DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250307

金诺芬抑制胃癌细胞增殖与迁移的机制研究

王文轩[1]，祝唯敬[1]，李玉民[1,2,3]*

［1.兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030；
2.兰州大学环境肿瘤学中心，甘肃 兰州 730030；
3.甘肃省环境肿瘤学重点实验室，甘肃 兰州 730030］

【摘要】目的 旨在系统评估重定位药物金诺芬（Auranofin）对胃癌细胞的抗肿瘤活性，并揭示其多重作用机制。**方法** 在人胃癌细胞系AGS和MKN45及正常胃上皮细胞GES-1中，采用CCK8法、流式细胞术、Western blotting、ROS荧光探针及伤口愈合实验，系统考察金诺芬对细胞增殖、凋亡、迁移及关键信号通路的影响。**结果** 金诺芬呈时间—剂量依赖性显著抑制AGS与MKN45细胞增殖（对比GES-1 IC_{50}显著更低），表现出良好的肿瘤选择性。机制研究表明，金诺芬大量诱导细胞内活性氧（ROS）积累，上调促凋亡蛋白Bax、下调抗凋亡蛋白Bcl-2，激活线粒体依赖性凋亡通路；同时有效抑制细胞迁移，并显著上调免疫原性细胞死亡标志物——钙网蛋白（CRT）、HMGB1及HSP70。**结论** 金诺芬通过诱导ROS依赖的线粒体凋亡及潜在的免疫原性细胞死亡，多靶点抑制胃癌细胞的恶性生物学行为，验证了其作为胃癌药物重定位候选的潜力。

【关键词】金诺芬；胃癌；细胞凋亡；活性氧；免疫原性细胞死亡

中图分类号：R979.1　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2025）03-0048-08

Mechanisms of Auranofin in the inhibition of gastric cancer cell proliferation and migration

Wang Wenxuan[1], Zhu Weijing[1], Li Yumin[1, 2, 3]*

(1. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. Environmental Oncology Center, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
3. Gansu Provincial Key Laboratory of Environmental Oncology, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】Objective Aims to systematically evaluate the antitumor activity of the repurposed drug Auranofin against gastric cancer cells and to elucidate its multifaceted mechanisms of action. **Methods** A series of assays, including CCK8, flow cytometry, Western blotting, ROS fluorescence probe analysis, and wound healing assays, were conducted on human gastric cancer cell lines (AGS and MKN45) and a normal gastric epithelial cell line (GES-1) to systematically investigate the effects of Auranofin on cell proliferation, apoptosis, migration, and key signaling pathways. **Results** Auranofin significantly inhibited the proliferation of AGS and MKN45 cells in a time- and dose-dependent manner. It exhibited favorable tumor selectivity, with a markedly lower IC_{50} value than that in normal GES-1 cells. Mechanistic studies revealed that Auranofin induced a substantial accumulation of intracellular reactive oxygen species (ROS), which in turn upregulated the pro-apoptotic protein Bax,

收稿日期：2025-02-23；**修回日期：**2025-07-30

基金项目：甘肃省重大科技专项项目（22ZD6FA050；22JR9KA002；20ZD7FA003）；甘肃省自然科学基金项目（21JR1RA135；22JRRA1001）

通信作者：李玉民（1962-），男，甘肃民勤人，主任医师，教授，博士研究生导师，主要从事消化系统肿瘤领域的研究，
E-mail：liym@lzu.edu.cn

downregulated the anti-apoptotic protein Bcl-2, and thereby activated the mitochondrial-dependent apoptosis pathway. Concurrently, Auranofin effectively suppressed cell migration and significantly upregulated key markers of immunogenic cell death (ICD), including calreticulin (CRT), HMGB1, and HSP70. **Conclusion** This study demonstrates that Auranofin inhibits the malignant biological behaviors of gastric cancer cells through a multi-target inhibition involving the induction of ROS-dependent mitochondrial apoptosis and potential immunogenic cell death. These findings validate the potential of Auranofin as a drug repurposing candidate for gastric cancer.

【**Keywords**】Auranofin; Gastric cancer; Apoptosis; Reactive oxygen species; Immunogenic cell death

0 引言

胃癌是全球范围内一项严峻的临床挑战，其发病率与死亡率均位居癌症前列[1]。根据全球癌症统计数据，每年胃癌新发病例超过108万例，每年有77万人因患癌死亡[2]。胃癌患者预后不佳，主要归因于诊断时多为晚期以及现有治疗方案的固有局限性。尽管手术切除对早期病变具有根治性效果[3]，但晚期或转移性胃癌的治疗方案仍以全身化疗和靶向药物为主。这些疗法的临床效用因对基石药物（如顺铂、5-氟尿嘧啶和曲妥珠单抗）产生的原发性及继发性耐药而受到严重制约，并伴有显著的全身性毒性[4]。临床上迫切需要针对新分子通路的创新治疗策略，以克服耐药性并改善患者预后。

