·论著·一次研究·

AURKA激活JAK2/STAT3通路抑制铁死亡促进神经胶质瘤细胞替莫唑胺耐药

邹荣基[1#]，喻芳芳[2#]，刘腾飞[1]，李丹霞[1]，张俊斌[1]，贾卓鹏[1]

1. 西安医学院第一附属医院神经外科（西安 710077）
2. 西安医学院第一附属医院神经内科（西安 710077）

【摘要】目的 探讨 Aurora 激酶 A（AURKA）对神经胶质瘤细胞替莫唑胺（TMZ）耐药的影响及其对铁死亡的调控作用。**方法** 通过 GEPIA2 数据库挖掘 AURKA 在胶质瘤中的表达谱及其与预后的相关性。建立 U87MG/TMZ 和 LN229/TMZ 耐药细胞株，利用 qRT-PCR 和 Western blot 检测 AURKA 的 mRNA 和蛋白表达。通过 siRNA 沉默 AURKA，采用 BODIPY-C11 染色、FerroOrange 铁探针及免疫荧光技术，动态监测脂质过氧化水平、胞内铁含量及谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）表达。通过 CCK-8 法评估细胞活力及半数抑制浓度（IC50），TUNEL 染色检测细胞凋亡。利用 STAT3 激活剂处理细胞，Western blot 检测 JAK2/STAT3 通路活性，并评估 AURKA 与铁死亡调控的分子关联。**结果** AURKA 在胶质瘤组织中高表达，与患者不良预后显著相关。U87MG/TMZ 和 LN229/TMZ 耐药细胞中 AURKA 表达水平显著升高。沉默 AURKA 后，U87MG/TMZ 和 LN229/TMZ 细胞中脂质过氧化产物及游离铁水平升高，GPX4 蛋白表达下调。铁死亡抑制剂可部分逆转 AURKA 敲低导致的细胞活力和 TMZ 耐药下降。AURKA 沉默显著抑制 JAK2/STAT3 通路活化，外源性激活 STAT3 可部分恢复细胞存活率，并削弱 AURKA 敲低对铁死亡的促进作用。**结论** AURKA 通过激活 JAK2/STAT3 通路抑制铁死亡，从而增强神经胶质瘤细胞对 TMZ 的耐药性。

【关键词】神经胶质瘤细胞；Aurora 激酶 A；铁死亡；JAK2/STAT3；替莫唑胺耐药

【中图分类号】R739.4 **【文献标识码】**A

AURKA promotes Temozolomide resistance in glioma cells by inhibiting ferroptosis through activation of the JAK2/STAT3 pathway

ZOU Rongji[1#], YU Fangfang[2#], LIU Tengfei[1], LI Danxia[1], ZHANG Junbin[1], JIA Zhuopeng[1]

1. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

[#]Co-first authors: ZOU Rongji and YU Fangfang

Corresponding author: JIA Zhuopeng, Email: jiazhuopeng2025@163.com

【Abstract】Objective To investigate the impact of Aurora kinase A (AURKA) on Temozolomide (TMZ) resistance in glioma cells and its regulatory role in ferroptosis. **Methods** The expression profile of AURKA in glioma and its correlation with prognosis were explored using

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202503230

[#] 共同第一作者

通信作者：贾卓鹏，副教授，副主任医师，硕士研究生导师，Email：jiazhuopeng2025@163.com

the GEPIA2 database. U87MG/TMZ and LN229/TMZ drug-resistant cell lines were established, and the mRNA and protein expression levels of AURKA were detected by qRT-PCR and Western blot, respectively. AURKA was silenced using siRNA, and dynamic monitoring of lipid peroxidation levels, intracellular iron content, and glutathione peroxidase 4 (GPX4) expression was conducted using BODIPY-C11 staining, FerroOrange iron probe, and immunofluorescence, respectively. Cell viability and IC50 were assessed by the CCK-8 assay, and cell apoptosis was detected by TUNEL staining. Following STAT3 activator treatment, JAK2/STAT3 pathway activity was detected by Western blot, and the molecular association between AURKA and ferroptosis regulation was evaluated. **Results** AURKA was highly expressed in glioma tissues, which was significantly associated with poor prognosis of patients. AURKA expression was significantly upregulated in U87MG/TMZ and LN229/TMZ resistant cells compared to parental cells. After AURKA silencing, lipid peroxidation products and free iron levels increased, while GPX4 protein expression decreased in U87MG/TMZ and LN229/TMZ cells. Ferroptosis inhibitor partially reversed the decrease in cell viability and TMZ resistance induced by AURKA knockdown. AURKA silencing significantly inhibited JAK2/STAT3 pathway activation; exogenous activation of STAT3 (Colivelin) partially restored cell viability and attenuated the promotion of ferroptosis by AURKA knockdown. **Conclusion** AURKA enhances TMZ resistance in glioma cells by inhibiting ferroptosis through the activation of the JAK2/STAT3 pathway.

【Keywords】Glioma cells; AURKA; Ferroptosis; JAK2/STAT3; Temozolomide resistance

神经胶质瘤是最常见原发性脑肿瘤，约占中枢神经系统肿瘤的 50%~60%，颅内恶性肿瘤的 81%[1-2]。神经胶质瘤发病机制复杂，涉及遗传、环境、表观遗传和肿瘤微环境等多种因素，替莫唑胺（Temozolomide，TMZ）是神经胶质瘤治疗的一线化疗药物，TMZ 耐药是导致其治疗失败和复发的主要原因之一 [3]。近年来，铁死亡作为一种依赖铁离子代谢的调节性细胞死亡方式，因其在肿瘤治疗中的潜在价值受到广泛关注 [4]。研究表明，诱导铁死亡可有效逆转肿瘤细胞化疗耐药性，并促使耐药肿瘤细胞凋亡 [5]。因此，靶向铁死亡调控通路有望成为逆转神经胶质瘤耐药性的新型治疗策略，为改善患者预后提供新的方向。

Aurora 激酶 A（AURKA）在神经胶质瘤等肿瘤中高表达，通过促进癌细胞的增殖、侵袭和转移参与肿瘤进展 [6]。研究显示，抑制 AURKA 可诱导铁死亡，进而抑制食管鳞状细胞癌和尤文氏肉瘤等恶性肿瘤的发展 [7-8]。AURKA 在黑色素瘤、多发性骨髓瘤等多种癌症中被证实参与化疗耐药性的调控 [9-10]。然而，AURKA 在胶质瘤中是否通过调控铁死亡影响耐药性，及其具体分子机制尚不明确，有待进一步研究。

