

肿瘤细胞的铁死亡机制

付宇¹, 黄桂芹¹, 王英迪¹, 程润¹, 刘伟洁¹, 缪明星², 颜天华^{1*}

(¹中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 210009; ²中国药科大学药学院, 南京 210009)

摘要: 各种原因引起的恶性肿瘤是我国目前导致死亡的重要原因之一。我国每年新发癌症人数与癌症死亡人数持续升高。铁死亡是一种程序性细胞死亡过程。铁积累、脂质过氧化和抗氧化防御失衡会引发细胞膜氧化损伤, 导致细胞铁死亡。诱导肿瘤细胞铁死亡是肿瘤治疗的可行研究方向, 引起肿瘤细胞铁死亡的机制也将成为抗肿瘤药物研发的关键内容。本文就肿瘤细胞铁死亡的机制进行综述, 以期抗肿瘤新药研发和肿瘤治疗提供新的思路。

关键词: 铁死亡; 肿瘤; 脂质过氧化; 抗氧化防御

Ferroptosis mechanism of cancer

FU Yu¹, HUANG Guiqin¹, WANG Yingdi¹, CHENG Run¹, LIU Weijie¹,

MIAO Mingxing², YAN Tianhua^{1*}

(¹College of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

²College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Malignant tumors caused by various reasons are one of the main causes of human death in China. The number of new cancers and cancer deaths in China continues to rise every year. Ferroptosis is a process of programmed cell death. Iron accumulation, lipid peroxidation, and imbalance of antioxidant defense will lead to oxidative damage of cell membrane and ferroptosis. Ferroptosis of tumor cells is a feasible research direction for tumor therapy, and the mechanism of ferroptosis of tumor cells will also become the key content of anti-tumor drug research. This paper reviews the mechanism of ferroptosis in tumor cells, in order to provide new ideas for the development of new anti-tumor drugs and tumor treatment.

Key Words: ferroptosis; tumor; lipid peroxidation; antioxidant defense

根据2022年我国国家癌症中心发布的全国癌症统计数据, 2016年全年, 我国癌症新发病例406.4万, 癌症死亡人数241.4万, 发病率前五名依次是肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌, 这五种癌症占总新发病例的57.3%; 死亡人数前五名依次是肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌, 占总死亡人数的69.3%^[1]。根据世界卫生组织2021年数据可知: 在2020年, 全球新发癌症病例1 929

万例, 其中中国新发癌症457万人, 占23.7%; 中国癌症死亡人数为300万, 占总癌症死亡人数的30%^[2]。癌症给中国社会和患者家庭带来了难以磨灭的阴影。随着检测手段和医疗技术的不断发展, 肿瘤的治疗方面大有进步, 肿瘤治疗药物的研发也在持续发展。

细胞的死亡方式可分为非程序性细胞死亡和程序性细胞死亡两大类。非程序性细胞死亡也称

收稿日期: 2022-08-16

第一作者: E-mail: fuyu_2020@163.com

*通信作者: E-mail: 1020050806@cpu.edu.cn

为细胞坏死,程序性细胞死亡又根据各自不同的分子机制分为凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等^[3]。程序性细胞死亡对细胞维持其形态及功能有着重要意义。近些年,人们对细胞凋亡进行了广泛的研究,但是靶向胱天蛋白酶家族或B淋巴细胞瘤-2基因家族等细胞凋亡调节因子来治疗肿瘤的药物研发仍然面临挑战,因为对细胞凋亡产生抵抗是癌症的特征之一^[4]。因此,靶向细胞凋亡以外程序性细胞死亡过程药物的研发可能会提供一种抑制肿瘤生长的临床治疗方案。2012年,铁死亡的概念被提出,铁死亡是一种依赖铁离子的程序性细胞死亡,特征是不受限制的脂质过氧化和因此引起的细胞膜破裂^[5]。近几年,铁死亡相关研究呈指数级增长。诱导肿瘤细胞铁死亡或将成为肿瘤治疗的可行研究方向,诱发肿瘤细胞发生铁死亡的化合物和引起肿瘤细胞发生铁死亡的机制也将成为抗肿瘤药物研发的重点内容。

1 铁死亡的特征

与焦亡、自噬、凋亡等程序性细胞死亡有所不同,发生铁死亡的细胞形态、生化特征表现出不同的特点。通过透射电镜可以观察到,发生铁死亡的细胞细胞核大小正常,无明显变化,也没有染色质凝聚等特征;但存在线粒体变小、线粒体膜密度增加、脊减小或消失、线粒体外膜破裂等特征^[5]。有研究结果显示,发生铁死亡的细胞还有自噬体增加的特点,提示铁死亡与自噬这两种程序性细胞死亡有关联^[6]。研究表明,铁死亡可在相邻细胞中快速传播^[7]。在铁死亡过程中,存在铁积累和脂质过氧化这两个引发细胞膜氧化损伤的关键特征^[5]。铁死亡的发生亦与氧化损伤和抗氧化防御之间的失衡密切相关。