在此背景下，药物重定位已成为肿瘤学研究中的一种高效范式，其利用现有药物已知的安全性与药代动力学特征，旨在加速新药的研发进程[5]。该策略将已批准的临床药物用于新的疾病治疗，其优势在于具有较为明确的安全性和药代动力学特性，通过挖掘已获批药物的抗癌潜力，显著缩短了药物研发周期并降低了成本。金诺芬是一种经美国食品药品监督管理局批准用于治疗类风湿性关节炎的金基化合物[6-7]，被确定为一种有前景的抗癌重定位候选药物。其细胞毒性机制主要归因于其亲硫特性，该特性使其能够共价修饰关键调控蛋白内的半胱氨酸残基。研究[8]表明，金诺芬能不可逆地抑制硫氧还蛋白还原酶——一种在细胞氧化还原稳态中起关键作用的酶，进而产生氧化应激反应，促使癌细胞发生凋亡。这种抑制作用破坏了细胞内氧化还原平衡，导致活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）的积累，并继而诱导氧化应激介导的细胞凋亡[9]，临床前研究证实，金诺芬在包括非小细胞肺癌[10-11]、卵巢癌[6]、结肠癌[6]、白血病[12]在内的多种恶性肿瘤中均表现出强大的抗肿瘤活性，尤其在克服多重耐药性方面显示出显著效果。

因此，本研究旨在体外系统性地探究金诺芬对胃癌细胞的抗肿瘤效应，并阐明其对细胞增殖、凋亡、氧化还原信号及迁移等关键细胞过程的机制性影响。

1 材料与方法

1.1 试剂

实验所用主要试剂包括：金诺芬（A6733，Sigma-Aldrich，美国）；CCK8试剂盒（C0038，Beyotime，中国）；DCF-DA荧光探针（S0033，Beyotime，中国）；RIPA裂解液（P0013B，Beyotime，中国）；BCA蛋白定量试剂盒（CRT23227，Thermo Fisher Scientific，美国）。

1.2 细胞系与培养

实验使用的细胞系包括MKN45、AGS及正常胃上皮细胞GES-1，均购自武汉普诺赛生物公司。细胞均培养于含10%胎牛血清的RPMI1640培养基中。所有细胞在37°C、5% CO_2的培养箱中维持培养，并定期更换培养基以确保细胞处于对数生长期。

1.3 细胞活性测定

通过CCK8实验测定药物对胃癌细胞的半数抑制浓度（IC_{50}）。具体步骤如下：将MKN45和AGS细胞接种于96孔板，每孔接种5×10^3个细胞，培养24 h后分别加入金诺芬或其他候选药物（浓度0 nmol/L~10 000 nmol/L）。药物处理后，分别于12 h，24 h，48 h加入CCK8工作液，37°C孵育1 h，并使用酶标仪在450 nm处检测吸光度。每组实验设立3个复孔，并以未加药物的细胞作为空白对照。数据通过GraphPad Prism软件绘制剂量—效应曲线并计算IC_{50}。

1.4 Western blotting分析

通过Western blotting实验检测细胞中关键蛋白的表达情况。实验步骤如下：处理后细胞用RIPA裂解液提取总蛋白，冰上裂解30 min，12 000 g离心10 min，收集上清液，采用BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。将定量蛋白样品经SDSPAGE电泳分离后转移至PVDF膜（FFP24，Beyotime，中国），使用含5%脱脂奶粉的TBST溶液室温封闭1 h后，加入一抗Bax（ab182734，Abcam，英国），

Bcl2抗体（ab196495，Abcam，英国），GAPDH抗体（ab9485，Abcam，英国），β-tubulin抗体（ab6046，Abcam，英国），稀释比例均为1∶1 000。CRT（ab16731，Abcam，英国），HMGB1（ab18256，Abcam，英国），HSP70（SPA-810，StressMarq Biosciences，加拿大），（原液与抗体稀释比例1∶500），于4°C孵育过夜。加入HRP标记二抗（1∶5 000稀释）室温孵育1 h后，用ECL化学发光试剂盒（P0018M，Beyotime，中国）显影，通过ImageJ软件分析蛋白条带灰度值，计算目的蛋白与内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶的相对表达量。

1.5 ROS水平检测

细胞内的ROS水平通过DCFHDA（KM0062，百奥莱博，中国）探针进行定量检测。将MKN45和AGS细胞分别接种于6孔板中，培养至70%~80%融合度后，用不同浓度金诺芬处理48 h。处理后，加入10 μmol/L DCFHDA溶液37°C孵育30 min，孵育后使用荧光显微镜观察ROS水平的变化。流式细胞仪用于定量分析细胞内的荧光强度，进一步验证ROS水平的升高。

1.6 细胞划痕实验

使用细胞划痕实验评估金诺芬对胃癌细胞迁移的影响。将MKN45和AGS细胞接种于6孔板中，培养至90%融合。使用100 μL移液管头在细胞单层上划出划痕，洗涤去除脱落细胞后，加入不同浓度的金诺芬溶液，继续培养24 h。显微镜下拍照记录划痕宽度，计算迁移率：迁移率=[(划痕初始宽度−划痕最终宽度)/划痕初始宽度]×100%。

1.7 数据统计

所有实验均进行3次独立重复，数据以平均值±标准差表示。使用GraphPad Prism 8.0软件进行数据分析，组间差异采用单因素方差分析或Student's *t*检验进行比较，显著性水平设定为$P<0.05$。