STAT 蛋白家族通过介导信号转导途径调节基因表达，其活性通常由 JAK 酶激活 [11]。JAK2/STAT3 通路在多种肿瘤中异常激活，包括胃癌、结直肠癌、肝细胞癌和神经胶质瘤等，与肿瘤恶性进展密切相关 [12]。研究表明，在胃癌、肺癌等肿瘤中，AURKA 可作为 JAK2/STAT3 通路的上游调控因子，促进该通路激活 [13-14]。本研究探讨 AURKA 是否通过调控 JAK2/STAT3 通路影响胶质瘤细胞的铁死亡及其耐药性，以期为胶质瘤的治疗提供新的理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验材料与试剂

正常人星形胶质细胞 NHAs、胶质瘤细胞 U87MG 和 LN229 购自美国 ATCC 细胞库；TMZ 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司；胎牛血清与 DMEM 高糖培养基购自美国 Gibco 公司；青霉素－链霉素双抗溶液、CCK-8 试剂盒、Trizol 试剂、RIPA 裂解缓冲液及 BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司；Lipofectamine 2000 转染试剂购自美国赛默飞世尔科技；siRNA-AURKA（si-AURKA）及阴性对照 siRNA-NC（si-NC）、PCR 引物均由上海生工生物工程股份有限公司提供；铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1（Fer-1）、STAT3 激活剂 Colivelin 及 FerroOrange 铁离子荧光探针均购自美国 MedChemExpress（MCE）公司；PrimeScript RT 反转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司；SYBR Green

Pro Taq HS qPCR 试剂盒购自湖南艾科瑞生物工程有限公司；BODIPY C11 脂质过氧化荧光探针购自东仁化学科技（上海）有限公司；TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒购自翌圣生物科技（上海）股份有限公司；一抗（AURKA、JAK2、STAT3、GPX4、β-actin）及山羊抗兔二抗、荧光二抗（Alexa Fluor™ 488 与 Alexa Fluor™ 594）均购自 Proteintech 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 生物信息学分析

利用 GEPIA2 数据库（http: //gepia2.cancer-pku.cn/#index）以 $\log_2$ FC < 1 且 P < 0.01 为筛选条件，以胶质母细胞瘤（GBM）和低级别胶质瘤（LGG）为疾病类型，分析 TCGA 数据库中正常组织和胶质瘤组织 AURKA 的表达差异，并进一步评估 AURKA 表达水平与患者生存预后的关联。

1.2.2 细胞培养与耐TMZ细胞株的构建

NHAs、U87MG 和 LN229 细胞培养于含 10% 胎牛血清与 1% 青霉素 - 链霉素的 DMEM 完全培养基中，置于 37 ℃、5% CO_2、饱和湿度的培养箱中。将 U87MG 或 LN229 细胞持续暴露于起始浓度 10 μmol/L 的 TMZ 中。当细胞在该浓度下恢复稳定增殖（融合度达 80% 以上），即判定细胞已对该浓度产生耐受。随后，按 20、40、80、160、320 μmol/L 的梯度逐步提高 TMZ 浓度，并重复上述过程。最终，成功获得稳定的 TMZ 耐药细胞株，分别命名为 U87MG/TMZ 和 LN229/TMZ。

1.2.3 细胞转染和分组

将U87MG/TMZ或LN229/TMZ细胞分为 control 组、si-NC 组、si-AURKA 组。将对数生长期的 U87MG/TMZ 或 LN229/TMZ 细胞以 2×10^5/孔的密度接种于 6 孔板，当细胞达到 50% 融合时，使用Lipofectamine 2000试剂分别将si-AURKA（序列：5'-CCTGTCTTACTGT CATTCGAA-3'）或si-NC（序列：5'-UUCUCCGAACGUGUCACG UTT-3'）转染至细胞，6 h 后更换为含血清培养基。为验证铁死亡的作用，在转染 si-AURKA 24 h 后，向培养基中加入终浓度为 1 μmol/L 的铁死亡抑制剂 Fer-1。为进行通路回复实验，在转染 si-AURKA 24 h 后加入终浓度为 100 nmol/L 的 STAT3 激活剂 Colivelin。所有细胞在相应处理后，继续培养 48 h 进行后续检测。

1.2.4 CCK-8法检测细胞活力

将U87MG、U87MG/TMZ、LN229 和LN229/TMZ 细胞以 5×10^3/ 孔的密度接种于 96 孔板中，分别用 0、10、20、40、80、160、320 μmol/L TMZ 处理 24 h，随后每孔加入 10 μL CCK-8 溶液，37 ℃ 孵育 1~2 h，用酶标仪（美国 BioTek）测定 450 nm 处的吸光度，根据 OD 值计算细胞活力及半数抑制浓度（IC_{50}）。

1.2.5 qRT-PCR检测mRNA表达

使用 Trizol 试剂提取细胞中总 RNA，使用分光光度计评估 RNA 质量和浓度，通过 Prime Script RT 试剂盒合成逆转录的互补 DNA。使用 SYBR Green Pro Taq HS 试剂盒在 qPCR 仪器上进行荧光 qPCR 分析。扩增条件如下：95 ℃，5 min，1 个循环；95 ℃ 5 s 和 60 ℃ 50 s，40 个循环。本研究检测的基因包括 *AURKA* 及内参基因 *β-actin*，所用引物序列分别为：*AURKA* 正向引物 5'-GCATCAGCTCAGAAGAGAAGTAG-3'，反向引物5'-CGAACCTTGCCTCCAGATTAT-3'；*β-actin* 正向引物5'-GGAAATCGTGCGTGACATTAAG-3'，反向引物5'-TAGTCCGCCTAGAAGCATTTG-3'。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算 AURKA mRNA 的相对表达水平。

1.2.6 Western blot检测蛋白表达

收集各组细胞，使用 RIPA 裂解缓冲液提取细胞蛋白，随后通过 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。采用 SDS-PAGE 对蛋白进行分离，并将分离后的蛋白转移至 PVDF 膜上，5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h，随后一抗 4 ℃ 孵育过夜。二抗孵育 2 h 后，进行 ECL 显影并使用 ImageJ 软件进行分析。

