiaobin4363@foxmail.com

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是亚洲最普遍的恶性肿瘤类型之一^[1]。铁死亡是一种涉及氧化还原平衡、线粒体活性、氨基酸和糖脂代谢等多个方面的细胞死亡机制^[2],可调节机体内氧化还原状态和改变细胞膜上的脂质过氧

IFN- γ of rats in BMSCs group increased, while the expression of IL-13 and CD206 decreased ($P<0.01$). The expression of miR-139, CXCR4, and SDF-1 mRNA in the lung tissue of rats of BMSCs group increased, while the expression of Notch1, NOS2, and Arg1 decreased ($P<0.01$). Correlation analysis showed that CXCR4 was positively correlated with miR-139 ($P<0.05$), while CXCR4 was negatively correlated with Notch1 ($P<0.05$). SDF-1 and IFN- γ was a positively correlated ($P<0.05$), while SDF-1 was negatively correlated with Arg1 and CD206 ($P<0.05$)。Conclusion The miR-139/Notch1 axis can promote bone mesenchymal stem cell homing in asthmatic rats by affecting macrophage polarization in asthma.

Key words asthma; microRNA-139; macrophage polarization; bone mesenchymal stem cells; Notch1; homing

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 82205053); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH050531); Excellent Young Teacher Cultivation Project (No. YQYB2024026); The First Batch of High-Level Talents Support Projects of Anhui University of Chinese Medicine (No. 2022rcyb015)

Corresponding author Wang Kun, E-mail: yxwangk@163.com

化水平,但其驱动ESCC进展的具体机制仍有待阐明。

溶质载体家族7成员11蛋白(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)作为胱氨酸/谷氨酸反转运体(Xc-系统)的功能组分^[3],可以调节癌症细胞氧化还原稳态等病理生理过程^[4]。肿瘤细胞能量代谢和代谢重编程是细胞生长的基础,也是肿瘤微环境塑造的关键因素。研究^[5]显示,SLC7A11作为一个潜在的肿瘤治疗靶点在乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤中有较高的表达水平。其中SLC7A11在非小细胞肺癌中的高度表达并伴随着肿瘤细胞对葡萄糖和谷氨酰胺需求的上升,提示SLC7A11或许与肿瘤代谢水平相关^[6]。SLC7A11在ESCC中的研究较少,该研究旨在探讨SLC7A11在ESCC组织中的表达与临床预后之间的关系及其对ESCC细胞增殖迁移等细胞特性的影响,并进一步分析其对ESCC细胞代谢过程的调控作用。

1 材料与方法

1.1 临床资料 本研究于新疆石河子大学第一附属医院在2020年9月至2021年9月期间收集了569例石蜡组织样本。其中ESCC组织310例,癌旁的正常组织259例。病例采集均获得患者同意,并签署知情同意书。后进行随访,截止日期为2021年9月。伦理批号:2018-023-01。

1.2 主要试剂和仪器 NC siRNA、SLC7A11 siRNA(上海吉玛制药技术有限公司,引物序列见表1);SLC7A11抗体、GAPDH抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:26864-1-AP、10494-1-AP);免疫组化羊抗鼠/兔二抗(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:RGAU011);Lipofectamine 2000转染试剂(美国Thermo Fisher Scientific公司,货号:18324012);结晶紫染色液(上海碧云天生物技术股份有限公司,货号:C0121);青-链霉素溶液、CCK-8试剂盒(大连美伦生物技术有限公司,货号:MA0110、MA0225);乳酸、葡萄糖、丙二醛、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)、三磷酸腺苷(adenosine 5'-triphosphate, ATP)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,货号:A019-2-1、F006-1-1、A003-1-2、A006-1-1、A095-1-1)。显微镜(日本尼康公司,型号:eclipse ci pol);酶标仪(德国BMG LABTECH公司,型号:SPECTROstar Omega)。

1.3 细胞培养 ESCC细胞株(Kyse150)购于中国

表1 SLC7A11 siRNA 引物序列

Tab. 1 Sequences of SLC7A11 siRNA primers

Primer	Sequence (5'-3')
si-NC	F: UUCUCCGAACGUGUCACGU R: ACGUGACACGUUCGGAGAAATT
si-SLC7A11	F: CUGGAGUUAUGCAGCUAAU R: AUUAGCUGCAUAACUCCAGTT