2 结果

2.1 金诺芬对胃癌细胞的细胞毒性作用

为评估金诺芬对胃癌细胞的抑制作用，采用CCK8法测定金诺芬在MKN45、GES-1和AGS胃癌细胞中的IC_{50}。金诺芬对胃癌细胞具有显著的细胞毒性。AGS细胞在12、24、48 h的IC_{50}分别为1 364.6 nmol/L、663.7 nmol/L和162.9 nmol/L。MKN45细胞在12、24、48 h的IC_{50}分别为1 682.7 nmol/L、1 468.2 nmol/L和1 361.4 nmol/L。同时，GES-1细胞在12、24、48 h的IC_{50}分别为3 431.0 nmol/L、3 560.0 nmol/L和3 318.0 nmol/L。上述结果表明：金诺芬可通过浓度依赖性方式选择性杀伤胃癌细胞，且对正常胃上皮细胞毒副作用较低。通过剂量−反应曲线分析，进一步验证了金诺芬对胃癌细胞呈现显著浓度和时间依赖性细胞毒性（见图1）。

2.2 金诺芬诱导胃癌细胞凋亡

为阐明金诺芬在胃癌细胞中的促凋亡效应，我们首先通过流式细胞术（Annexin V-FITC/PI双染法）对细胞凋亡水平进行定量分析。结果显示，经金诺芬处理后，MKN45与AGS细胞系的凋亡率均呈现显著的剂量依赖性升高（$P<0.05$，见图2A）。

为进一步探究其潜在的分子机制，采用Western blotting技术检测了线粒体凋亡通路中的关键调控蛋白。与对照组相比，金诺芬处理显著上调了促凋亡蛋白Bax的表达水平，同时协同下调了抗凋亡蛋白Bcl-2的表达（见图2B）。这种表达变化导致Bcl-2/Bax显著降低，该比率是决定细胞凋亡启动的关键阈值。以上结果进一步证实了金诺芬通过诱导凋亡抑制胃癌进展的潜在作用。

2.3 金诺芬抑制胃癌细胞的迁移能力

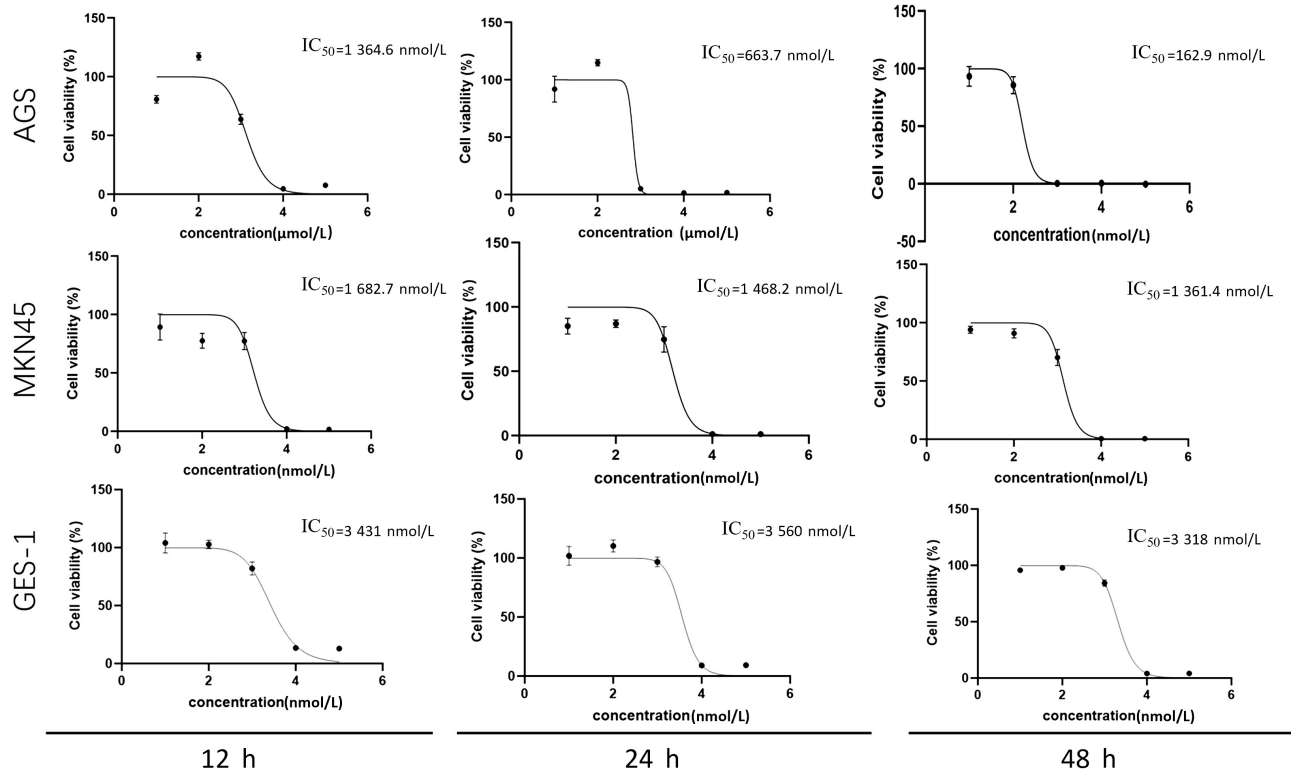
为了进一步研究金诺芬对胃癌细胞迁移能力的影响，我们进行了划痕实验，分别检测了MKN45和AGS细胞的迁移能力。实验结果显示，与空白对照组相比，经金诺芬处理24 h后，胃癌细胞划痕愈合率显著降低（MKN45下降48.6%，AGS下降14.6%，$P<0.01$），表明金诺芬可以抑制胃癌细胞迁移（见图3）。

