



王佳谊, 研究员, 博导, 上海市胸科医院基础医学研究中心主任, 兼任检验科及输血科主任。获国家优青、上海市优秀学术带头人、上海市启明星、上海市卫生系统银蛇奖二等奖等荣誉。担任中华医学会检验医学分会青年学组副组长, 中国医师协会检验医师分会委员、中华医学会检验医学分会青年教师科创联盟主席团成员、上海市医学会检验医学分会委员、上海市医师学会检验医师分会委员,《中国细胞生物学学报》编委。主持承担国家、省部级等科研项目19项。以第一/通讯作者身份发表SCI论文70余篇(其中IF>10, 16篇), 发表期刊包括*Mol Cell*、*Heptatology*、*Nucleic Acids Res*、*Nat Commun*、*Adv Funct Mater*、*ACS Nano*、*Small*等。获授权发明专利5项, 转化1项。

铁死亡在肿瘤诊断和治疗中的研究进展

邓怡然¹ 马丽芳^{1,2} 王佳谊^{1,2*}

(¹上海市胸科医院/上海交通大学医学院附属胸科医院检验科, 上海 200030;

²上海市胸科医院/上海交通大学医学院附属胸科医院胸部肿瘤研究所, 上海 200030)

摘要 铁死亡是一种有别于自噬、凋亡、坏死和焦亡的新型程序性细胞死亡方式, 其特点是细胞内过多的铁离子蓄积, 导致脂质过氧化反应, 最终引发细胞膜破裂和细胞死亡。这种独特的细胞死亡模式受多种细胞内代谢事件包括氧化应激、铁代谢、线粒体活动、氨基酸、脂质和糖的代谢等调节。近年来研究表明, 铁死亡参与到肿瘤发生、发展等多个生物学过程当中, 提示铁死亡在肿瘤诊断和治疗当中具有巨大的潜力。诱导铁死亡可以有效抑制肿瘤的生长和转移, 同时增加肿瘤细胞对其他药物的治疗敏感性。该文系统总结了铁死亡相关的分子调控机制, 以及它在肿瘤诊断和治疗当中的潜在应用价值。

关键词 铁死亡; 铁离子; 肿瘤诊断; 治疗; 调控机制

Research Progress on Ferroptosis in Tumor Diagnosis and Treatment

DENG Yiran¹, MA Lifang^{1,2}, WANG Jiayi^{1,2*}

(¹Department of Clinical Laboratory, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; ²Institute of Thoracic Oncology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

收稿日期: 2023-10-25 接受日期: 2023-12-05

国家自然科学基金(批准号: 82173015、82272679)、国家重点研发计划(批准号: 2022YFC2406600)和上海市科学技术委员会项目(批准号: 23XD1423200、21140902800)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-222000000, E-mail: jiayi.wang@sjtu.edu.cn

Received: October 25, 2023 Accepted: December 5, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82173015, 82272679), the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022YFC2406600), and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality Project (Grant No.23XD1423200, 21140902800)

*Corresponding author. Tel: +86-21-222000000, E-mail: jiayi.wang@sjtu.edu.cn

Abstract Ferroptosis is a novel way of regulated cell death, which is different from other forms of cell death, such as autophagy, apoptosis, necrosis and pyrodeath. It is characterized by excessive accumulation of lipid peroxides in an iron-dependent manner, resulting in cell membrane rupture and cell death. This unique pattern of cell death is regulated by a variety of intracellular metabolic events, including oxidative stress, iron handling, mitochondrial activity, and metabolism of amino acids, lipids and sugars. Recent studies have shown that ferroptosis is involved in biological process of tumor growth and progression, suggesting that ferroptosis has a great potential in tumor diagnosis and treatment. Ferroptosis inducers could effectively inhibit tumor growth and metastasis, while contribute the therapeutic sensitivity of tumor cells. This review systematically summarizes the molecular regulatory mechanism underlying ferroptosis, and provides its potential application in tumor diagnosis and treatment.

Keywords ferroptosis; iron; tumor diagnosis; treatment; regulatory mechanism

无论是在生理条件还是病理条件下, 细胞死亡是整个生命过程中不可避免的一环, 标志着整个细胞生命的结束。细胞死亡不仅是保证正常发育或组织稳态的生理过程, 也是一种破坏器官正常功能并导致局部或全身炎症的致病机制。既往研究将细胞死亡分为凋亡和坏死。最近的研究表明, 除了上述两种细胞死亡方式外, 还有其他新的程序性细胞死亡方式, 如自噬、坏死性凋亡、铁死亡、焦亡等。铁死亡(ferroptosis)是2012年由STOCKWELL团队^[1]首次提出的一种新的程序性死亡模式, 其特点是铁依赖性的脂质过氧化、活性氧大量堆积现象。它在形态和功能上明显区别于坏死、凋亡, 不具备典型的细胞坏死表现, 如细胞质、细胞器肿胀和细胞膜破裂, 也区别于凋亡的细胞收缩、染色质凝集和凋亡小体出现等典型表现, 主要表现为线粒体收缩、膜密度增加、线粒体嵴的减少或缺失、线粒体外膜的破裂、还原性物质谷胱甘肽(glutathione, GSH)减少和氧化性物质活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多^[1-3]。新近研究表明, 铁死亡在肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病等三类重大慢性疾病的发生和发展过程中发挥着重要的调节作用, 已经成为针对上述疾病进行诊断和治疗的研究热点。本文以阐述铁死亡相关的分子调控机制为基础, 总结其在肿瘤诊断和治疗当中的应用前景。

1 铁死亡

铁死亡是细胞内一个复杂的生物学过程, 主要是由铁、活性氧、多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)失衡引起的。该过程受到代谢、表观遗传、基因等多种因素调控。

2003年, DOLMA等^[4]发现了一种新的化合物erastin, 针对RAS突变的肿瘤细胞具有选择性致死突变作用, 但是该死亡方式与之前报道的细胞死亡方式均不同。它不具备细胞核形态的改变、DNA断裂和Caspase激活等表现, 并且该项生物学进程不能被Caspase抑制剂所挽救。随后, YAGODA等^[3]和YANG等^[5]发现这种死亡模式可以被铁离子螯合剂抑制并同时发现另一种成分RSL3可以诱发这种细胞死亡形式。2012年, DIXON等^[1]基于研究这种由于erastin诱导的独特的死亡特征, 将这种特殊的死亡模式命名为铁死亡。Erastin可以抑制胱氨酸-谷氨酸反向转运蛋白(system Xc⁻, SXC⁻)的表达, 引起半胱氨酸枯竭, GSH缺失, 继而导致氧化性死亡。铁死亡的发现为肿瘤研究开辟了全新的思路。