1.2.7 BODIPY-C11法检测脂质过氧化

将 U87MG/TMZ 细胞接种到 6 孔板上。分组处理细胞 48 h 后，加入 10 μM BODIPY-581/591 C11 孵育 30 min。随后 PBS 洗涤细胞，并使用共聚焦激光扫描显微镜（ZEISS）进行拍照。在活细胞中，荧光基团的苯基丁二烯段在氧化后，其荧光由红色转变为绿色，从而提供脂质过氧化的比率指示。

1.2.8 FerroOrange试剂盒测定细胞铁含量

将细胞接种于荧光培养皿中，在 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中培养，分组处理细胞 48 h 后，清洗细胞，用 HBSS 或无血清培养基清洗细胞 3 次，向细胞中加入 1 mL 浓度为 1 μmol/L 的 FerroOrange

工作液，在 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中培养 30 min。无需清洗，在荧光显微镜（日本奥林巴斯）下观察细胞，记录荧光强度和细胞形态。

1.2.9 免疫荧光检测GPX4蛋白表达

4% 甲醛溶液固定待测细胞，15 min 后使用 Triton X-100（0.2%）透化细胞膜 30 min，随后室温下封闭液封闭 1 h。加入一抗 GPX4 抗体并 4 ℃孵育过夜。加入荧光标记的二抗室温孵育 1 h。用 DAPI 复染细胞核 5 min 后，PBS 清洗 3 次，在荧光显微镜下观察并拍照。

1.2.10 TUNEL染色检测凋亡

细胞分组处理 48 h 后，用 PBS 洗涤 2 次。根据 TUNEL 测定试剂盒手册制备检测液，在细胞样品中加入 50 μL TUNEL 检测液，37 ℃ 避光孵育 60 min。最后用 DAPI 染色细胞核 5 min，孵育完成后 PBS 洗涤 3 次，用抗荧光淬灭封片液封片后置于荧光显微镜下观察。

1.3 统计学方法

使用 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析，所有数据以均数和标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 Dunn 多重比较检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AURKA在胶质瘤组织中高表达且预后不良

通过 GEPIA2 数据库分析 *AURKA* 基因在胶质瘤组织和正常组织中的表达，结果显示，AURKA 在 GBM 组织中的 mRNA 表达水平显著高于正常组织；在 LGG 组织中，AURKA 表达虽呈上升趋势，但未达到统计学差异（图 1-A）。生存分析显示，AURKA 高表达与患者不良预后显著相关（图 1-B）。

2.2 培养耐药胶质瘤U87MG/TMZ细胞

采用浓度递增法成功诱导构建 U87MG/TMZ 耐药细胞株。CCK-8 法测定显示，U87MG 细胞和 U87MG/TMZ 细胞的 IC_{50} 分别为 59.93 μmol/L 和 247.00 μmol/L，耐药指数为 4.12（图 2-A）。与 NHAs 细胞相比，U87MG 细胞 AURKA mRNA 水平及蛋白水平显著增加，经 TMZ 处理后，U87MG/TMZ 耐药细胞的 AURKA 表达水平进一步升高（图 2-B 至 2-C）。

2.3 敲低AURKA促进U87MG/TMZ细胞铁死亡

为探究 AURKA 的功能，采用 si-NC 和 si-AURKA 转染 U87MG/TMZ 细胞。qRT-PCR 结果显示 si-AURKA-1 敲低 AURKA 效果更佳，后续实验均选用 si-AURKA-1 进行（图 3-A）。Western blot 结果表明，转染 si-AURKA 显著降低 U87MG/TMZ 细胞中 AURKA 的蛋白表达（图 3-B）。敲低 AURKA 后，细胞内脂质过氧化水平（图 3-C 和 3-F）和 Fe^{2+} 含量（图 3-D 和图 3-G）均显著升高，而关键抗铁死亡蛋白 GPX4 的表达则明显下调（图3-E 和 3-H）。此外，加入铁死亡抑制剂 Fer-1 可显著逆转上述指标的变化。上述结果说明，

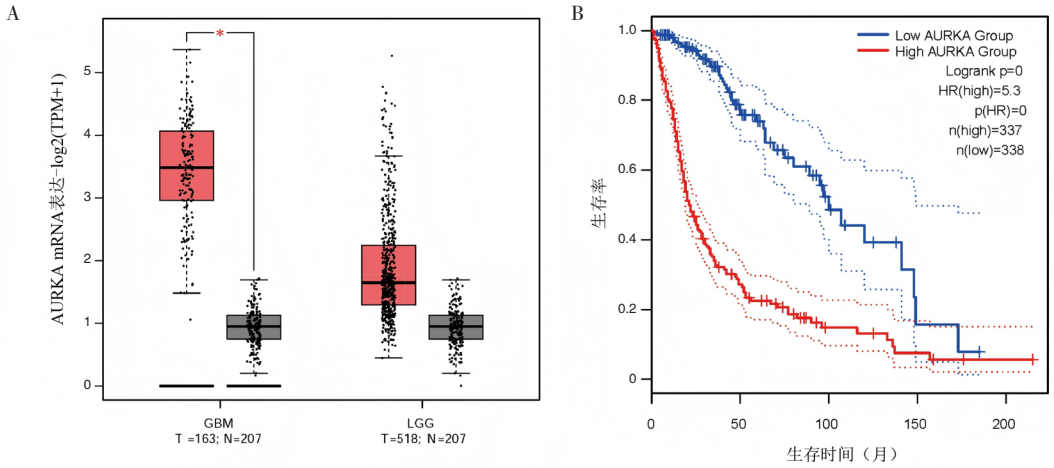

图1 AURKA在胶质瘤组织与正常组织中的表达及预后分析

Figure 1. Expression and prognostic analysis of AURKA in glioma tissues and normal tissues

注：A.AURKA在胶质瘤组织与正常组织中的mRNA表达水平；B.AURKA高、低表达组患者的生存曲线；T.肿瘤组织；N.癌旁正常组织；$^{*}P < 0.05$。