2.4 金诺芬引起ROS生成及氧化应激反应

我们使用DCF-DA荧光探针检测了金诺芬对胃癌细胞内ROS水平的影响。DCFH-DA荧光检测结果显示，金诺芬在不同浓度处理作用下，细胞在6 h后的ROS水平显著增加。该变化在浓度依赖性上非常显著（见图4）。这些数据表明，金诺芬通过诱导ROS生成，触发了氧化应激反应。

2.5 金诺芬上调胃癌细胞中免疫原性细胞死亡相关标志物的表达

为探究金诺芬是否具备诱导免疫原性细胞死亡（Immunogenic Cell Death，ICD）的潜力，我们通过Western blotting实验检测了ICD关键标志物——内质网钙网蛋白（Calreticulin，CRT）、高迁移率



不同时间点（12、24、48 h）处理后，采用CCK8法检测金诺芬对胃癌细胞AGS、MKN45及正常胃上皮细胞GES-1活力的抑制作用。结果显示，金诺芬对胃癌细胞呈时间-剂量依赖性抑制作用，计算得到的IC_{50}如图所示。

图1　金诺芬对胃癌细胞（AGS、MKN45、GES-1）活力的影响

Figure 1　Effects of Auranofin on the viability of gastric cancer cells (AGS, MKN45) and normal gastric epithelial cells (GES-1)

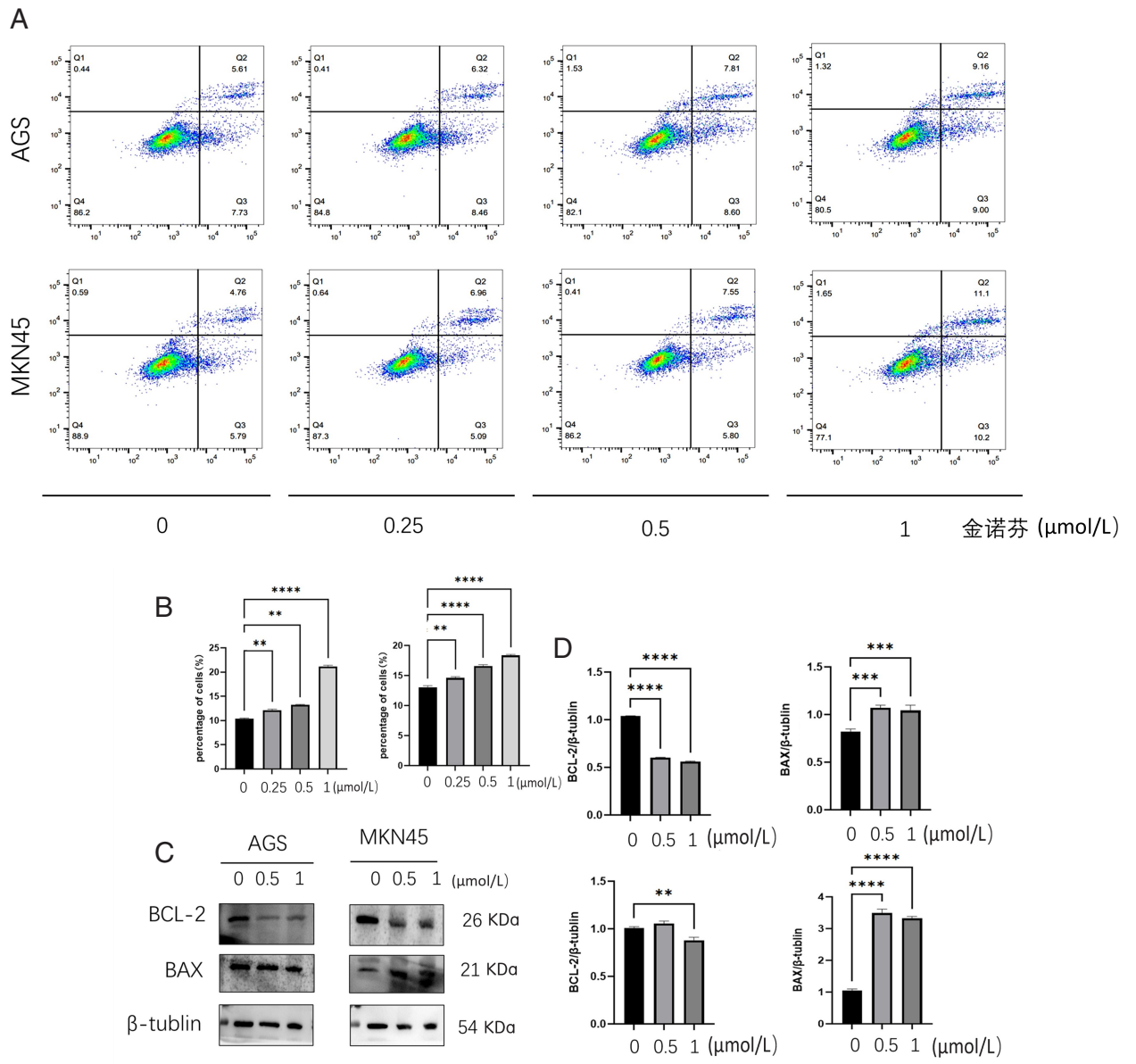
族蛋白B1（High Mobility Group Box 1，HMGB1）以及热休克蛋白70（Heat Shock Protein 70，HSP70）的蛋白总表达量。结果发现，经金诺芬处理的AGS和MKN45胃癌细胞中，CRT、HMGB1及HSP70的蛋白表达量均呈浓度依赖性显著上调（见图5）。这些结果表明，金诺芬能够上调ICD的关键标志物，提示其具备触发ICD的潜力。而且，ICD的发生依赖于这些标志物的亚细胞定位变化（如CRT表面易位、HMGB1胞外释放），有待后续实验进一步验证。