2 铁死亡的调控机制

2.1 代谢调控

2.1.1 铁离子代谢 过剩的铁经费托反应催化产生ROS, 最终引发铁死亡^[6]。机体内铁有两种氧化状态: Fe²⁺和Fe³⁺。机体最初通过十二指肠黏膜的肠上皮细胞吸收食物中的铁, 在肠上皮细胞内, Fe³⁺被十二指肠细胞色素b等铁还原酶还原为Fe²⁺。正常生理状态下, 大多数细胞的初级铁摄入依赖于转铁蛋白, 铁与转铁蛋白受体结合后经由受体介导的内吞作用内化。Fe²⁺通过二价金属转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)被转运到细胞中。因此, DMT1的过表达可以促进铁死亡。在铁死亡的过程中, 不仅涉及到铁的代谢, 还包括铁的储存。细胞内的铁以两种方式储存, 要么以无害

的形式储存在铁蛋白中, 要么以游离的 Fe^{2+} 的形式储存在细胞内不稳定的铁池中。研究表明, 肿瘤中铁蛋白的降解可以通过激活自养通路影响铁代谢, 最终引发铁死亡^[5]。自噬相关基因(*autophagy-related genes*, *ATG*)在调节自噬的过程中发挥关键作用, *Atg*蛋白可以参与自噬的起始过程并与同自噬相关的其他调节因子形成多种功能复合物。*NCOA4*是自噬体中最丰富、最稳定的蛋白, 发挥与*Atg*类似的功能, 是铁蛋白的特异性受体。缺乏*NCOA4*的细胞丧失了铁蛋白的降解能力, 导致胞内生物可利用铁减少^[7-8]。分别敲除*NCOA4*、*Atg5*或*Atg7*均可以抑制铁死亡。因此, 铁代谢在铁死亡中占据重要的作用。

2.1.2 脂质代谢 脂质是细胞膜结构的重要组成部分。膜脂质主要决定了膜结构的流动性、渗透性和完整性等生物学特性。膜脂质的组成变化可能会影响膜稳态, 其与多种疾病的发生相关^[9]。在各色的细胞膜组成结构当中, *PUFAs*结构中含有易被提取的双烯丙基氢原子, 极易被各种活性氧如羰基自由基和过氧化氢氧化。催化产生的脂质过氧化物变成了催化铁死亡的执行者, 其可以诱导细胞膜和细胞器膜磷脂结构破裂、功能性的大分子酶和蛋白质失活^[10-11]。因此结合在细胞膜表面的*PUFAs*, 而非游离的*PUFAs*, 是导致铁死亡的重要因素。

研究表明, 多种调节因子例如酰辅酶A合成酶长链家族成员4(*acyl-CoA synthetase longchain family member 4*, *ACSL4*)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(*lysophosphatidylcholine acyltransferase 3*, *LPCAT3*)、脂氧合酶(*lipxygenases*, *LOXs*)等^[12]介导脂质过氧化的酶促反应。*ACSL4*优先将花生四烯酸和肾上腺素分别合成花生四烯酰CoA(*arachidonic acid-CoA*, *AA-CoA*)和肾上腺酰CoA(*adrenaline CoA*, *AdACoA*), 接着二者被*LPCAT3*催化参与磷脂酰乙醇胺等膜磷脂的合成^[13-14]。插入膜上的长链多不饱和脂肪酸经*LOXs*氧化生成PEAA-OOH和PE-AdA-OOH, 进而诱发细胞发生铁死亡^[13,15]。对*ACSL4*和*LPCAT3*表达进行干预, 减少底物的量, 可以有效抑制细胞铁死亡事件的发生。与*PUFAs*不同, 外源性单不饱和脂肪酸(*exogenous monounsaturated fatty acids*, *MUFAs*)被酰辅酶A合成酶长链家族成员3(*acyl-CoA synthetase long-chain family mem-*

ber 3, *ACSL3*)激活, 进而替代质膜和其他位置上的*PUFAs*, 最终降低膜脂质对氧化和ROS累积的敏感性。此外, 4-羟基-2-壬烯酸(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)和丙二醛(*malondialdehyde*, *MDA*)是*PUFA*分解产生的两种主要的二次脂质过氧化物, 异常针对蛋白质和核酸进行修饰, 参与多种生化途径, 在多种疾病中发挥重要作用^[10]。二者可以作为铁死亡发生的生物标志物。

自噬溶酶体途径是维持正常代谢和氧化还原信号的主要过程之一, 4-HNE、MDA等脂质过氧化物可以激活该途径。*LOXs*是一种非血红素含铁双加氧酶, 是*GPX4*的一种独特的调节剂, 可以促进膜氧化应激和GSH的消耗, 因此*LOXs*的催化作用有助于铁死亡事件的发生^[16]。*LOXs*可以催化含有至少两个独立的顺式双键的*PUFAs*的双氧作用, 并将*PUFAs*氧化为相应的羟基衍生物, 转化为具有生物活性的脂质介质。同时, 其还可以在不同的碳位点氧化花生四烯酸(*rachidonic acid*, *AA*), 调节细胞内氧化还原的稳态^[17]。研究表明, 铁死亡的发生涉及到一个高度组织化的氧合中心, 即只有一种磷脂对AA进行加工, 表明了*LOXs*的重要调控机制, 而其抑制剂如维生素E族(生育酚和生育三烯醇)和黄酮类化合物可以有效预防铁死亡^[18]。综上, *ACSL3*、*ACSL4*和*LOXs*均为脂质过氧化反应的重要调节因子, 通过氧化*PUFAs*促进铁死亡。

2.1.3 氨基酸代谢 氨基酸代谢与铁死亡的调节密切相关, 主要通过调节GSH、GPX4和胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白等实现。谷胱甘肽是GPX酶活性的重要辅助因子, 可被NAD(P)H和谷胱甘肽还原酶循环利用。GSH形成了一个完整的抗氧化机制, 其是影响铁死亡发生的重要因素, GSH合成的破坏引发了铁死亡^[19]。*GPX4*是一种进化上高度保守的酶, 催化磷脂过氧化后产生氧化型谷胱甘肽的中和反应。*GPX4*在辅因子GSH的帮助下催化脂质过氧化物还原为相应的醇^[19]。因此, *GPX4*可以作为细胞解毒系统的关键成分, 保护细胞, 以抵抗ROS侵害。*GPX4*表达缺失或者使用小分子抑制剂如RSL3等可能导致磷脂过氧化物的累积最终导致铁死亡^[16,20]。*SXc⁻*是一种由轻链SLC7A11(xCT)和重链SLC3A2(4F2hc或者CD98hc)组成的氨基酸拮抗剂, 可以特异性介导细胞外L-胱氨酸和胞内L-谷