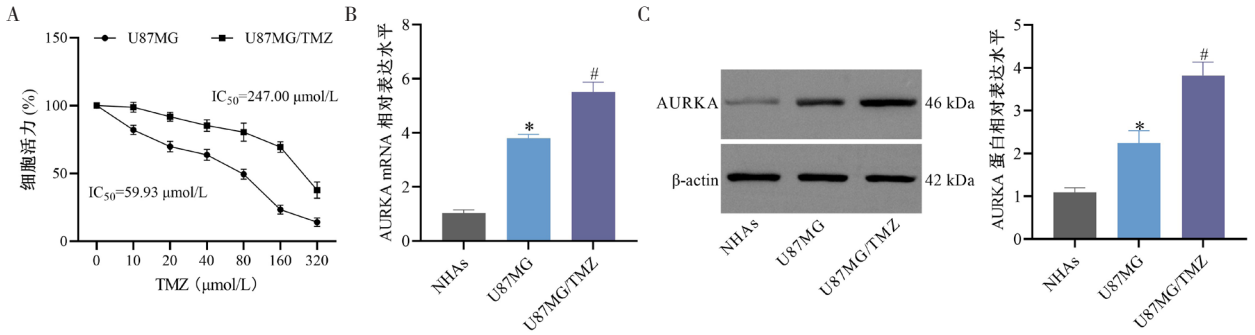

图2 U87MG/TMZ耐药细胞模型的建立及AURKA表达检测

Figure 2. Establishment of U87MG/TMZ-resistant cell model and detection of AURKA expression

注：A.CCK-8实验检测TMZ对U87MG及U87MG/TMZ细胞的活力的作用，并计算IC_{50}值；B.qRT-PCR检测AURKA的mRNA水平；C.Western blot检测AURKA的蛋白水平；*与NHAs组相比，$P<0.05$；#与U87MG组相比，$P<0.05$。

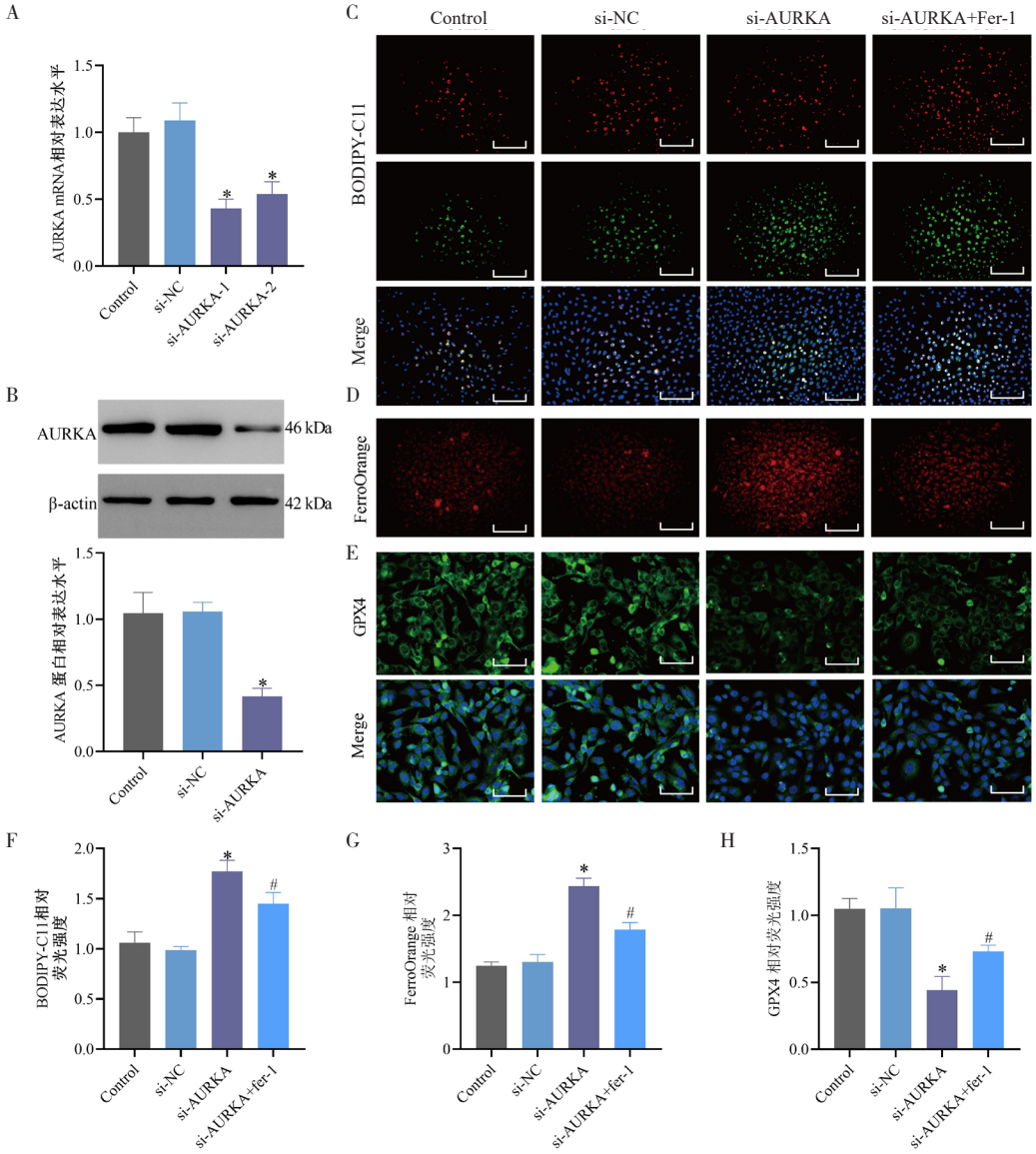

图3 敲低AURKA对U87MG/TMZ细胞铁死亡的影响

Figure 3. Effect of AURKA knockdown on ferroptosis in U87MG/TMZ cells

注：A.qRT-PCR检测AURKA的mRNA表达；B.WB检测AURKA蛋白表达及定量分析；C、F.BODIPY-C11染色检测脂质过氧化及定量分析（×200，标尺：160 μm）；D、G.FerroOrange染色检测细胞Fe^{2+}水平及定量分析（×200，标尺：160 μm）；E、H.免疫荧光检测GPX4蛋白表达及定量分析（×400，标尺：80 μm）；*与si-NC组相比，$P<0.05$；#与si-AURKA组相比，$P<0.05$。

敲低 AURKA 能促进 U87MG/TMZ 细胞铁死亡。

2.4 敲低AURKA通过诱导铁死亡增强TMZ敏感性

CCK-8 实验结果显示，敲低 AURKA 后 U87MG/TMZ 细胞对 TMZ 的敏感性显著增强，其 IC_{50} 由 si-NC 组的247.20 μmol/L降至93.30 μmol/L；而联合铁死亡抑制剂 Fer-1 处理后，IC_{50} 恢复至 164.60 μmol/L（图 4-A）。TUNEL 染色进一步证实，敲低 AURKA 加剧了 TMZ 诱导的细胞凋亡，该效应可被 Fer-1 逆转（图 4-B 和 4-C）。