2 铁死亡的分子机制

2.1 铁的毒性与铁死亡

细胞内过量的 Fe^{2+} 可通过芬顿(Fenton)反应诱发铁死亡。与非肿瘤细胞相比,肿瘤细胞的生长更加依赖微环境中的铁。铁元素摄入的增加会增加肝癌和乳腺癌等几种癌症的风险^[8]。铁螯合药物或增加铁介导毒性的药物可用于癌症患者的治疗。食物中的铁主要会在人体的十二指肠以 Fe^{2+} 的

形式被吸收入血,进入血液中后, Fe^{2+} 会被铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+} , Fe^{3+} 再与血浆中的转铁蛋白(transferrin, TF)结合并运送到组织中^[9]。细胞膜上存在转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR),1分子TF可携带2分子的 Fe^{3+} 与TFR结合,以内吞的方式进入细胞,随后 Fe^{3+} 被释放到细胞质中^[10]。然后, Fe^{3+} 被前列腺六次跨膜上皮抗原3(six-segment transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 被存储在不稳定铁池和由铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)及铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)组成的铁蛋白中^[11]。 Fe^{2+} 主要由细胞膜中的溶质载体家族40成员1(solute carrier family 40 member 1, SLC40A1)排出,也可以通过外泌体以铁蛋白的形式排出, Prominin 2蛋白可促进多囊泡体和外泌体的形成,使细胞内储存的铁排出至体外^[12]。此外,膜铁转运蛋白(recombinant ferroportin, FPN)可将过量的 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+} ,以上各机制使细胞内铁元素保持动态平衡。Fenton反应是指 Fe^{2+} 和过氧化氢反应生成 Fe^{3+} 和氧自由基的反应,细胞内过量的铁可通过铁依赖性Fenton反应产生氧自由基和活性氧(reactive oxygen species, ROS)并激活脂氧合酶等含铁酶,进而导致细胞产生氧化应激并发生脂质过氧化过程,诱发铁死亡^[13]。铁硫簇是维持氧化还原和铁稳态的重要辅助因子,可抑制不稳定铁池,减少铁负荷,半胱氨酸脱硫酶等通过参与铁硫簇的合成抑制铁死亡^[14]。

2.2 脂质过氧化与铁死亡

发生铁死亡的细胞会出现不受限制的脂质过氧化,使细胞膜破裂,导致细胞死亡。细胞中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)在长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)作用下合成PUFA-CoA,再经溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophospholipid acyltransferase 3, LPCAT3)促进PUFA-CoA酯化并生成多不饱和脂肪酸磷脂(polyunsaturated fatty acid-containing phospholipids, PUFA-PLs)^[15]。NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX)氧化NADPH,产生 NADP^+ 和过氧化氢,过氧化氢通过Fenton反应产生氧自由基和ROS,ROS可