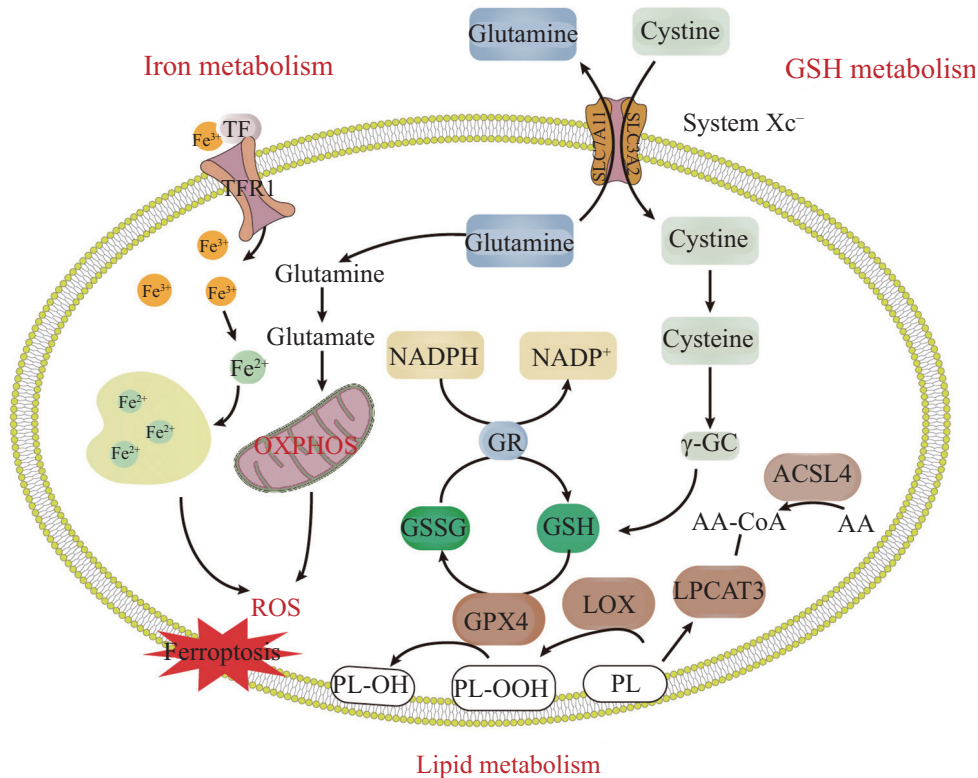


图1 铁死亡的三种主要调控机制

Fig.1 Overview of the three main ferroptosis mechanism

氨酸跨质膜交换^[21]。在SXC⁻介导胱氨酸进入细胞后,胱氨酸立即被还原为半胱氨酸,在谷胱甘肽合成酶的催化作用下,加入甘氨酸产生谷胱甘肽^[22]。因此,抑制SXC⁻系统引起的氨基酸代谢失衡可以诱发铁死亡,同时产物GSH本身可以影响SXC⁻的功能(图1)。Erastin同SLC7A5或SLC7A5/SLC3A2复合体联合可能会干扰SLC3A2/SLC7A11复合体在反式过程中摄取胱氨酸进而诱发铁死亡,而RSL3则不会影响该项进程^[1],综上,我们可通过调节SXC⁻和GPX4活性进而影响GSH的合成及循环来干预铁死亡。

2.2 表观遗传调控铁死亡

表观层面的调控是指在不改变遗传信息的基础上,对表达应用作出具体的指令,主要包括DNA修饰、非编码RNA调控、蛋白质修饰等三个层面。异常的表现遗传调控与肿瘤的发生发展密切相关,其中探索表观遗传对铁死亡的调控机制有益于开展针对肿瘤诊断和治疗方面的新方法。

2.2.1 非编码RNA调控铁死亡 非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)是一种大部分不编码蛋白质但具有调节功能的转录产物。ncRNAs可分为两

大类:调节性ncRNAs与管家ncRNAs。其中,调节性ncRNAs包括微小RNAs(microRNAs, miRNAs)、环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)、长链非编码RNAs(long ncRNAs, lncRNAs)、PIWI相互作用RNAs(PIWI-interacting RNAs, piRNAs)等,管家ncRNA包括核糖体RNAs(ribosomal RNAs, rRNAs)、小核RNAs(small nuclear RNAs, snRNAs)、小核核RNAs(small nucleolar RNAs, snoRNAs)等^[23]。ncRNAs已被证明在转录和转录后水平调控基因表达,从而参与肿瘤的发生和发展过程。现有证据表明,ncRNAs参与了铁死亡代谢机制的调控^[24]。

miRNAs是一类通过与mRNA的3'-UTR非翻译区进行碱基互补配对进而下调靶基因表达的ncRNAs^[25]。迄今为止,在人类转录组中共发现了近2 000余种与肿瘤铁死亡有关的miRNAs。miR-148a、miR-152、miR-107、miR-31、miR-141、miR-145、miR-182、miR-194和miR-758在结直肠癌和肝细胞癌中靶向转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1),干扰转铁蛋白(transferrin, TF)和TFR1的相互作用,抑制随后的铁输入^[26-29]。铁泵蛋白1(ferroportin 1, fpn1)分别于肺癌、骨髓瘤、结直

肠癌和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 被 miR-20a、miR-17-5p、miR-149 和 miR-150 靶向, 调节铁输出^[30-31]。此外, 一些与铁稳态相关的蛋白质因子也可能受到 miRNAs 的调控。例如, 在多癌种中证实 miR-29a-5p、miR-19-3p 和 miR-125b 可靶向铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH), 导致细胞内铁水平降低^[32-33]。然而, miR-133a 可靶向乳腺癌细胞中的铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL), 导致细胞内铁稳态的改变和耐药细胞对化疗药物的敏感性增加。