2.5 AURKA通过激活JAK2/STAT3通路调控TMZ耐药

Western blot 结果显示，敲低 AURKA 显著抑制 U87MG/TMZ 细胞中 p-JAK2 和 p-STAT3 的蛋白表达，而 STAT3 激活剂 Colivelin 处理可逆转这一抑制效应（图 5-A）。在 TMZ 浓度梯度实验中，敲低 AURKA 使 IC_{50} 由 si-NC 组的 243.30 μmol/L 降至 94.76 μmol/L，而联合 Colivelin 后 IC_{50} 回升至 170.10 μmol/L（图 5-B）。同时，在 80 μmol/L TMZ 处理下，与 si-AURKA 组相比，si-AURKA+Colivelin 组的细胞凋亡显著减少（图5-C）。

2.6 Colivelin逆转AURKA敲低诱导的U87MG/TMZ细胞铁死亡

与 si-AURKA 组相比，si-AURKA+Colivelin 组 U87MG/TMZ 细胞内脂质过氧化及 Fe^{2+} 水平显著降低（图6-A 至6-D），GPX4 的表达明显增加（图 6-E 和 6-F）。

2.7 LN229/TMZ耐药模型中AURKA表达上调

构建 LN229/TMZ 耐药细胞株，其 IC_{50} 值为 344.20 μmol/L，耐药指数为 4.30（附图 1-A）。与 NHAs 细胞相比，AURKA mRNA 水平及蛋白水平在 LN229 细胞中显著增加，经 TMZ 处理后，LN229/TMZ 耐药细胞的 AURKA 表达水平进一步升高（附图 1-B 和 1-C）。

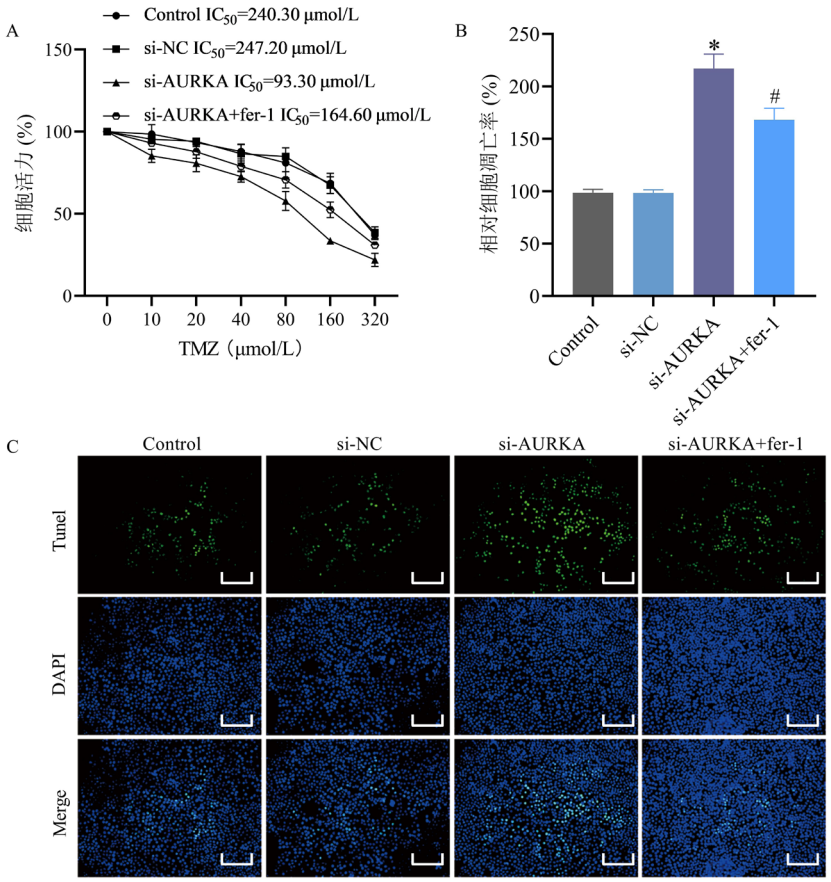

图4 敲低AURKA对U87MG/TMZ细胞耐药性的影响

Figure 4. Effect of AURKA knockdown on drug resistance in U87MG/TMZ cells

注：A.CCK-8法检测各组细胞在不同浓度TMZ处理下的活力及IC_{50}值；B、C.TUNEL检测细胞凋亡及定量分析（×100，标尺：320 μm）；*与si-NC组相比，$P<0.05$；#与si-AURKA组相比，$P<0.05$。