科学院生化与细胞生物学研究所。使用含有10%胎牛血清、1%青-链霉素溶液的1640培养基进行细胞培养。

1.4 细胞转染 以每孔 5×10^4 个Kyse150细胞铺于6孔细胞培养板,待细胞贴壁长至70%左右,将SLC7A11 siRNA与Lipofectamine2000转染试剂分别加入100 μL的1640无血清培养基中,混匀静置10 min,将两者混匀20 min后滴加于细胞中。

1.5 免疫组织化学 肿瘤样本用10%福尔马林固定,经过石蜡包埋后切成4 μm切片。65 °C烘烤切片2 h后使用二甲苯脱蜡,后使用梯度乙醇(100%、95%和70%)进行水化。切片在装有EDTA缓冲液的高压锅中高压15 min,冷却40 min至室温。常温下使用3%的H₂O₂孵育组织切片,以防止内源性过氧化物酶的生成。组织切片与SLC7A11抗体(1:1 000)在4 °C下孵育过夜。一抗孵育完成后,使用PBS冲洗洗去抗体,后滴加通用型免疫组化二抗(1:1 000)在37 °C下单独孵育40 min,再次冲洗后进行显色、复染和酸乙醇分化,最后用树胶封片,在显微镜下观察结果并对SLC7A11的免疫组化切片染色进行评分。SLC7A11蛋白阳性信号位于胞质,染色呈浅黄、棕黄或棕褐。双盲阅片评分基于阳性细胞比例与染色强度。比例评分(0~4分):0%~5% = 0分,>5%~25% = 1分,>25%~50% = 2分,>50%~75% = 3分,>75% = 4分。强度评分(0~3分):无=0分,淡黄=1分,棕黄=2分,棕褐=3分。两者乘积<4分为低表达,>4分为高表达。

1.6 Western blot实验 冰上刮取并裂解Kyse150细胞转染处理组和对照组的细胞,12 000 r/min离心20 min处理后得到蛋白液。BCA蛋白定量,加入5×loading buffer,煮沸变性。经过制胶-上样-电泳-转膜-封闭步骤后,与SLC7A11、GAPDH抗体4 °C孵育过夜。洗去一抗后常温孵育羊抗鼠/兔二抗(1:10 000)2 h。清洗二抗之后,ECL发光液显影。

1.7 CCK-8法检测各组细胞增殖活性 使用靶向SLC7A11基因 siRNA, si-NC 转染 Kyse150 细胞系,

48 h 后计数 2 000 个细胞接种到 96 孔板中, 每组设置 6 个复孔。连续 6 d 于同一时间点使用 CCK-8 试剂盒对细胞活力进行测量, 将 10 μ L CCK-8 试剂加入每个孔中, 37 °C 静置 2 h 后, 使用酶标仪测量 450 nm 的吸光度值, 并取平均值。通过计算各实验组与对照组之间的差异表达量并绘制成曲线。

1.8 平板克隆形成实验 使用 siRNA 转染培养 48 h 后, 将 500 个活细胞接种在 6 孔板中, 一式 3 份, 并在完全培养基中培养 10 d。使用 4% 多聚甲醛固定 20 min, 并用 0.1% 结晶紫染色 20 min, 晾干拍照并计数。

1.9 Transwell 实验 计数 20 万个细胞并使用 400 μ L 无血清培养基重悬加入小室, 将小室放于含 600 μ L 20% 血清培养液的 24 孔板小孔中培养 24 h, 吸去上室培养基并使用 4% 多聚甲醛将其固定, 后加入结晶紫染色, 洗净晾干后于显微镜下观察并计数迁移细胞数。

1.10 乳酸、葡萄糖、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、GSH、ATP 浓度检测 收集转染后的细胞, 按照乳酸, 葡萄糖, MDA, 还原型谷胱甘肽, ATP 检测试剂盒的说明书进行操作, 按照要求在酶标仪相应的波长进行检测, 并进行分析。