CircRNAs 是一类具有共价结构的非编码转录产物^[34]。与线性 RNAs 相比, 环状 RNAs 更加稳定和保守, 具有时空特异性和组织特异性。CircRNAs 具备作为 miRNA 海绵、编码蛋白质、捕获功能蛋白、管理亲本基因表达等功能, 调节 pre-RNA^[35-37]。研究表明, circRNAs 参与肿瘤相关铁死亡中的调控。例如, circRNA cIARS 被证实与 ALKBH5 相互作用, ALKBH5 是自噬的负调节因子, 这种相互作用导致 HCC 肿瘤细胞发生铁死亡^[38]。CircRAPGEF5 被发现与剪接调节因子 RBFOX2 相互作用, 阻碍其与 pre-mRNA 的结合, 导致 TFRC 特异性外显子被排除^[39]。此外, WANG 等^[40]发现, circRAPGEF5 还通过降低不稳定铁池水平和增加铁蛋白表达水平来抑制铁死亡。CircST6GALNAC6 与 HSBP1 相互作用, 抑制其丝氨酸-15 位点的磷酸化, 从而削弱 HSBP1 磷酸化引发的对铁死亡应激的保护反应。

LncRNAs 是一种长度超过 200 nt 的新型 nc-RNAs^[41]。越来越多的证据表明, lncRNAs 不是基因转录的“噪音”, 而是在 X 染色体失活、染色质重塑、mRNA 转换、基因转录和蛋白质表观遗传修饰等各种生理过程中具有重要生物学功能的调控因子^[42-45]。LncRNAs 已被证实参与十几种癌症中参与调节铁死亡。在肺癌中, lncRNA H19、lncOGFRP1 和 lncUc.339 作为竞争的内源性 RNAs, 分别针对 miR-19b-3p、miR299-3p 和 miR-339 发挥海绵作用, 从而抑制铁死亡^[42-44]。同样, lncHULC、lncHCG18 和 lncPVT1 分别作为 miR-3200-5p、miR-450b-5p 和 miR-214-3p 的 miRNA 海绵, 随后调节 *ATF4* 和 *GPX4* 的下游表达, 这导致铁死亡受到抑制并影响肿瘤的进展^[45]。

2.2.2 淋巴细胞特异性解旋酶调控铁死亡 淋巴细胞特异性解旋酶 (lymphocyte-specific helicase, LSH) 在正常细胞发育、代谢和癌症进展中起重要

作用。LSH 通过染色质修饰影响代谢基因, 抑制铁死亡并促进肿瘤发生^[46]。LSH 有助于将 WD 重复结构域 76 (WD repeat domain 76, *WDR76*) 募集到代谢基因启动子, 包括硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, *SCD1*) 和脂肪酸去饱和酶 2 (fatty acid desaturases, *FADS2*)^[47]。SCD1 和 FADS2 的上调表达通过影响脂质 ROS 和铁积累来抑制铁死亡。在 EGLNs 的帮助下, c-Myc 被募集到 *LSH* 基因启动子上, 上调 LSH 表达^[48-49]。SCD1, 一种催化单不饱和脂肪酸合成限速步骤的酶, 通过增加辅酶 Q 结合蛋白 10 (coenzyme Q-binding protein 10, CoQ10) 的表达量来抑制铁死亡, CoQ10 是一种内源性膜抗氧化剂, 其缺失与铁死亡有关。

2.2.3 去泛素化酶调控铁死亡 BRCA1 相关蛋白 1 (BRCA1-associated protein, *BAP1*) 编码细胞核中的去泛素酶 (deubiquitinase, DUB), 这是多癌种包括葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UVM)、肾细胞癌、间皮瘤和胆管癌等中常见的一种失活的肿瘤抑制因子。基因组分析数据表明, BAP1 的恢复促进了多梳抑制去泛素酶 (polycomb repressive deubiquitinase, PR-DUB) 复合物的形成, 并抑制了 *SLC7A11* 启动子上泛素化组蛋白 2A (histone 2A, H2Aub) 的占位^[47,50]。SLC7A11 的下调可阻止铁死亡, 因为它会导致胱氨酸饥饿和 GSH 消耗。在 UMRC6 细胞 (一种 BAP1 缺失的肾癌细胞系) 中, SLC7A11 的下调对癌细胞增殖的影响微乎其微, 提示 BAP1 通过调节 SLC7A11 表达介导肿瘤抑制。BAP1 是一种肿瘤抑制因子, 该基因可编码 DUB, 抑制染色质上的组蛋白 2A 泛素化 (H2Aub)。BAP1 通过去除 SLC7A11 上 H2Aub 中的泛素, 抑制 SLC7A11 的表达^[51]。BAP1 和 BRCA1 之间的相互作用以及它们作为表观遗传调控因子的作用可能有助于从氧化应激的角度理解铁死亡^[52]。此外, OTUB1 (OUT deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1) 是卵巢肿瘤 (ovarian tumor-related proteases, OTU) 家族成员去泛素酶。它可以直接与 SLC7A11 相互作用, 调节 SLC7A11 的稳定。去泛素酶对表观遗传标记的影响为铁死亡的调控提供了一种新的表观遗传机制。

3 铁死亡在肿瘤诊断中的应用

肿瘤是影响人类健康的重要疾病, 其治疗方法包括传统的手术治疗、放疗、化疗和现今发展迅猛

的靶向治疗、免疫治疗等新型治疗方式。传统的治疗方法在临床上难以取得理想的效果。而化疗和靶向治疗的耐药性是癌症研究面临的主要问题, 严重限制了肿瘤治疗的疗效。肿瘤发现的时机对于提高患者生存率是非常重要的, 提高早期诊断的疗效对于肿瘤治疗显得尤为迫切。研究铁死亡相关基因可能有助于肿瘤的早期诊断。

Hepcidin是一种调节铁外排的激素, 它促进癌细胞的增殖。该激素在肿瘤组织中的表达和调控是高度可变的^[53]。Hepcidin的浓度在许多癌症, 如骨髓瘤、霍奇金病、乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)等中升高^[54-57]。相反, Hepcidin在脑癌、肝细胞癌和肾细胞癌以及肝细胞癌中的浓度降低^[58]。大量研究表明, Hepcidin mRNA的高表达预示预后不良, 并与转移特征相关。Hepcidin可以与铁转运蛋白的细胞外环结合, 导致铁转运蛋白内化在网格蛋白包被的孔中, 随后在溶酶体中被破坏。在胰腺癌中, Hepcidin水平升高与肿瘤分期、血管侵犯和较差的总生存率相关。铁转运蛋白是癌症生物学中必不可少的蛋白质, 铁转运蛋白表达的基因上调足以降低各种癌症的增殖速度^[58]。铁转运蛋白表达水平的降低导致细胞内游离铁的增加, 从而增加肿瘤细胞的侵袭性。