3　讨论

本研究系统性地探究了重定位药物金诺芬对胃癌的抗肿瘤活性。数据表明，金诺芬通过抑制增殖、迁移以及诱导胃癌细胞凋亡，发挥了强效的细胞毒性作用。从机制上看，这些效应与诱导氧化应激、调控Bcl-2家族蛋白以及激活复杂的细胞应激反应密切相关。已有研究[13]表明，金诺芬通过抑制TrxR等金属硫酶的活性，产生氧化应激并促进癌细胞凋亡。重要的是，金诺芬展现出良好的选择性特征，对正常胃上皮细胞的毒性显著更低，凸显了其治疗潜力。

本研究的核心之一是金诺芬通过内源性线粒体通路触发胃癌细胞凋亡，该机制与其作为TrxR强效抑制剂的作用一致[13-15]。通过破坏TrxR功能，金诺芬可显著提升细胞内ROS的水平，我们在胃癌细胞中证实了这一发现（见图2）。ROS水平的积累是破坏线粒体稳态的关键上游信号[16-17]。Western blotting分析揭示了Bcl-2/Bax发生显著改变，其特点在于抗凋亡蛋白Bcl-2的下调和促凋亡蛋白Bax的上调。该比率的改变是导致线粒体外膜通透化的关键事件，继而引发细胞色素c的释放和caspase-3激活，从而执行细胞凋亡程序。这种ROS依赖的凋亡机制与以往关于金诺芬在肺癌、卵巢癌等其他恶性肿瘤中作用的报道一致[18]，进一步证明了该通路在不同肿瘤类型中的一致性[18]。

除了细胞凋亡，本研究结果提示，金诺芬还可能引发了更复杂的细胞应激反应，并可能最终导致ICD[19]。我们观察到作为ICD核心标志物的CRT总蛋白水平显著上调。虽然CRT蛋白总量的增加是



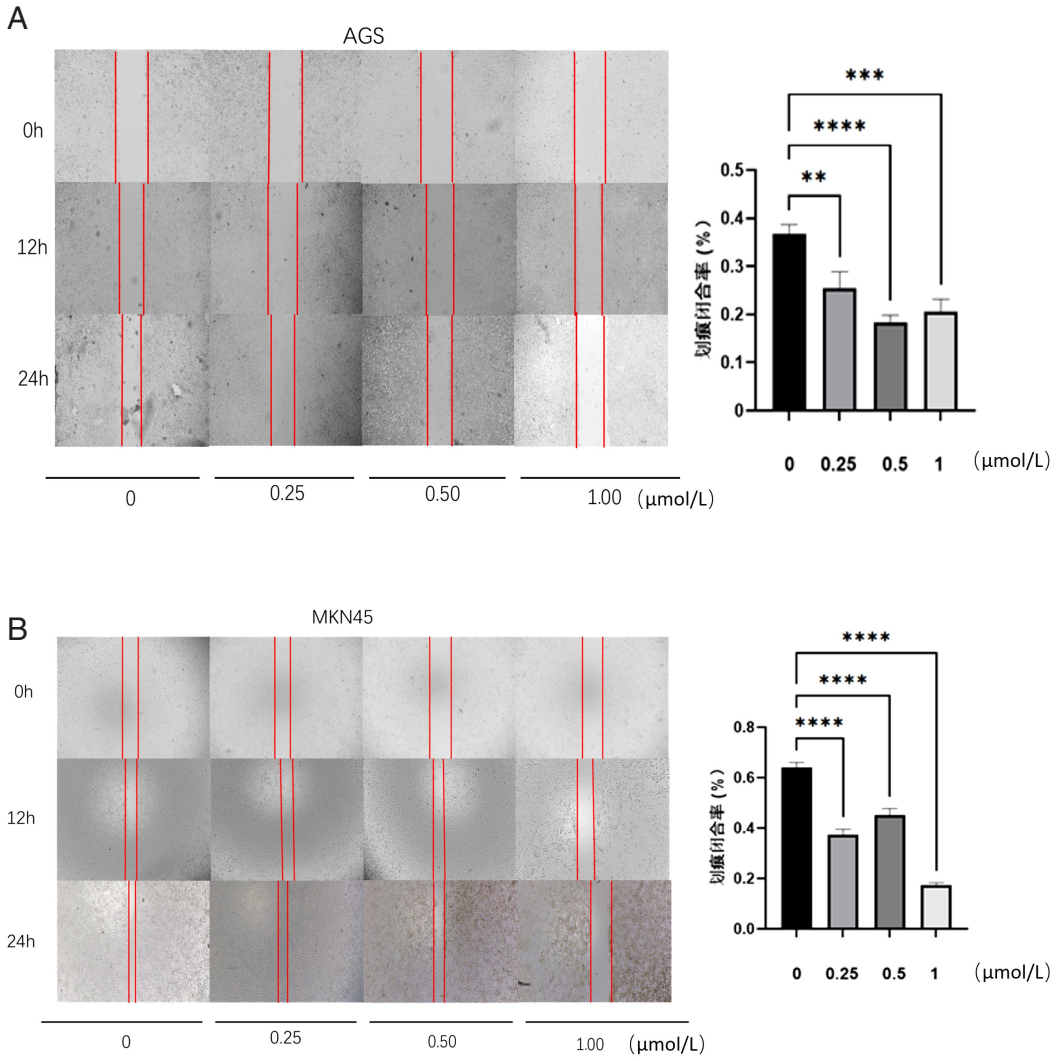
A：不同浓度金诺芬（0、0.25、0.5、1 μmol/L）处理AGS和MKN45细胞48 h后，采用Annexin V-FITC/PI双染法检测细胞凋亡的代表性流式细胞术散点图；B：各处理组细胞凋亡率（Annexin V阳性细胞百分比）的定量统计图；C：检测凋亡相关蛋白Bax、Bcl-2及内参蛋白GAPDH表达的代表性Western blotting条带图；D：Bax和Bcl-2蛋白相对表达水平的定量分析图。数据表示为平均值 ± 标准差（n=3），与对照组相比，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001，****P<0.000 1。