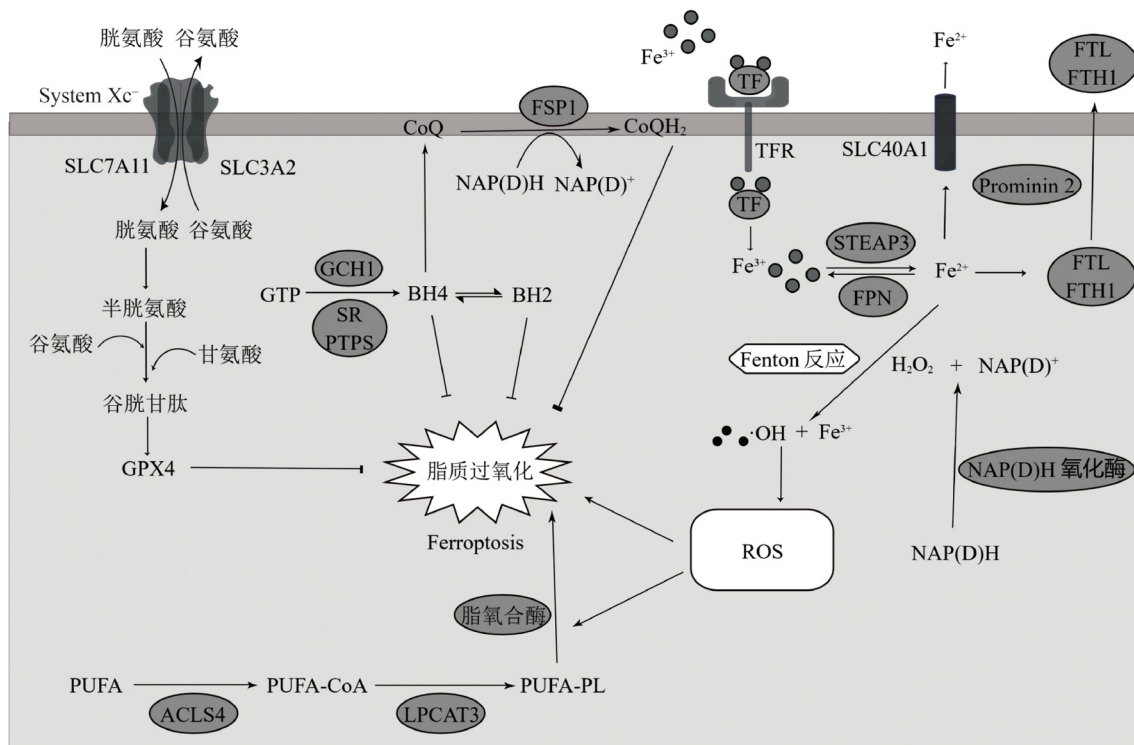


图1 铁死亡的分子机制(本图采用Figdraw绘制)

使细胞膜上的PUFA-PLs过氧化^[16]。PUFA-PLs在ROS和脂氧合酶双重作用下氧化,产生过氧化的PUFA-PLs,进而导致脂质双层膜破坏,影响膜功能,发生铁死亡。过氧化物酶体介导的缩醛磷脂生物合成为铁死亡过程中的脂质过氧化提供了另一种多不饱和脂肪酸来源^[17]。氧化的PUFA无法脱离ACSL4和LPCAT3的作用单独引起铁死亡,钙离子非依赖性磷脂酶A2 β 可去除PLs上过氧化的PUFA,使氧化的PUFA无法保留在膜结合的PLs上,抑制p53引起的铁死亡^[18]。因此,铁死亡不是单纯的脂质过氧化过程,而是细胞膜上过氧化PUFA-PLs的致命积累。细胞毒性T淋巴细胞可分泌干扰素 γ ,上调ACSL4,促进肿瘤细胞铁死亡^[19]。

2.3 抗氧化防御与铁死亡

发生铁死亡的细胞通常会伴随抗氧化防御系统与脂质过氧化之间的失衡,细胞内抗氧化防御系统无法限制脂质过氧化程度,不能维持细胞内的稳定。

2.3.1 GSH-GPX4抗氧化系统

胱氨酸/谷氨酸转运蛋白(system Xc⁻, xCT)由

溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)两个部分组成, xCT可将谷氨酸转运至细胞外,同时将胱氨酸转运至细胞内^[20]。胱氨酸进入细胞后可被氧化为半胱氨酸,随后在谷氨酸-半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合成酶作用下,结合甘氨酸生成谷胱甘肽(glutathione, GSH)^[21]。谷胱甘肽有氧化型和还原型两种形式,谷胱甘肽还原酶可以催化二者互变,两种形式的谷胱甘肽参与调控细胞内的氧化平衡。GSH是谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的辅因子,可将过氧化的PUFA-PLs还原为对应的醇,GPX4可抑制细胞脂质过氧化过程进而抑制细胞铁死亡的发生^[22]。转录因子核因子红系2相关因子2是一种重要的抗氧化剂转录调节因子,通过作用于xCT促进GPX4生成^[4]。GSH-GPX4抗氧化系统在细胞铁死亡过程中起着重要的作用,抑制GSH-GPX4抗氧化系统可促进细胞发生铁死亡。细胞毒性T淋巴细胞分泌的干扰素 γ 可下调SLC7A11和SLC3A2,诱导肿瘤细胞铁死亡^[23]。小窝蛋白-1参与胆固醇稳态和脂质运输

等过程,本实验室前期研究发现,小窝蛋白-1表达下调时肺癌细胞抗氧化防御能力增强^[24]。

2.3.2 FSP1-CoQ-NAD(P)H通路

线粒体凋亡诱导因子2可诱导凋亡,因其可抑制GPX4缺失引起的铁死亡特征,又称为铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)。FSP1抑制铁死亡与泛醌(又称辅酶Q, CoQ)有关, FSP1在细胞膜上利用NADH和NADPH还原CoQ,还原型CoQ(CoQH₂)通过与自由基结合,进而抑制脂质过氧化过程^[25]。