1.11 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件进行数据统计, 对表格数据进行个案加权, 计数资料以 n (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正态分布且方差齐的组间两两比较使用 Student's t 检验, 多组间均值比较使用单因素方差分析(ANOVA), 事后进行 Tukey 多重比较检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

GraphPad Prism 9.0 用于绘制柱状图。

2 结果

2.1 SLC7A11 蛋白在 ESCC 及癌旁正常组织中的表达情况 ESCC 组织和癌旁正常组织免疫组化染色显示, SLC7A11 蛋白主要富集在 ESCC 组织中的胞质(图 1)。统计结果显示癌组织中 SLC7A11 的蛋白表达明显高于癌旁正常组织 ($\chi^2=270.88$, $P<0.001$)。见表 2。

表 2 SLC7A11 在 ESCC 与癌旁正常组织中的表达情况 n (%)

Tab. 2 Expressions of SLC7A11 in ESCC and normal

adjacent tissues n (%)

Group	Immunohistochemical Staining (IHC Staining)		χ^2 value	P value
	Low expression	High expression		
Normal	221 (85.3)	38 (14.7)		
ESCC	50 (16.1)	260 (83.9)	270.88	0.001

2.2 SLC7A11 蛋白表达与临床病理特征之间的关系 根据免疫组化评分将具有完整临床信息的 172 例 ESCC 患者分为 SLC7A11 低表达组 (<4 分, 43 例) 与 SLC7A11 高表达组 (>4 分, 129 例)。表 3 中统计结果显示, 肿瘤分化程度 ($\chi^2=8.198$, $P<0.001$) 与 SLC7A11 表达水平呈正相关。

2.3 SLC7A11 蛋白表达与 ESCC 患者预后的关系 对随访信息完整的患者进行统计分析并绘制生存曲线, 生存分析的结果显示 ESCC 患者中 SLC7A11 蛋白高表达的患者生存周期明显低于 SLC7A11 低表达的患者, 且差异具有统计学意义(图 2)。

2.4 细胞学实验验证 SLC7A11 表达对 ESCC 细胞

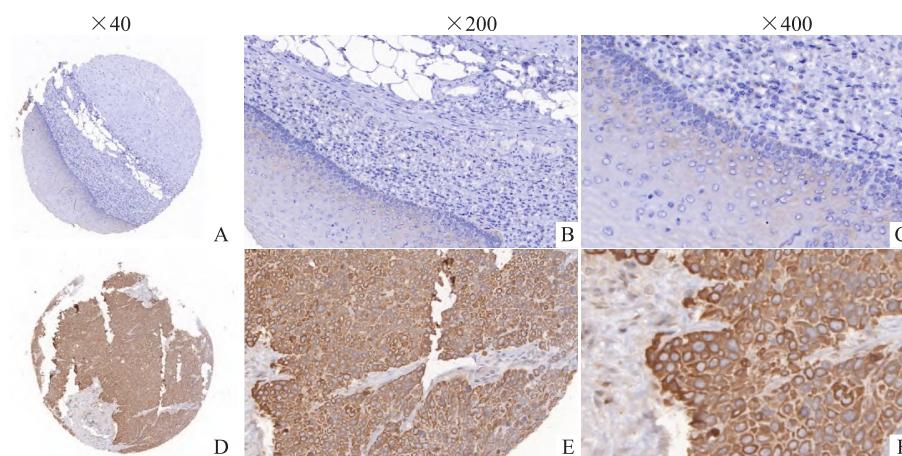


图 1 免疫组织化学染色法检测不同组织中 SLC7A11 表达情况

Fig. 1 Expressions of SLC7A11 in different tissues detected by immunohistochemistry staining

A-C: Expression of SLC7A11 in normal tissues adjacent to esophageal cancer; D-F: Expression of SLC7A11 in ESCC tissues.