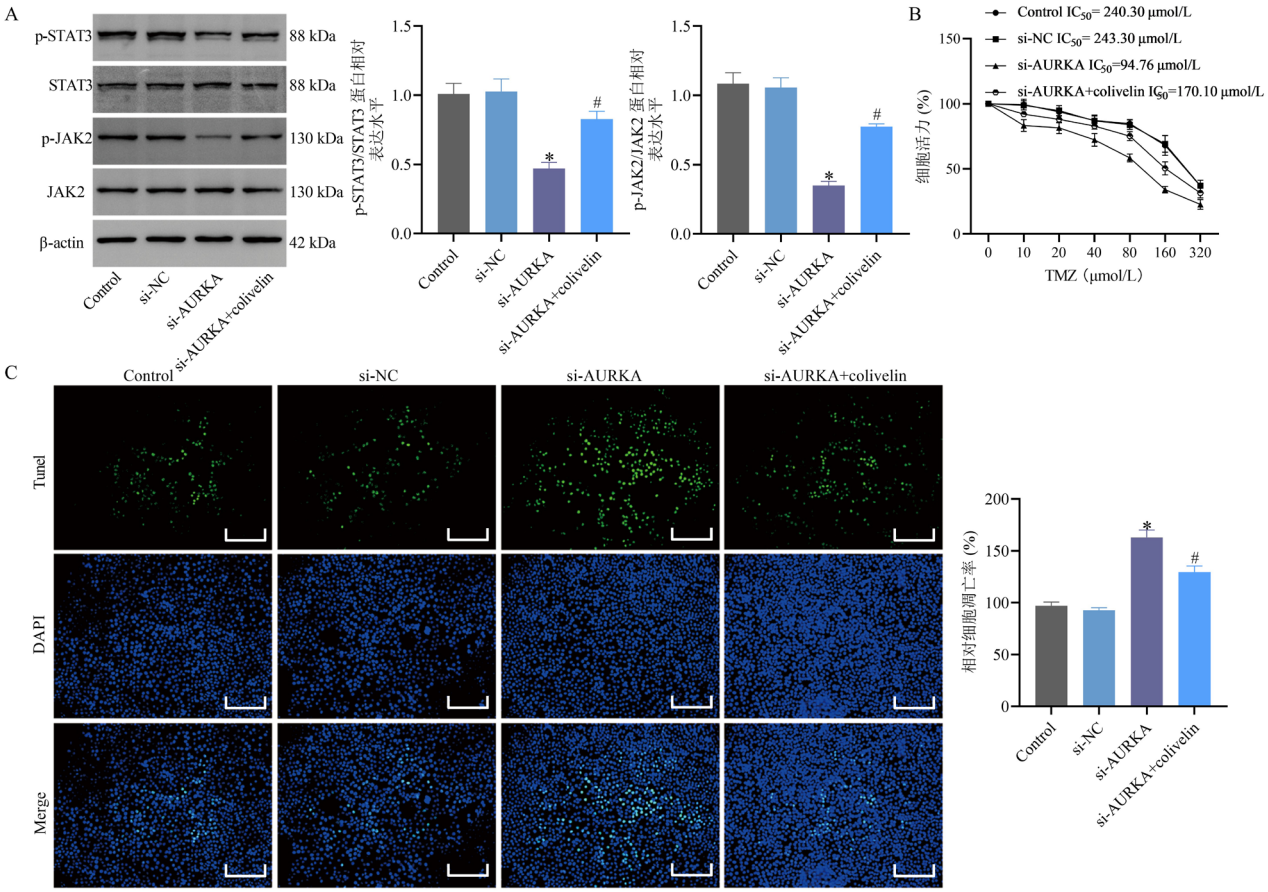

图5 AURKA激活JAK2/STAT3通路对U87MG/TMZ细胞耐药性的影响

Figure 5. Effect of AURKA activation on Temozolomide resistance in U87MG/TMZ cells via the JAK2/STAT3 pathway

注：A.Western blot检测p-STAT3和p-JAK2的蛋白表达及定量分析；B.CCK-8检测细胞活力及IC_{50}值；C.TUNEL染色检测细胞凋亡及定量分析（×100，标尺：320 μm）；*与si-NC组相比，$P<0.05$；#与si-AURKA组相比，$P<0.05$。

2.8 AURKA通过JAK2/STAT3通路调控LN229/TMZ细胞耐药性

在LN229/TMZ细胞中，采用si-NC和si-AURKA转染U87MG/TMZ细胞，qRT-PCR验证si-AURKA-1敲低效果更显著（附图2-A）。Western blot结果显示，敲低AURKA显著降低p-JAK2和p-STAT3蛋白水平，而加入STAT3激活剂Colivelin后可逆转这一效应；铁死亡抑制剂Fer-1对通路蛋白无显著影响（附图2-B和2-C）。在TMZ处理中，敲低AURKA使IC_{50}由si-NC组的365.84 μmol/L降至99.12 μmol/L，而联合Fer-1或Colivelin后IC_{50}分别回升至201.40 μmol/L和222.81 μmol/L（附图2-D）。TUNEL实验进一步显示，敲低AURKA促进细胞凋亡，而Fer-1或Colivelin均可部分逆转该促凋亡效应（附图2-E和2-F）。

2.9 激活STAT3逆转LN229/TMZ细胞中AURKA敲低所致铁死亡

与U87MG/TMZ结果一致，在LN229/TMZ细胞中，Colivelin处理同样显著逆转了由AURKA敲低引起的脂质过氧化水平升高（附图3-A和3-B）、Fe^{2+}积累（附图3-C和3-D）及GPX4表达下调（附图3-E和3-F），进一步验证了该通路在不同细胞系中的普适性。

3 讨论

神经胶质瘤目前的治疗方式包括手术切除、放疗及化疗等，但患者预后普遍较差[15]。TMZ是治疗神经胶质瘤的有效一线化疗药物，然而TMZ耐药的产生是导致胶质瘤患者化疗失败的主要原因之一[16]。患者在接受TMZ治疗时，可能通过表观遗传调控、细胞自噬、凋亡、坏死等多种机