铁蛋白(主要的铁储存蛋白)水平升高与高级别浆液性卵巢癌预后不良相关^[59-60]。铁蛋白升高也见于睾丸精原细胞瘤、胶质母细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、结直肠癌、胰腺癌和乳腺癌等中^[61-67]。铁蛋白升高是卵巢癌、肺癌和乳腺癌的可靠预后生物标志物。血清铁蛋白为这一研究提供了一个早期的定量标准, 低铁蛋白血检意味着机体缺铁。GRIFFITHS等^[68]提出血清铁蛋白检测联合粪便潜血检测可以提高结肠息肉和恶性肿瘤的检出率。DEMIR等^[69]最近的一项研究表明, 铁蛋白是CRC预后的有效标志物, 血铁蛋白水平高可能表明生存率差。另一种与铁死亡相关并可能作为结直肠癌检测的生物标志物的蛋白质是转铁蛋白, 一种在铁吸收和铁离子传递中起作用的糖蛋白。SHENG等^[59]研究表明转铁蛋白实验对CRC及癌前病变的检测准确率高于免疫粪便潜血实验。在肺癌中, EGFR的激活诱导了TFR1的细胞再分配。在结直肠癌中, JAK/STAT通路参与了TFR1的下调, 从而促进了癌症的进展。TFR1水平的升高可能与多种致癌基因

浓度升高有关, 如*c-myc*、*FBXL5*、*IRP2*或*HIF1*的表达水平升高^[67]。TFR2在癌细胞和胶质母细胞瘤中表达上调。这种增高的表达水平预示着胶质母细胞瘤具有良好的预后。此外, 需要注意的是, 转铁蛋白饱和度升高不仅是癌症发生的危险因素, 也是与死亡率增加相关的不良预后标志物。

过氧化物酶3(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor 3, PRDX3)是一类能够催化过氧化氢和有机氢过氧化物还原为水和醇, 通过解毒过氧化物来保护细胞免受氧化应激的功能性蛋白。研究表明, 高氧状态下的PRDX3可以作为体内铁死亡的特异性标记物。在铁死亡过程中, 线粒体脂质过氧化物会引发PRDX3过度氧化, 这种翻译后修饰会将半胱氨酸的巯基转化为亚硫酸或磺酸。一旦PRDX3过氧化, PRDX3就会从线粒体转运到质膜, 在质膜上抑制胱氨酸的吸收, 从而引起铁死亡。该项研究强调了铁死亡在病理生理条件下的重要性, 并为使用抑制铁死亡的药物治疗铁死亡相关疾病提供了可能性^[70]。

在不同的癌症中, miRNAs表达水平的改变会影响铁的摄入和/或铁的代谢。例如, 在肝细胞癌中, miR-148a水平的降低与*TFR1* mRNA水平相关, miR-152的下调可能导致*TFR1*水平升高^[29]。同样, 在肺癌和肺鳞状细胞癌中, miR-20表达量的增加导致铁转运蛋白mRNA表达水平的降低, 从而导致铁滞留, 并促进增殖^[30]。在乳腺癌患者中, miR-320在血浆和肿瘤组织中的表达水平降低。此外, miR-320水平升高可能抑制TFR1的表达, 抑制肿瘤增殖。在多发性骨髓瘤中, miR-17-5p在体外和体内被鉴定为铁转运蛋白的调节因子, 促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 进而促进肿瘤发展。综上所述, 这些异常的铁死亡相关蛋白作为恶性肿瘤和/或抗癌治疗反应的预后和/或预测性生物标志物具有潜在的临床价值。

4 铁死亡在肿瘤治疗中的应用

近年来, 针对铁死亡的药物研究已经成为一种新的有效的抗癌治疗策略。众多策略包括使用临床药物、实验用小分子化合物、铁死亡相关基因和纳米材料已经被用于诱导肿瘤细胞中的铁死亡(图2)。

4.1 针对铁死亡的临床和临床前药物

铁死亡参与肿瘤抑制, 已经被确认为众多肿

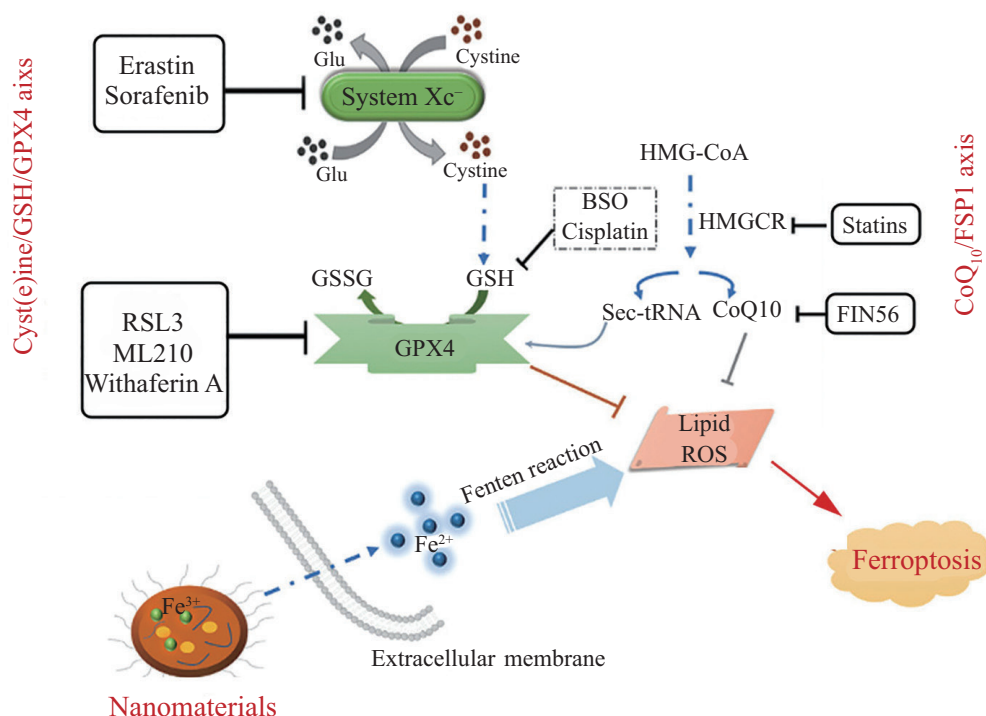


图2 铁死亡相关通路及其诱导剂(根据参考文献[71]修改)

Fig.2 Ferroptosis-related pathways and their inducers (modified from reference [71])