表3 SLC7A11蛋白与ESCC患者临床病理资料的关系 n (%)

Tab. 3 The relationship between SLC7A11 protein and clinical pathological data of ESCC patients n (%)

Variables	Expression of SLC7A11 in ESCC				
	n	Low expression	High expression	χ^2 value	P value
Gender					
Male	105	29 (27.6)	76 (72.4)	0.986	0.321
Female	67	14 (20.9)	53 (79.1)		
Age (years)					
≤60	82	20 (24.4)	62 (75.6)	0.310	0.860
>60	90	23 (25.6)	67 (74.4)		
Differentiation degree					
High	31	14 (45.2)	17 (54.8)	8.198	0.004
Medium and Low	141	29 (20.6)	112 (79.4)		
T stage					
T ₁ +T ₂	76	21 (27.6)	55 (72.4)	0.503	0.478
T ₃ +T ₄	96	22 (22.9)	74 (77.1)		
N stage					
N ₀ +N ₁	118	30 (25.4)	88 (74.6)	0.036	0.850
N ₂ +N ₃	54	13 (24.1)	41 (75.9)		
TNM stage					
I + II	100	21 (21)	79 (79)	2.039	0.153
III+IV	72	22 (30.6)	50 (69.4)		

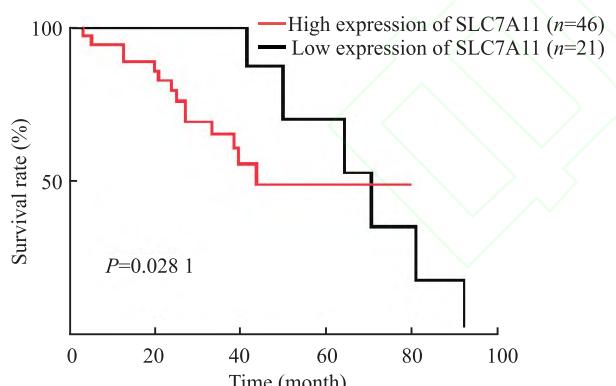


图2 SLC7A11蛋白的表达情况与ESCC患者预后生存曲线图

Fig. 2 Survival curves of ESCC patients stratified by SLC7A11 protein expression levels

的影响 Western blot 实验检测不同 SLC7A11 基因 siRNA 浓度 (50、75 nmol/L) 和 75 nmol/L Lipofectamine 2000 作用下 SLC7A11 蛋白表达水平, 结果显示与对照组相比, 转染浓度在 75 nmol/mL 的沉默效果最佳, SLC7A11 蛋白表达量最低 ($t=8.963, P<0.001$) (图 3A)。使用最佳转染条件转染 Kyse150 细胞系并进行细胞学实验以验证 SLC7A11 的表达对 ESCC 增殖与迁移的影响。CCK-8 实验结果显示, SLC7A11 水平降低后 ESCC 细胞的增殖能力较阴性

对照组降低, 且在第 5 天 ($t=4.75, P<0.01$) 以及第 6 天 ($t=13.17, P<0.001$) 两者增殖能力具有统计学差异 (图 3B)。平板克隆实验同样显示 SLC7A11 表达降低之后细胞的集落形成能力降低 ($t=13.89, P<0.001$) (图 3C)。Transwell 实验显示, SLC7A11 水平的降低可以明显降低肿瘤细胞的迁移能力 ($t=33.08, P<0.001$) (图 3D)。

2.5 ESCC 患者肿瘤葡萄糖代谢与铁死亡的关系

铁死亡本质是细胞氧化还原水平的破坏, MDA 是脂质过氧化的终产物, 一定程度上可以代表细胞铁死亡的水平。使用不同浓度梯度的铁死亡诱导剂 (erastin) 处理细胞后, 细胞 MDA 随药物浓度升高 ($F_{\text{趋势}}=416.0, P<0.001$), 细胞的脂质过氧化水平升高, 说明细胞铁死亡水平升高 (图 4A)。为验证葡萄糖水平与铁死亡的相关性, 以不同浓度梯度的 erastin 同时处理无葡萄糖培养基和高葡萄糖 (4500 mg/L, 约 25 mmol/L) 培养基中培养的 Kyse150 细胞, 检测细胞活力的变化, 结果显示, 在无葡萄糖培养基中 erastin 处理后细胞活力差异无统计学意义 (图 4B), 但在高葡萄糖培养基中细胞活力随着 erastin 浓度升高呈剂量依赖性降低 ($F_{\text{趋势}}=180.70, P<0.001$) (图 4C), 提示 ESCC 中的铁死亡与 ESCC 的肿瘤葡萄糖代谢有关。