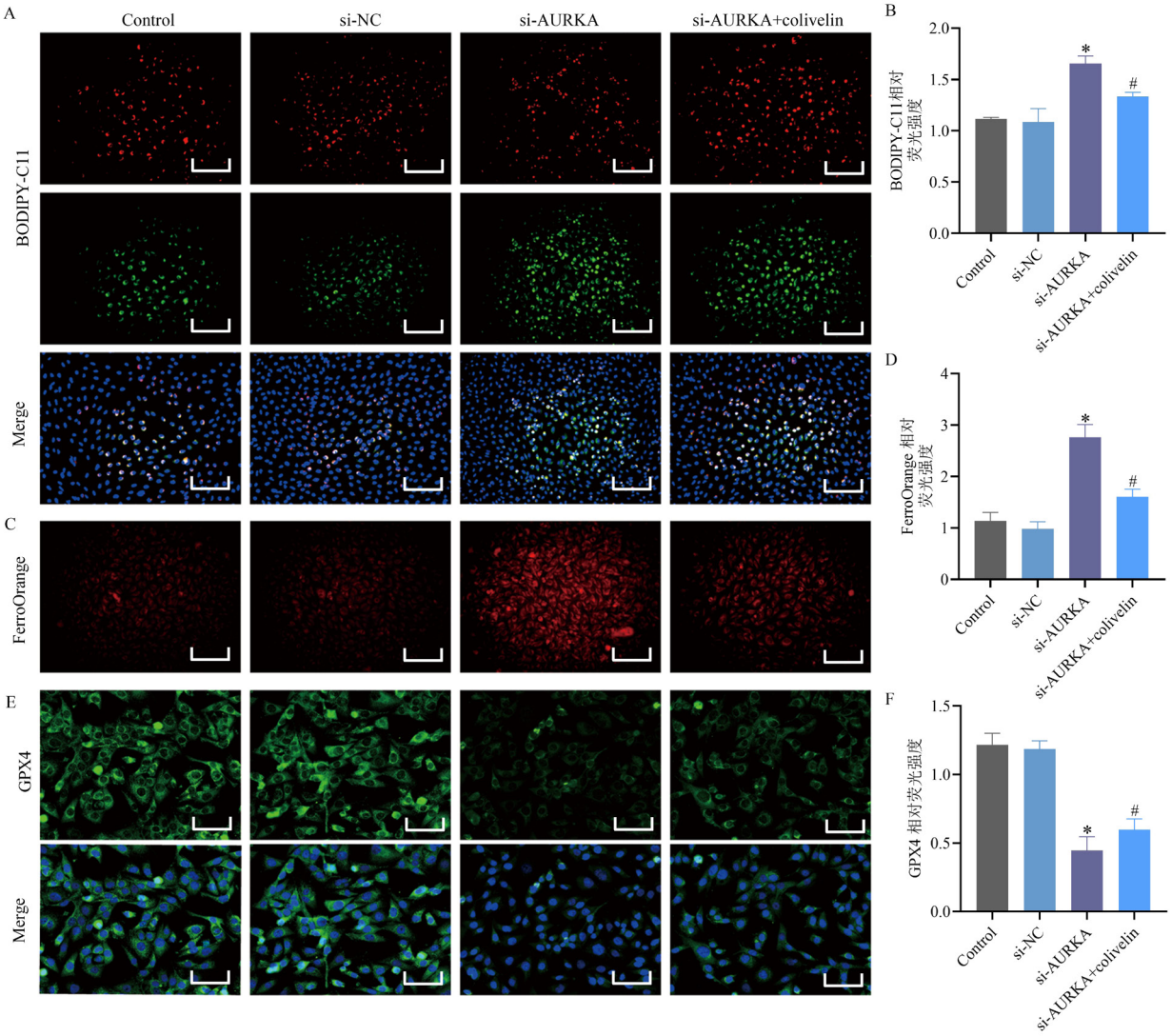

图6 Colivelin对AURKA敲低所致U87MG/TMZ铁死亡的影响

Figure 6. Effect of colivelin on AURKA knockdown-induced ferroptosis in U87MG/TMZ cells

注：A、B.BODIPY-C11染色检测细胞脂质过氧化及定量分析（×200，标尺：160 μm）；C、D.FerroOrange染色检测Fe^{2+}水平及定量分析（×200，标尺：160 μm）；E、F.免疫荧光检测GPX4蛋白表达及定量分析（×400，标尺：80 μm）。*与si-NC组相比，$P<0.05$；#与si-AURKA组相比，$P<0.05$。

制获得耐药性[17]。铁死亡作为一种与铁相关的细胞死亡机制，在癌症耐药性中扮演着重要角色[18]。本研究发现，铁死亡与胶质瘤的 TMZ 耐药性密切相关。铁是癌细胞耐药发展的必需元素，目前已识别出多种与铁死亡相关的调节因子和靶点，这些因子和靶点在癌症研究和治疗中具有重要的应用潜力。

AURKA 是丝氨酸 / 苏氨酸激酶家族的一员，其作为有丝分裂调节分子，通过磷酸化多种底物（如 Cdk1 和 Plk1），参与调控有丝分裂的启动、中心体成熟和纺锤体组装等过程[6]。AURKA 在肿瘤发生过程中发挥着重要作用，被认为是实体瘤和血液系统恶性肿瘤的潜在治疗靶点[19]。胶质瘤中 AURKA 表达水平显著升高，且与患者不良预后和总体生存率降低密切相关[20]。本研究通过分析 GEPIA2 数据库，进一步验证 AURKA 在胶质瘤中高表达且其表达水平与患者不良预后显著相关。AURKA 在 LGG 组织中的表达虽呈现升高趋势，但其差异的统计学意义较弱，提示 AURKA 的表达水平与胶质瘤的恶性程度及进展阶段相关。

AURKA 不仅参与肿瘤的发生和进展，还与癌症耐药性发展密切相关。AURKA 能够调节 DNA 损伤修复、细胞凋亡、坏死性凋亡和自噬等，从而影响放疗、靶向治疗和化疗耐药性[21]。Rio-Vilarino 等[22]发现 AURKA 抑制剂能够有效

恢复结直肠癌细胞对西妥昔单抗的敏感性，同时抑制癌症干细胞表型。Kurokawa 等[23]研究表明 AURKA 抑制剂在贝伐单抗耐药的胶质母细胞瘤原位模型中展现出显著的抗肿瘤活性。此外，生物信息学研究发现 AURKA 是胶质瘤中与铁死亡密切相关的关键预后生物标志物[24-25]。AURKA 在胶质瘤细胞铁死亡中的具体机制尚未明确，本研究揭示敲低 AURKA 会促进胶质瘤耐药细胞 U87MG/TMZ 和 LN229/TMZ 发生铁死亡，而使用铁死亡抑制剂可以减弱 AURKA 对铁死亡的诱导作用。AURKA 敲低显著降低了耐药细胞的 IC_{50} 值，表明细胞对 TMZ 的耐药性减弱，并伴随细胞活力下降和凋亡增加。使用铁死亡抑制剂后，IC_{50} 值相对增加，细胞耐药性相对增强，表明抑制 AURKA 能够通过促进胶质瘤细胞的铁死亡降低其耐药性。

JAK2/STAT3 信号通路是经典的致癌信号转导级联反应，其激活与肿瘤细胞对标准化疗的耐药性密切相关，并在铁死亡的调节中发挥重要作用[12]。Wang 等[26]发现，β- 榄香烯能通过抑制 JAK2/STAT3 通路降低口腔鳞状细胞癌细胞对顺铂的耐药性。Gai 等[27]则发现，淋巴细胞胞质蛋白 1（LCP1）通过激活 JAK2/STAT3 信号通路促进卵巢癌细胞对奥拉帕尼的耐药性。JAK2/STAT3 通路的激活会抑制铁死亡，从而影响宫颈鳞状细胞癌对顺铂的耐药性[28]。上述研究表明，抑制 JAK2/STAT3 信号通路的活化可以有效降低癌细胞对化疗药物的耐药性。AURKA 作为 JAK2/STAT3 通路的上游调控因子，可通过调节其活性影响肿瘤进展[13]。本研究中，AURKA 敲低抑制了 JAK2/STAT3 信号通路，使用 JAK2/STAT3 激活剂 Colivelin 后，p-JAK2 和 p-STAT3 的蛋白表达水平部分恢复，细胞 IC_{50} 值上升，凋亡减少，同时 Colivelin 处理逆转了 AURKA 敲低对细胞铁死亡的促进作用，表明 AURKA 对 U87MG/TMZ 细胞耐药性的调控是通过激活 JAK2/STAT3 通路产生的。