瘤包括非小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌等的病因和治疗靶点之一。相当多的铁死亡诱导剂已被开发成为潜在的癌症治疗药物,目前一些已进入临床试验并成为食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的药物。研究发现,为了适应脂质氧化诱导的应激,肿瘤细胞稳定GPX4的表达,增加依赖GPX4抗氧化系统的活性,从而避免铁死亡^[72]。GPX4的缺失对大部分肿瘤是致命的。针对GPX4开发小分子药物,如ML162、Withaferin A和阿特胺。其中,阿特胺已获得FDA批准用于卵巢癌的治疗。研究表明,RSL3也可以抑制GPX4的活性,阻碍小鼠纤维肉瘤的生长。另外,靶向GPX4可以作为肿瘤耐药的潜在治疗策略。实验表明,GPX4在耐药肿瘤细胞中的缺失可以导致肿瘤细胞发生铁死亡进而防止肿瘤的复发。抗氧化剂GSH已被证实是诱导肿瘤铁死亡的另一重要靶点。BSO可以通过抑制GSH的合成来减轻小鼠乳腺的肿瘤负荷^[73]。胱氨酸、半胱氨酸是合成GSH的重要底物,临床前试验表明,cyst(e)inase可以降解胱氨酸和半胱氨酸,并与免疫检查点抑制剂结合,协同促进T细胞介导的抗肿瘤免疫,诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[74-75]。顺铂可以诱导A549和

HCT116细胞内的GSH损耗和GPXs的失活,erastin和顺铂联用可以协同增加抗肿瘤作用。SXC⁻对GSH的合成至关重要,其抑制剂包括磺胺氮噻、索拉非尼等在肿瘤治疗方面均发挥了显著疗效。Erastin也抑制SXC⁻系统,实验发现其可以逆转宫颈癌异种移植瘤并抑制卵巢癌生长。

4.2 铁死亡与材料医学

纳米技术是解决靶向给药问题的有效工具,其输送系统的开发是医疗保健领域迈出的革命性的一步。使用纳米颗粒进行治疗剂的递送和控制,该方法具备靶向递送、控制递送、生物相容性、低毒性和在可接受的时间内降解等优良特性。使用携带化学物质或生物材料的纳米颗粒提供了改善现有铁死亡诱导剂功效的可能性,以及增加了开发用于治疗癌症的新诱导剂的可能性。例如,铁死亡诱导剂醉茄素A水溶性差,在体动物实验显示出高毒性。使用两亲性可降解的PH敏感纳米载体递送可以规避这种不利的药理学特征^[76]。在白血病细胞异种移植模型中,当erastin类似物IKE以聚乙二醇-聚乳酸-共乙醇酸纳米颗粒递送时,其抗肿瘤活性得到增强^[77]。此外,在异种植物模型中,超小的二氧化硅纳米颗粒可以通过增加铁的细胞内传

递和积累来触发铁死亡,从而抑制肿瘤生长^[78]。LI等^[79]联合设计研发了一种内源性修饰脑肿瘤靶向肽的工程化外泌体,并借由抗体复合的手段将其与磁性纳米颗粒结合;随后将siGPX4与DHODH的抑制剂BQR(Brequinar)分别负载于外泌体内及介孔硅的表面,同时联合3D打印技术构建的小鼠磁性头盔,完成了针对于脑胶质瘤的有效的铁死亡治疗方案。但是,应用纳米粒子等对人类健康的长期影响仍需仔细评估。

4.3 铁死亡与肿瘤免疫治疗联合

T细胞死亡有两个重要的生物学功能,一是T细胞完成对靶细胞的消灭,二是T细胞自身的死亡。T细胞作为适应性免疫反应和功能的主要参与者,通过选择性杀死感染或功能失调的细胞来维持体内平衡,并在癌症免疫治疗中发挥调节作用^[80]。肿瘤免疫治疗恢复并增强了CD8⁺ T细胞在肿瘤微环境中的效应功能。虽然尚无相关的体内和体外研究表明铁死亡在免疫治疗中的具体作用,但是铁死亡确实可以增强免疫治疗的抗癌作用^[74]。WANG等^[81]发现了免疫治疗激活的CD8⁺ T细胞增加了肿瘤细胞中脂质过氧化物的产生,促进了肿瘤细胞铁死亡,从而提高了免疫治疗的抗肿瘤效果。CD8⁺ T细胞释放的干扰素- γ (interferon- γ , IFN γ)下调了SXC的表达,降低了细胞对胱氨酸的摄取水平,从而导致了GSH的合成随之减少,同时,促进了肿瘤细胞中的脂质过氧化,最终引发了铁死亡。同时研究还对小鼠卵巢肿瘤ID8细胞和黑色素瘤B16细胞进行评估,发现IFN γ 和胱氨酸酶的协同作用导致细胞内脂质过氧化物的形成水平增加,加速细胞凋亡,这可能是因为胱氨酸酶可以通过降解胱氨酸和半胱氨酸显著诱导细胞氧化应激,导致细胞死亡^[81]。ZOU等^[82]将不同种类脂肪酸与IFN γ 组合诱导体外肿瘤细胞铁死亡的潜力,结果提示联合使用铁死亡诱导剂/激活剂与免疫检查点抑制剂可以改善临床治疗预后。此外,在ID8细胞的裸鼠异种移植模型中,免疫检查点PD-L1阻断剂与胱氨酸酶联合使用可增强T细胞介导的抗肿瘤免疫效应,并诱导肿瘤细胞铁死亡。在单独使用PD-L1阻断剂或胱氨酸酶处理的小鼠中,ID8细胞源性肿瘤生长同样受到抑制,但在使用这两种物质联合处理的小鼠中,ID8细胞源性肿瘤生长抑制水平显著加强。此外,谷氨酸/胱氨酸反向转运蛋白的表达水平与CD8⁺ T的识别、IFN γ

的表达和癌症患者的预后呈负相关^[83]。因此,T细胞促进肿瘤细胞铁死亡是一种新型的抗肿瘤机制。以肿瘤细胞铁死亡途径为靶点的联合治疗,特别是以免疫检查点阻断剂为一半的联合治疗,有望成为一种新型的肿瘤治疗方法。

5 总结与展望

本文系统阐述了铁死亡发生的分子调控机制,以及其在肿瘤的诊断和治疗中的潜在应用价值。作为一种新兴的程序性细胞死亡类型,铁死亡为多种癌症的治疗提供了潜在的治疗靶点,也正成为肿瘤学和抗癌研究的热点,因此科研人员对其发生的调控机制和参与的调控因子的了解也在不断增加。它在肿瘤治疗中具有很大的优势和潜力,因为诱导铁死亡可以杀死对其他类型的程序性细胞死亡具有抗性的癌细胞。然而,在肿瘤研究领域,铁死亡的研究仍处于初级阶段,关于铁死亡在肿瘤细胞生物学和治疗反应中的作用均是基于细胞系模型的,这些模型难以复现原位肿瘤及肿瘤与宿主微环境之间的影响。许多类型的肿瘤-宿主相互作用发生在肿瘤原发部位、淋巴、血液循环和远处转移的解剖学位置,这些因素会大大影响肿瘤的转移行为和治疗反应。因此,需要进一步结合单细胞测序、空间转录组、类器官等实验手段,从代谢途径、表观调控、基因突变谱等多角度分析铁死亡的调控机制。

参考文献 (References)

- [1] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-72.
- [2] GAO M, MONIAN P, PAN Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-32.
- [3] YAGODA N, VON RECHENBERG M, ZAGANJOR E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864-8.
- [4] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-96.
- [5] YANG W S, STOCKWELL B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-45.
- [6] ZHANG X, HE C, CHEN Y, et al. Cyclic reactions-mediated self-supply of H₂O₂ and O₂ for cooperative chemodynamic/starvation cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120987.