2.6 SLC7A11 水平与ESCC的代谢相关性

SLC7A11 是 Xc- 系统 (胱氨酸/谷氨酸反转运体) 的核心成分, 负责胱氨酸的摄取和谷氨酸的释放, 驱动 GSH 的生物合成。该基因的表达异常可能重塑 ESCC 的代谢特征, 结果显示 SLC7A11 基因敲低之后 GSH 水平下降 ($t=10.56, P<0.001$), 图 5A。通过使用试剂盒检测降低 SLC7A11 表达之后 ESCC 细胞、丙酮酸 ATP、乳酸水平的变化, 检测结果显示 SLC7A11 水平敲低后细胞丙酮酸 ($t=60.20, P<0.001$)、ATP ($t=49.07, P<0.001$)、乳酸 ($t=17.35, P<0.001$) 的水平均降低 (图 5B-5D)。

3 讨论

目前, ESCC 严重威胁到人类健康^[7]。铁死亡是一种新发现的细胞死亡机制, 主要由细胞内脂质活性氧的生成和降解平衡失调引起^[8]。针对铁死亡具体机制的研究对于深入了解 ESCC 的发生发展以及改善 ESCC 患者预后具有极其重要的意义。

SLC7A11 作为铁死亡的关键上游调节因子^[9], 本研究利用免疫组化技术揭示了其在 ESCC 中的阳

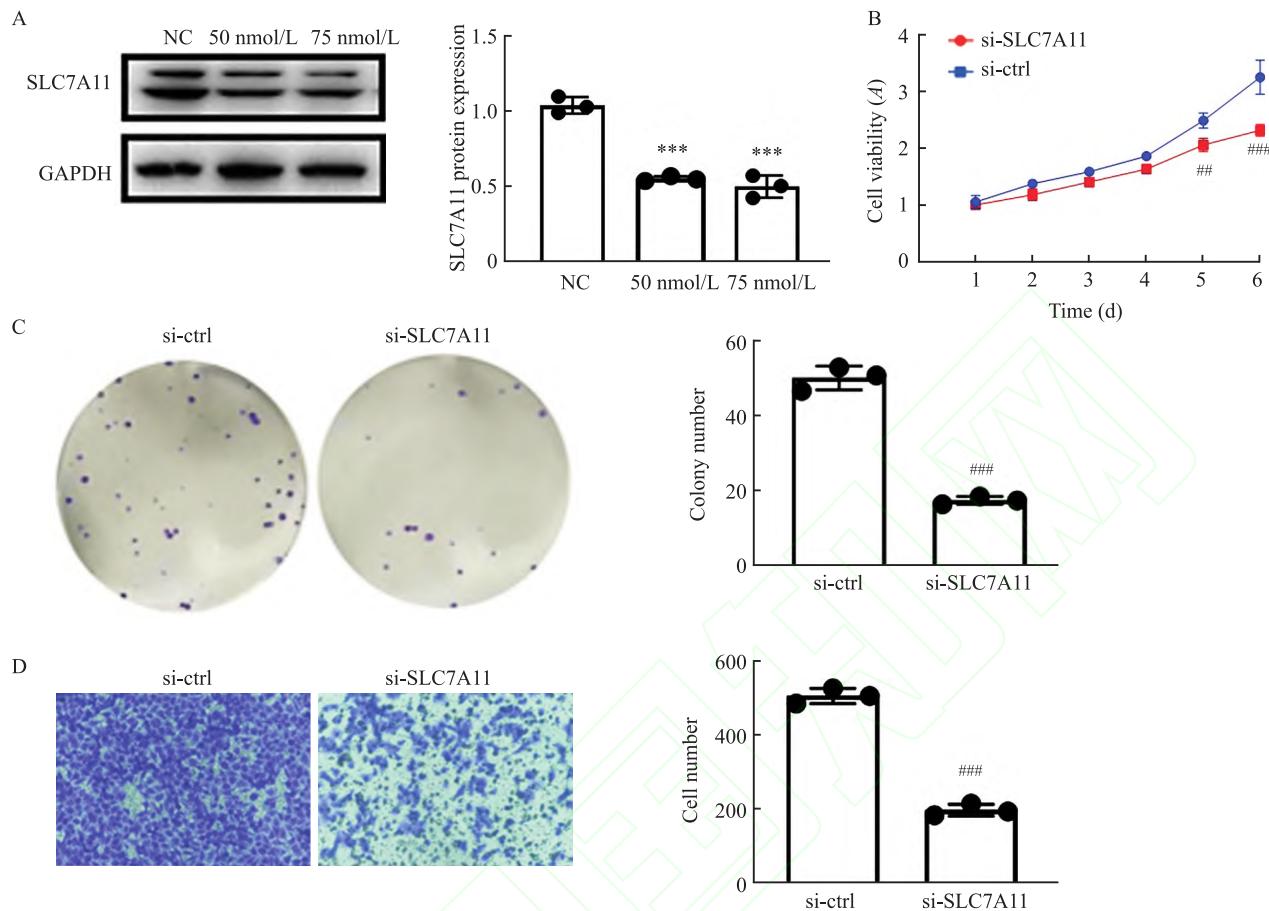


图3 SLC7A11对于ESCC细胞增殖迁移水平的影响

Fig. 3 The effects of SLC7A11 on the proliferation and migration level of ESCC cells

A: Western blot was used to verify the transfection efficiency of SLC7A11; B: CCK-8 was used to assess the viability of ESCC cells; C: Plate colony formation was used to evaluate the proliferation ability of ESCC cells; D: Transwell was used to assess the migration ability of ESCC cells; ***P<0.001 vs NC group; **P<0.01, ***P<0.001 vs si-ctrl group.