图2　金诺芬处理下胃癌细胞中凋亡和应激相关蛋白的表达

Figure 2　Expression of apoptosis and stress-related proteins in gastric cancer cells treated with Auranofin

其向细胞表面易位的前提[20]，但要最终确认其作为“eat-me”信号的功能，仍需通过免疫荧光或非透膜细胞的流式细胞术等方法直接证实其在细胞表面的暴露。同时，另一个关键的损伤相关分子模式，HMGB1的蛋白表达增加，也提示其存在从细胞核释放至胞外的潜力[11]，这将进一步放大这种免疫原性潜力。并且，我们还观察到HSP70的上调（见图5）是一种分子伴侣，其上调预示着强烈的蛋白毒性应激反应[21]。这些应激标志物的汇集表明，金诺芬的作用效果可能不仅包括直接的细胞毒杀伤，还包含了刺激抗肿瘤免疫应答的潜力，而这一重要假设亟待更深入的研究证实。

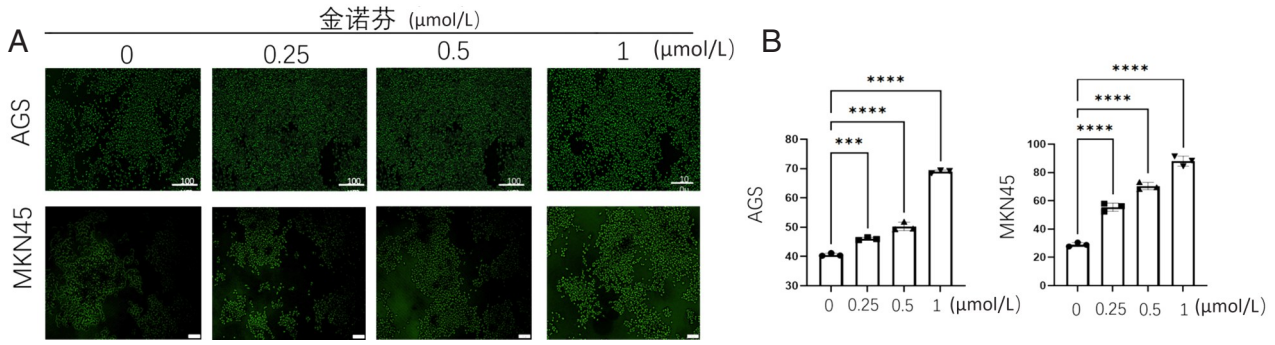
胃癌的侵袭性特征是其治疗困难的一个重要原因。肿瘤细胞的迁移与侵袭能力决定了肿瘤的转移潜力。通过细胞划痕实验发现，金诺芬能显著消弱胃癌细胞的迁移能力（见图3）。这表明，金诺芬可能干扰了调控细胞运动的关键过程，例如上皮-间质转化或细胞骨架动态。通过抑制转移级联反应中的关键步骤，金诺芬不仅可能控制原发肿瘤的生长，也可能阻止其转移扩散，这对于改善患者



A：左侧为AGS细胞经不同浓度金诺芬处理后，在0、12和48 h拍摄的代表性划痕愈合图像。右侧为划痕愈合率的定量统计图；B：左侧为MKN45细胞经不同浓度金诺芬处理后，在0、12和48 h拍摄的代表性划痕愈合图像。右侧为划痕愈合率的定量统计图。数据表示为平均值 ± 标准差（n=3）。（与对照组相比，**P<0.01，***P<0.001，****P<0.000 1）。