综上所述，本研究揭示了 AURKA 可以通过激活 JAK2/STAT3 通路抑制 U87MG/TMZ 和 LN229/TMZ 细胞的铁死亡，从而增强神经胶质瘤细胞对 TMZ 的耐药性。然而，本研究结果仅基于细胞实验，缺乏体内验证。体内胶质瘤耐药模型的建立以及 AURKA 对体内化疗耐药的影响将是下一步的研究重点，铁死亡多靶点调控网络及其与 AURKA 之间的相互作用对神经胶质瘤的影响仍有待进一步探索。

附件见《医学新知》官网附录（https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202503230.pdf）

伦理声明：不适用
作者贡献：研究设计：邹荣基、喻芳芳、贾卓鹏；论文撰写：邹荣基、喻芳芳；实验操作：邹荣基、喻芳芳、刘腾飞；数据分析：李丹霞、张俊斌；论文审定：贾卓鹏
数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可联系通信作者获取
利益冲突声明：无
致谢：不适用

参考文献

1 Fang Y, Zhang Z. Arsenic trioxide as a novel anti-glioma drug: a review[J]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 25: 44.
2 Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(suppl_4): iv1-iv86.
3 Zeng Z, Chen Y, Geng X, et al. NcRNAs: multi-angle participation in the regulation of glioma chemotherapy resistance (review)[J]. Int J Oncol, 2022, 60(6): 76.
4 Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.
5 Wang Y, Wu X, Ren Z, et al. Overcoming cancer chemotherapy resistance by the induction of ferroptosis[J]. Drug Resist Updat, 2023, 66: 100916.
6 Du R, Huang C, Liu K, et al. Targeting AURKA in cancer: molecular mechanisms and opportunities for cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 15.
7 Chen H, Hu J, Xiong X, et al. AURKA inhibition induces Ewing's sarcoma apoptosis and ferroptosis through NPM1/YAP1 axis[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(1): 99.
8 Mi Y, Chen L, Wang C, et al. AURKA knockdown inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression through ferroptosis[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28365.
9 Pathria G, Garg B, Borgdorff V, et al. Overcoming MITF-conferred drug resistance through dual AURKA/MAPK targeting in human melanoma cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(3): e2135.
10 Qin Y, Zhang S, Deng S, et al. Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2017, 31(5): 1123-1135.
11 Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210.
12 Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Behaile Teklemariam A, et al. Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: a systemic review[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 1349-1364.
13 Katsha A, Arras J, Soutto M, et al. AURKA regulates JAK2-STAT3 activity in human gastric and esophageal cancers[J]. Mol Oncol, 2014, 8(8): 1419-1428.

14 Yang P, He S, Ye L, et al. Transcription factor ETV4 activates AURKA to promote PD-L1 expression and mediate immune escape in lung adenocarcinoma[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2024, 185(9): 910-920.
15 Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 39.
16 Jiapaer S, Furuta T, Tanaka S, et al. Potential strategies overcoming the temozolomide resistance for glioblastoma[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2018, 58(10): 405-421.
17 Yan Y, Xu Z, Dai S, et al. Targeting autophagy to sensitive glioma to temozolomide treatment[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35: 23.
18 Kazan HH, Urfali-Mamatoglu C, Gunduz U. Iron metabolism and drug resistance in cancer[J]. Biometals, 2017, 30(5): 629-641.
19 Chen M, Zhu H, Li J, et al. Research progress on the relationship between AURKA and tumorigenesis: the neglected nuclear function of AURKA[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2282184.
20 Xia Z, Wei P, Zhang H, et al. AURKA governs self-renewal capacity in glioma-initiating cells via stabilization/activation of β-catenin/Wnt signaling[J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(9): 1101-1111.
21 Zheng D, Li J, Yan H, et al. Emerging roles of Aurora-A kinase in cancer therapy resistance[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(7): 2826-2843.
22 Rio-Vilarino A, Cenigaonandia-Campillo A, Garcia-Bautista A, et al. Inhibition of the AURKA/YAP1 axis is a promising therapeutic option for overcoming cetuximab resistance in colorectal cancer stem cells[J]. Br J Cancer, 2024, 130(8): 1402-1413.
23 Kurokawa C, Geekiyanage H, Allen C, et al. Alisertib demonstrates significant antitumor activity in bevacizumab resistant, patient derived orthotopic models of glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2017, 131(1): 41-48.
24 Yun D, Wang X, Wang W, et al. A novel prognostic signature based on glioma essential ferroptosis-related genes predicts clinical outcomes and indicates treatment in glioma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 897702.
25 Chen Y, Li Z, Cao Q, et al. Ferroptosis-related gene signatures in neuroblastoma associated with prognosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 871512.
26 Wang H, Ma Y. β-Elemene alleviates cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma cell via inhibiting JAK2/STAT3 pathway in vitro and in vivo[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 244.
27 Gai M, Zhao L, Li H, et al. LCP1 promotes ovarian cancer cell resistance to olaparib by activating the JAK2/STAT3 signalling pathway[J]. Cancer Biol Ther, 2024, 25(1): 2432117.
28 Yong X, Zhang Y, Tang H, et al. CDKN2A inhibited ferroptosis through activating JAK2/STAT3 pathway to modulate cisplatin resistance in cervical squamous cell carcinoma[J]. Anticancer Drugs, 2024, 35(8): 698-708.

收稿日期：2025 年 03 月 31 日 修回日期：2025 年 09 月 24 日
本文编辑：杨室淞 曹 越

引用本文：邹荣基, 喻芳芳, 刘腾飞, 等. AURKA激活JAK2/STAT3通路抑制铁死亡促进神经胶质瘤细胞替莫唑胺耐药[J]. 医学新知, 2026, 36(1): 70-79. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202503230.
Zou RJ, Yu FF, Liu TF, et al. AURKA promotes Temozolomide resistance in glioma cells by inhibiting ferroptosis through activation of the JAK2/STAT3 pathway[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2026, 36(1): 70-79. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202503230.