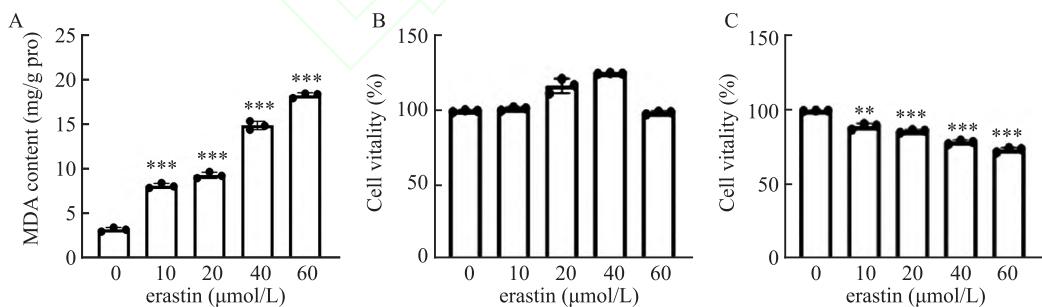


图4 不同浓度erastin处理下ESCC细胞丙二醛水平及不同浓度葡萄糖培养基中ESCC细胞活力

Fig. 4 The effects of erastin on MDA levels and cell viability of ESCC cells under different erastin concentrations and different glucose concentrations

A: Changes in malondialdehyde (MDA) levels in ESCC treated with different concentrations of erastin; B, C: Changes in cell viability under different concentrations of erastin in glucose-free and high-glucose culture conditions; **P<0.01, ***P<0.001 vs si-ctrl group.

性表达率(83.9%)显著高于正常组织(14.7%)并定位于组织细胞胞质;结合临床病理分析,结果显示SLC7A11的表达与患者的肿瘤分化程度相关($P<0.01$);预后分析显示SLC7A11高表达患者生存时间降低,由此认为SLC7A11可以作为诊断以及判断

ESCC预后的一个分子。本研究中,通过瞬时转染靶向SLC7A11的小干扰RNA(siRNA),使食管鳞状细胞癌ESCC细胞系中SLC7A11的表达得以有效敲低,采用CCK-8,平板克隆,Transwell等实验,证明SLC7A11可以影响ESCC发生发展进程,其水平降