图3　金诺芬对胃癌细胞迁移的影响

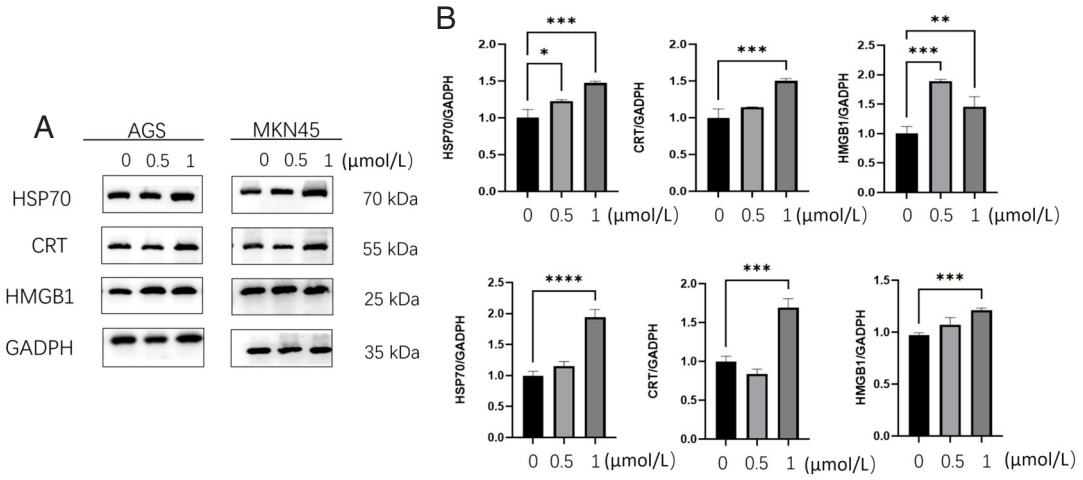
Figure 3　Effect of Auranofin on the migration of gastric cancer cells



A：代表性荧光显微图像，绿色荧光代表ROS水平，标尺：100 μm；B：细胞内ROS平均荧光强度的定量统计图。数据表示为平均值 ± 标准差（n=3），与对照组相比，***P<0.001，****P<0.000 1。

图4　金诺芬不同浓度处理下胃癌细胞ROS水平的荧光检测

Figure 4　Fluorescence detection of ROS levels in gastric cancer cells treated with different concentrations of genistein



A：AGS和MKN45细胞经不同浓度金诺芬（0、0.5、1 μmol/L）处理48 h后，检测ICD相关标志物CRT、HMGB1、HSP70及内参蛋白GAPDH表达的代表性Western blotting条带图；B：各蛋白相对表达水平的定量分析，数据表示为平均值 ± 标准差（n=3），*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001，****P<0.000 1，与对照组相比。

图5　金诺芬对胃癌细胞AGS凋亡及免疫原性细胞死亡标志物的影响

Figure 5　Effects of Auranofin on apoptosis and immunogenic cell death markers in gastric cancer AGS cells

的长期生存至关重要。

从临床和转化医学的角度看，将金诺芬重定位用于胃癌治疗的理念有待进一步研究。其在风湿病领域数十年应用积累的明确的药代动力学和安全性数据，极大地降低了其临床开发的风险并缩短了进程[22]。本研究发现，金诺芬对胃癌细胞具有选择性细胞毒性，而对正常胃上皮细胞的损伤较小（见图1），提示其具备潜在的治疗窗口，有望缓解化疗中的个别关键难题。然而，要将这些临床前发现转化为实际应用，仍需审慎考量。未来的研究应聚焦于使用胃癌患者来源的异种移植模型建立可靠的体内疗效。此外，设计合理的联合治疗方案也至关重要。鉴于金诺芬以氧化还原失衡为中心的独特机制，它可能与标准化疗药物或靶向药物产生协同作用，尤其是在克服胃癌治疗中常见的多重耐药性方面[23-24]。金诺芬的作用可能与其他化疗药物或靶向药物形成协同效应[25]，达到抗癌联合治疗。

尽管本研究揭示了金诺芬在胃癌治疗中的潜力，但仍存在一些局限性。首先，本研究主要通过体外细胞实验探讨了金诺芬的作用，缺乏在动物模型中的验证。未来的研究应进一步通过动物实验评估金诺芬的抗癌效果及其安全性。本研究揭示了金诺芬的核心作用机制，但其具体靶点仍需深入探索。特别是在ICD方面，本研究仅检测了相关标志物的总蛋白变化，未来需采用免疫荧光法（检测CRT表面易位）和ELISA法（检测上清液中HMGB1和HSP70的释放）等实验手段直接证实ICD的发生。未来的研究可以通过基因编辑技术或RNA干扰技术深入探讨金诺芬的作用机制，特别是与氧化应激、凋亡以及细胞迁移和侵袭相关的分子通路。

本研究为金诺芬作为胃癌治疗候选药物的潜力提供了有力的实验支持。金诺芬通过诱导ROS生成、增强CRT的表达、调节应激蛋白HMGB1和HSP70的水平，以及抑制细胞增殖、迁移和侵袭，展现了其作为胃癌治疗新候选药物的多重机制。结合金诺芬在临床中的应用现状和其在胃癌中的疗效，金诺芬可能成为一种有前景的药物重定位策略，为胃癌的治疗开辟新的方向。

参考文献

[1] GUAN W L, HE Y, XU R H. Gastric cancer treatment: Recent progress and future perspectives[J]. Journal of Hematology and Oncology, 2023, 16(1): 57.