- [7] XIE Y, KANG R, SUN X, et al. Posttranslational modification of autophagy-related proteins in macroautophagy [J]. *Autophagy*, 2015, 11(1): 28-45.
- [8] LIN Q, LI S, JIN H, et al. Mitophagy alleviates cisplatin-induced renal tubular epithelial cell ferroptosis through ROS/HO-1/GPX4 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1192-210.
- [9] HARAYAMA T, RIEZMAN H. Understanding the diversity of membrane lipid composition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 715.
- [10] AYALA A, MUNOZ M F, ARGUELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438.
- [11] DIETRICH C, HOFMANN T G. Ferroptosis meets cell-cell contacts [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2462.
- [12] RICHARDSON D R, PONKA P. The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1331(1): 1-40.
- [13] YUAN H, LI X, ZHANG X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1338-43.
- [14] DIXON S J, WINTER G E, MUSAVI L S, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-9.
- [15] BEAUMELLE B D, VIAL H J. Acyl-coa synthetase-activity in plasmodium-knowlesi-infected erythrocytes displays peculiar substrate specificities [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1988, 958(1): 1-9.
- [16] SHINTOKU R, TAKIGAWA Y, YAMADA K, et al. Lipoxigenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3 [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2187-94.
- [17] KUHN H, BANTHIYA S, VAN LEYEN K. Mammalian lipoxigenases and their biological relevance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 308-30.
- [18] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420.
- [19] XIAO Z, LA FONTAINE S, BUSH A I, et al. Molecular mechanisms of glutaredoxin enzymes: versatile hubs for thiol-disulfide exchange between protein thiols and glutathione [J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(2): 158-77.
- [20] FUJII J, HOMMA T, KOBAYASHI S. Ferroptosis caused by cysteine insufficiency and oxidative insult [J]. *Free Radical Res*, 2020, 54(11/12): 969-80.
- [21] TU H, TANG L J, LUO X J, et al. Insights into the novel function of system Xc⁻ in regulated cell death [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3): 1650-62.
- [22] LU S C. Regulation of glutathione synthesis [J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1/2): 42-59.
- [23] ESTELLER M. Non-coding RNAs in human disease [J]. *Nat Rev Gene*, 2011, 12(12): 861-74.
- [24] ZHANG X, WANG L, LI H, et al. Crosstalk between noncoding RNAs and ferroptosis: new dawn for overcoming cancer progression [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 580.
- [25] ZUR HAUSEN H. The role of microRNAs in human cancer [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(5): 961.
- [26] KINDRAT I, TRYNDYAK V, DE CONTI A, et al. MicroRNA-152-mediated dysregulation of hepatic transferrin receptor 1 in liver carcinogenesis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1276-87.
- [27] HAMARA K, BIELECKA-KOWALSKA A, PRZYBYLOWSKA-SYGUT K, et al. Alterations in expression profile of iron-related genes in colorectal cancer [J]. *Mol Biol*, 2013, 40(10): 5573-85.
- [28] FU Y, LIN L, XIA L. MiR-107 function as a tumor suppressor gene in colorectal cancer by targeting transferrin receptor 1 [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, doi: 10.1186/s11658-019-0155-z.
- [29] BABU K R, MUCKENTHALER M U. miR-148a regulates expression of the transferrin receptor 1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1518.
- [30] BABU K R, MUCKENTHALER M U. miR-20a regulates expression of the iron exporter ferroportin in lung cancer [J]. *J Mol Med*, 2016, 94(3): 347-59.
- [31] SHI J, KONG Y, HU L, et al. Ferroportin downregulation promotes cell proliferation by modulating the Nrf2-MiR 17-5p axis in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 10(9): 624.
- [32] ZHANG R, PAN T, XIANG Y, et al. Curcumenol triggered ferroptosis in lung cancer cells via lncRNA H19/miR-19b-3p/FTH1 axis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 13: 23-36.
- [33] BIAMONTE F, BATTAGLIA A M, ZOLEA F, et al. Ferritin heavy subunit enhances apoptosis of non-small cell lung cancer cells through modulation of miR-125b/p53 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1174.
- [34] SHAN C, ZHANG Y, HAO X, et al. Biogenesis, functions and clinical significance of circRNAs in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 136.
- [35] WANG H H, MA J N, ZHAN X R. Circular RNA circ_0067-934 attenuates ferroptosis of thyroid cancer cells by miR-545-3p/SLC7A11 signaling [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 670031.
- [36] LIU Y, LI L, YANG Z, et al. Circular RNA circACAP2 suppresses ferroptosis of cervical cancer during malignant progression by mir-193a-5p/GPX4 [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5228874.
- [37] CHEN W, FU J, CHEN Y, et al. Circular RNA circKIF4A facilitates the malignant progression and suppresses ferroptosis by sponging miR-1231 and upregulating GPX4 in papillary thyroid cancer [J]. *Aging*, 2021, 13(12): 16500-12.
- [38] LIU Z, WANG Q, WANG X, et al. Circular RNA cIARS regulates ferroptosis in HCC cells through interacting with RNA binding protein ALKBH5 [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 6: 72.
- [39] XIA L, ZHANG C, LÜ N, et al. AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury via transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages [J]. *Theranostics*, 2022, 12(6): 2928-47.
- [40] WANG L, WU S, HE H, et al. CircRNA-ST6GALNAC6 increases the sensitivity of bladder cancer cells to erastin-induced ferroptosis by regulating the HSPB1/P38 axis [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(12): 1323-34.
- [41] BARTONICEK N, MAAG J L V, DINGER M E. Long noncoding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 43.
- [42] KOPP F, MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407.
- [43] LIU L, SU S, YE D, et al. Long non-coding RNA OGFRP1 regu-