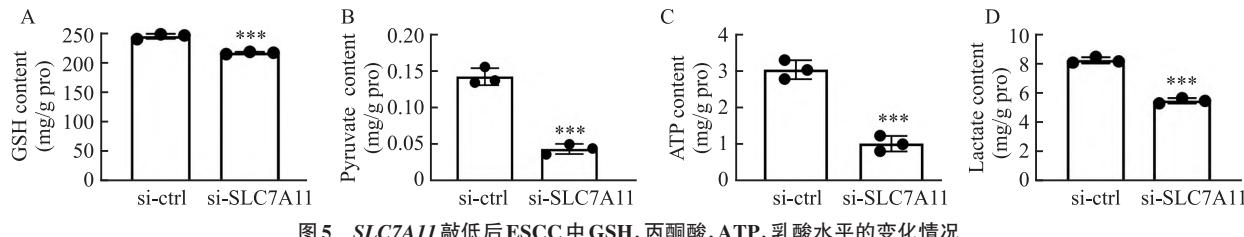


Fig. 5 SLC7A11 knockdown altered GSH, pyruvate, ATP, and lactate levels in ESCC

A-D: GSH, pyruvate, ATP and lactate levels in ESCC under different treatment groups were measured by GSH, pyruvate, ATP and lactate kits; *** $P<0.001$ vs si-ctrl group.

低可以使肿瘤细胞增殖,集落形成能力以及迁移水平下降。

近几十年来,越来越多的证据表明了代谢与恶性肿瘤增殖之间的关系。有课题组在早期研究中,利用非靶向代谢组学方法,提示ESCC患者的糖酵解水平与正常人存在差异^[10]。Warburg效应,即有氧糖酵解,是指肿瘤在富含氧气的情况下也能增强葡萄糖向丙酮酸盐以及乳酸盐的转化,是癌症进展机制的核心因素^[11]。随着这一效应的发现,人们认识到肿瘤细胞的新陈代谢在癌症进展中起着至关重要的作用。

铁死亡诱导剂erastin通过抑制Xc-系统发挥作用,其在无糖以及高糖培养基中对ESCC铁死亡调控水平的差异提示ESCC细胞铁死亡与其代谢相关。SLC7A11作为Xc-系统重要组成部分或许也起到了重要的作用,其可以将细胞外胱氨酸转运到细胞内,用于半胱氨酸的产生和GSH的生物合成,与氨基酸代谢密切相关;在SLC7A11基因敲低后,ESCC细胞GSH水平降低,意味着ESCC细胞内的氧化还原稳态被破坏,证实了SLC7A11水平的下降促进了铁死亡进程。糖代谢重编程在癌症发展中起着重要作用,为进一步探究SLC7A11这一分子在ESCC进展中的作用机制,以及证明SLC7A11是否与ESCC的代谢微环境糖酵解相关,本研究采用试剂盒检测SLC7A11基因敲低的情况下,糖酵解相关产物ATP、乳酸、丙酮酸的变化,结果显示ATP、乳酸、丙酮酸的水平均降低,提示SLC7A11水平的降低在使ESCC铁死亡水平升高的同时诱导了糖酵解功能的障碍,可能为ESCC患者的治疗及预后的改善提供新的思路。尽管本研究揭示了SLC7A11在ESCC中的重要作用,但仍存在着缺乏动物模型验证、具体调控机制仍未明确等缺陷。下一步将通过动物实验和更多的细胞学实验寻找并验证SLC7A11在ESCC中表达的分子机制,进一步研究SLC7A11在ESCC中的影响和作用。

参考文献

- Waters J K, Reznik S I. Update on management of squamous cell esophageal cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(3): 375-85. doi: 10.1007/s11912-021-01153-4.
- Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5): 280-96. doi: 10.1038/s41571-020-00462-0.
- Jyotsana N, Ta K T, DelGiorno K E. The role of cystine/glutamate antiporter SLC7A11/xCT in the pathophysiology of cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12: 858462. doi: 10.3389/fonc.2022.858462.
- Liu J, Xia X, Huang P. xCT: A critical molecule that links cancer metabolism to redox signaling [J]. Mol Ther, 2020, 28(11): 2358-66. doi: 10.1016/j.mtthe.2020.08.021.
- Li S, Lu Z, Sun R, et al. The role of SLC7A11 in cancer: friend or foe? [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(13): 3059. doi: 10.3390/cancers14133059.
- Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. Protein Cell, 2021, 12(8): 599-620. doi: 10.1007/s13238-020-00789-5.
- 许婷婷, 张朋悦, 冯慧, 等. 早期食管癌患者合并斑驳食管危险因素研究[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(4): 698-702. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.022.
- Xu T T, Zhang P Y, Feng H, et al. Risk factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with early esophageal carcinoma[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(4): 698-702. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.022.
- Song X, Liu J, Kuang F, et al. PDK4 dictates metabolic resistance to ferroptosis by suppressing pyruvate oxidation and fatty acid synthesis[J]. Cell Rep, 2021, 34(8): 108767. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108767.
- Lee J, Roh J L. SLC7A11 as a gateway of metabolic perturbation and ferroptosis vulnerability in cancer[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(12): 2444. doi: 10.3390/antiox11122444.
- 董宇航, 高海霞, 崔晓宾, 等. 基于LC-MS/MS多反应监测技术的食管鳞状细胞癌能量代谢物分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(5): 1253-61. doi: 10.13481/j.1671-587X.20230519.
- Dong Y H, Gao H X, Cui X B, et al. Energy metabolite analysis