[2] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Critical Reviews In Oncology / Hematology, 2023, 181: 103841.

[3] LI G Z, DOHERTY G M, WANG J P. Surgical management of gastric cancer: A review[J]. JAMA Surgery, 2022, 157 (5): 446-454.

[4] ALSINA M, ARRAZUBI V, DIEZ M, et al. Current developments in gastric cancer: From molecular profiling to treatment strategy[J]. Nature Reviews Gastroenterology

and Hepatology, 2023, 20(3): 155-170.

[5] XIA Y, SUN M, HUANG H, et al. Drug repurposing for cancer therapy[J]. Signal Transduction And Targeted Therapy, 2024, 9(1): 92.

[6] GAMBERI T, CHIAPPETTA G, FIASCHI T, et al. Upgrade of an old drug: Auranofin in innovative cancer therapies to overcome drug resistance and to increase drug effectiveness[J]. Medicinal Research Reviews, 2022, 42(3): 1111-1146.

[7] YAMASHITA M. Auranofin: Past to present, and repurposing[J]. International Immunopharmacology, 2021, 101(Pt B): 108272.

[8] CHEN W Q, ZOU P, ZHAO Z W, et al. Selective killing of gastric cancer cells by a small molecule via targeting TrxR1 and ROS-mediated ER stress activation[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 16593-16609.

[9] ONODERA T, MOMOSE I, KAWADA M. Potential anti-cancer activity of auranofin[J]. Chemical oh Pharmaceutical Bulletin, 2019, 67(3): 186-191.

[10] DEBEN C, BOULLOSA L F, FORTES F R, et al. Auranofin repurposing for lung and pancreatic cancer: Low CA12 expression as a marker of sensitivity in patient-derived organoids, with potentiated efficacy by AKT inhibition[J]. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, 2024, 43(1): 88.

[11] FREIRE BOULLOSA L, VAN LOENHOUT J, FLIESWASSER T, et al. Auranofin reveals therapeutic anticancer potential by triggering distinct molecular cell death mechanisms and innate immunity in mutant p53 non-small cell lung cancer[J]. Redox Biology, 2021, 42: 101949.

[12] CHEN L, REN A Q, ZHAO Y, et al. Direct inhibition of dioxygenases TET1 by the rheumatoid arthritis drug auranofin selectively induces cancer cell death in T-ALL[J]. Journal of Hematology and Oncology, 2023, 16(1): 113.

[13] ZHENG P S, XIA Y Q, SHEN X, et al. Combination of TrxR1 inhibitor and lenvatinib triggers ROS-dependent cell death in human lung cancer cells[J]. International Journal of Biological Sciences, 2024, 20(1): 249-264.

[14] ZOU P, CHEN M X, JI J S, et al. Auranofin induces apoptosis by ROS-mediated ER stress and mitochondrial dysfunction and displayed synergistic lethality with piperlongumine in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6 (34): 36505-36521.

[15] CUI X Y, PARK S H, PARK W H. Anti-cancer effects of auranofin in human lung cancer cells by increasing intracellular ROS levels and depleting GSH levels[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2022, 27(16): 5207.

[16] YANG M Q, LIU J X, LI J N, et al. The rheumatoid arthritis drug auranofin exerts potent anti-lymphoma effect by stimulating TXNRD-mediated ROS generation and inhibition of energy metabolism[J]. Redox Biology, 2024, 75: 103245.

[17] FREIRE BOULLOSA L, VAN LOENHOUT J, FLIESWASSER T, et al. Auranofin synergizes with the PARP inhibitor olaparib to induce ROS-mediated cell death in mutant p53 cancers[J]. Antioxidants, 2023, 12 (3): 667.

[18] CUI X Y, PARK S H, PARK W H. Auranofin inhibits the proliferation of lung cancer cells via necrosis and caspase-dependent apoptosis[J]. Oncology Reports, 2020, 44(6): 2715-2724.

[19] FORMAN H J, ZHANG H Q. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy [J]. Nature Reviews Drug discovery, 2021, 20(9): 689-709.

[20] CHIAPPETTA G, GAMBERI T, FAIENZA F, et al. Redox proteome analysis of auranofin exposed ovarian cancer cells (A2780)[J]. Redox Biology, 2022, 52: 102294.

[21] ROSENZWEIG R, NILLEGODA N B, MAYER M P, et al. The Hsp70 chaperone network[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019, 20(11): 665-680.

[22] VITALI V, MASSAI L, MESSORI L. Strategies for the design of analogs of auranofin endowed with anticancer potential[J]. Expert Opinion On Drug Discovery, 2024, 19 (7): 855-867.

[23] HATEM E, AZZI S, EL BANNA N, et al. Auranofin / Vitamin C: A novel drug combination targeting triple-negative breast cancer[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2019, 111(6): 597-608.

[24] INAGUE A, NAKAHATA D H, VIVIANI L G, et al. On the binding of auranofin to Prdx6 and its potential role in cancer cell sensitivity to treatment[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2024, 224: 346-351.

[25] HEI Z L, YANG S Y, OUYANG G F, et al. Targeting the redox vulnerability of acute myeloid leukaemia cells with a combination of auranofin and vitamin C[J]. British Journal of Haematology, 2024, 205(3): 1017-1030.