- lates cell proliferation and ferroptosis by miR-299-3p/SLC38A1 axis in lung cancer [J]. *Anti Cancer Drugs*, 2022, 33(9): 826-39.
- [44] XU C, JIANG Z B, SHAO L, et al. Il-Element enhances erlotinib sensitivity through induction of ferroptosis by upregulating lncRNA H19 in EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106739.
- [45] ZHANG N, HUANG J, XU M, et al. LncRNA T-UCR Uc.339/miR-339/SLC7A11 axis regulates the metastasis of ferroptosis-induced lung adenocarcinoma [J]. *J Cancer*, 2022, 13(6): 1945-57.
- [46] YU W, MCINTOSH C, LISTER R, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in LSH mutant reveals de-repression of repeat elements and redundant epigenetic silencing pathways [J]. *Genome Res*, 2014, 24(10): 1613-23.
- [47] JIANG Y, HE Y, LIU S, et al. Chromatin remodeling factor lymphoid-specific helicase inhibits ferroptosis through lipid metabolic genes in lung cancer progression [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36.
- [48] MYANT K, TERMANIS A, SUNDARAM A Y M, et al. LSH and G9a/GLP complex are required for developmentally programmed DNA methylation [J]. *Genome Res*, 2011, 21(1): 83-94.
- [49] TAO Y, XI S, SHAN J, et al. Lsh, chromatin remodeling family member, modulates genome-wide cytosine methylation patterns at nonrepeat sequences [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(14): 5626-31.
- [50] ZHANG Y, SHI J, LIU X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181.
- [51] FAN L, YIN S, ZHANG E, et al. Role of p62 in the regulation of cell death induction [J]. *Apoptosis*, 2018, 23(3/4): 187-93.
- [52] GORRINI C, BANIASADI P S, HARRIS I S, et al. BRCA1 interacts with Nrf2 to regulate antioxidant signaling and cell survival [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(8): 1529-44.
- [53] PINNIX Z K, MILLER L D, WANG W, et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(43): 43ra56.
- [54] TESFAY L, CLAUSEN K A, KIM J W, et al. Heparin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2254-63.
- [55] WU X N, SU D, WANG L, et al. Roles of the hepcidin-ferroportin axis and iron in cancer [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2014, 23(2): 122-33.
- [56] HOHAUS S, MASSINI G, GIACHELIA M, et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 2538-43.
- [57] MAES K, NEMETH E, ROODMAN G D, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2 [J]. *Blood*, 2010, 116(18): 3635-44.
- [58] ZHOU Q, CHEN J, FENG J, et al. E4BP4 promotes thyroid cancer proliferation by modulating iron homeostasis through repression of hepcidin [J]. *Cell Death Dis*, 2018, doi: 10.1038/s41419-018-1001-3.
- [59] KUKULJ S, JAGANJAC M, BORANIC M, et al. Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-small-cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(2): 268-77.
- [60] TORTI F M, TORTI S V. Regulation of ferritin genes and protein [J]. *Blood*, 2002, 99(10): 3505-16.
- [61] WEINSTEIN R E, BOND B H, SILBERBERG B K. Tissue ferritin concentration in carcinoma of the breast [J]. *Cancer*, 1982, 50(11): 2406-9.
- [62] ESHHAR Z, ORDER S E, KATZ D H. Ferritin, a Hodgkins-disease associated antigen [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974, 71(10): 3956-60.
- [63] MARCUS D M, ZINBERG N. Isolation of ferritin from human mammary and pancreatic carcinomas by means of antibody immunoadsorbents [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1974, 162(2): 493-501.
- [64] SCHONBERG D L, MILLER T E, WU Q, et al. Preferential iron trafficking characterizes glioblastoma stem-like cells [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 441-55.
- [65] SORNJAI W, FLORA NGUYEN VAN L, PION N, et al. Iron and hepcidin mediate human colorectal cancer cell growth [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, doi: 10.1016/j.cbi.2020.109021.
- [66] VAUGHN C B, WEINSTEIN R, BOND B, et al. Ferritin content in human cancerous and noncancerous colonic tissue [J]. *Cancer Invest*, 1987, 5(1): 7-10.
- [67] COHEN C, SHULMAN G, BUDGEON L R. Immunohistochemical ferritin in testicular seminoma [J]. *Lab Invest*, 1983, 48(1): A16-A7.
- [68] GRIFFITHS E K, SCHAPIRA D V. Serum ferritin and stool occult blood and colon cancer screening [J]. *Cancer Detect Prev*, 1991, 15(4): 303-5.
- [69] DEMIR H, BEYPINAR I, URVAY S, et al. Prognostic role of pre-operative serum ferritin level in stage 2 colon cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(21): 6473-9.
- [70] CUI S, GHAI A, DENG Y, et al. Identification of hyperoxidized PRDX3 as a ferroptosis marker reveals ferroptotic damage in chronic liver diseases [J]. *Mol Cell*, 2023, doi: 10.1016/j.molcel.2023.09.025.
- [71] WANG H, CHENG Y, MAO C, et al. Emerging mechanisms and targeted therapy of ferroptosis in cancer [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(7): 2185-208.
- [72] STOCKWELL B R, JIANG X. The Chemistry and biology of ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 365-75.
- [73] YU M, GAI C, LI Z, et al. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3173-82.
- [74] CRAMER S L, SAHA A, LIU J, et al. Systemic depletion of L-cyst(e)ine with cyst(e)inase increases reactive oxygen species and suppresses tumor growth [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 120-7.
- [75] SUN X, OU Z, XIE M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-25.
- [76] HASSANNIA B, WIERNICKI B, INGOLD I, et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3341-55.
- [77] ZHANG Y, TAN H, DANIELS J D, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(5): 623.
- [78] KIM S E, ZHANG L, MA K, et al. Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth [J]. *Nat Nanotechnol* 2016, 11(11): 977-85.
- [79] LI B, CHEN X, QIU W, et al. Synchronous disintegration of fer-

- roptosis defense axis via engineered exosome-conjugated magnetic nanoparticles for glioblastoma therapy [J]. *Adv Sci*, 2022, doi: 10.1002/advs.202105451.
- [80] SPETZ J, PRESSER A G, SAROSIEK K A. T cells and regulated cell death: kill or be killed [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 342: 27-71.
- [81] WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270.
- [82] LIAO P, WANG W, WANG W, et al. CD8⁺ T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4 [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 365.
- [83] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. *Sci Transl Med*, 2016, doi: 10.1186/s12943-021-01489-2.