- on ESCC based on LC-MS/MS multi-response monitoring technology [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2023, 49(5) : 1253-61. doi: 10.13481/j.1671-587X.20230519.
- [11] Liu T, Jiang L, Tavana O, et al. The deubiquitylase OTUB1 mediates ferroptosis via stabilization of SLC7A11 [J]. Cancer Res, 2019, 79(8) : 1913-24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3037.

[11] Liu T, Jiang L, Tavana O, et al. The deubiquitylase OTUB1

Expression of SLC7A11 in esophageal squamous cell carcinoma tissues and its preliminary study on mediating tumor cell metabolism

Zhang Huakun¹, Sun Mengfei², Sun Qi², Zhou Ziru¹, Yu Jie³, Chen Yunzhao³, Cui Xiaobin^{1,2}

(¹*Department of Pathology, School of Medicinal Sciences, Shihezi University, Shihezi 832002;*

²*Department of Pathology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University*

Medical School, Nanjing 210008; ³ Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital &

Affiliated People's Hospital to Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014)

Abstract Objective To investigate the relationship between solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) expression in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and clinical prognosis, and to determine its effects on ESCC cell growth, migration, and other biological activities. **Methods** SLC7A11 protein expression was measured in 310 ESCC tissues and 259 adjacent normal tissues using immunohistochemistry to statistically assess the association of SLC7A11 with clinicopathologic characteristics and prognosis in ESCC patients. The expression of SLC7A11 in ESCC cell lines was suppressed through siRNA-mediated knockdown. The specific effects of SLC7A11 knockdown on proliferation and migration were evaluated using CCK-8, clonogenic assay, and Transwell assays. Adenosine triphosphate (ATP), lactic acid and pyruvate assays were used to measure ESCC metabolism. **Results** SLC7A11 protein expression was localized predominantly in the cytoplasm of ESCC tissues. Significantly higher SLC7A11 expression levels were observed in ESCC tissues compared to adjacent normal tissues ($P<0.001$). High SLC7A11 expression was associated with poorer differentiation in patients ($P<0.01$). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated significantly shorter overall survival in patients with high SLC7A11 expression compared to those with low expression ($P<0.05$). CCK-8 and colony formation assays demonstrated that the knockdown of SLC7A11 expression significantly suppressed the proliferative capacity of tumor cells ($P<0.001$). Furthermore, Transwell assays revealed a marked decline in tumor cell migration capacity following SLC7A11 suppression ($P<0.001$). Critically, SLC7A11 knockdown also reduced intracellular levels of ATP, lactate, and pyruvate, demonstrating that SLC7A11 modulated metabolic activity in ESCC cells ($P<0.001$). **Conclusion** The expression level of SLC7A11 is relatively high in ESCC and is strongly associated with poor prognosis. Silencing SLC7A11 significantly inhibits esophageal cancer cell growth and migration. SLC7A11 has the ability to regulate glucose, lactic acid and ATP metabolism levels in ESCC, thereby affecting the metabolic microenvironment of ESCC.

Key words SLC7A11; ESCC; proliferation; ferroptosis; tumor microenvironment; glucose metabolism; lactic acid metabolism; ATP metabolism

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 82160542)

Corresponding author Cui Xiaobin, E-mail: cuixiaobin4363@fox mail. com