2.3.3 DHODH-CoQH₂通路

二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)存在于线粒体内膜,参与嘧啶的合成,可以将线粒体内膜中的CoQ还原为CoQH₂。当GPX4抗氧化防御系统失活时, DHODH激活并使CoQH₂生成增加,抑制线粒体中的脂质过氧化^[26]。一方面,线粒体中的GPX4和DHODH-CoQH₂通路可抑制线粒体内的脂质过氧化;另一方面,胞质中GPX4和FSP1-CoQ-NAD(P)H通路可抑制非线粒体的脂质过氧化过程,二者协同作用,抑制铁死亡。

2.3.4 GCH1通路

GTP环化水解酶1(GTP cyclohydrolase 1, GCH1)是四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)合成限速酶。BH4脱氢氧化生成二氢生物蝶呤(dihydrobiopterin, BH2), BH4可以通过二氢叶酸还原酶再生。BH4和BH2一方面通过捕获自由基,用2个多不饱和酰基链选择性保护磷脂,引起脂质重塑,抑制铁死亡; BH4可介导苯丙氨酸转化为酪氨酸,使CoQ生物合成前体4-羟基苯甲酸酯的合成增加,进而使CoQ合成增加,通过FSP1-CoQ-NAD(P)H通路和DHODH-CoQH₂通路进一步抑制脂质过氧化,抑制铁死亡^[27]。

GCH1、FSP1-CoQ-NAD(P)H通路和DHODH-CoQH₂通路独立于GSH-GPX4抗氧化系统,与GSH-GPX4抗氧化系统一起,共同抑制脂质过氧化,进而抑制铁死亡的发生。

3 铁死亡在肿瘤中的研究进展

3.1 MAPK通路与铁死亡

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein

kinases, MAPK)信号通路在多种病理和生理过程的氧化应激反应中起重要作用。细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)和p38蛋白作为三种主要的MAPK下游分子,参与MAPK信号通路并影响细胞增殖、自噬、凋亡和炎症反应^[28]。铁死亡诱导剂伊拉斯汀(Erastin)可通过抑制xCT活性来抑制胱氨酸和谷氨酸的转运,进而抑制GPX4的活性,诱导铁死亡的发生^[5]。已有研究证实, Erastin抑制xCT活性可促进JNK和p38的磷酸化但对ERK无影响,抑制JNK和p38活性亦可显著降低Erastin诱导的人原髓细胞白血病细胞的细胞毒性;而抑制ERK/MEK活性对Erastin诱导的细胞死亡没有影响^[29]。细胞内ROS可激活MAPK/JNK和MAPK/p38信号通路,促进肝癌细胞凋亡和铁死亡,抑制MAPK信号转导可以保护肺癌细胞免受铁死亡^[30]。但另一项研究结果表明, Erastin可直接激活MAPK/ERK通路,进而激活STAT3,促进人胰腺导管腺癌细胞的铁死亡^[31]。

3.2 TGF-β通路与铁死亡

转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路主要通过Smad蛋白(Sma- and mad-related protein)发挥作用(Smad可分为受体调控的Smad、通用Smad和抑制型Smad三种),除了经典的Smad通路,也可通过非Smad依赖的信号通路发挥作用^[32]。TGF-β通路直接发挥作用的同时, TGF-β家族细胞因子也能激活其他信号通路发挥作用。在铁死亡方面,研究表明, TGF-β1/Smad3信号通路可抑制肝癌细胞xCT的表达,降低肝癌细胞中GSH的水平,促进肝癌细胞铁死亡^[33]。上皮-间充质转化是一个与肿瘤转移相关的表型可塑性过程,上皮细胞失去极性和细胞之间的黏附,与基底膜连接的上皮表型发生改变^[34]。发生上皮-间充质转化的细胞CDH1基因表达下调。研究表明, CDH1基因可抑制铁死亡, TGF-β2/Smad2信号通路的激活可抑制CDH1基因表达,从而使细胞发生铁死亡^[35]。

3.3 AMPK通路与铁死亡

作为中心能量代谢开关,磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)在细胞生理学和包括癌症在内的慢性疾病的病理发展中

发挥着至关重要的作用^[36]。硬脂酰辅酶A脱氢酶1 (stearoyl CoA dehydrogenase 1, SCD1)属于内质网膜结合蛋白,可抑制脂肪酸氧化并促进不饱和脂肪酸氧化引起脂质过氧化,AMPK磷酸化会抑制SCD1的表达,减轻脂质过氧化,抑制铁死亡的发生^[37]。铁死亡的细胞会产生ROS,ROS的产生也可能导致AMPK磷酸化激活,负反馈抑制细胞铁死亡^[38]。*BECN1*基因表达可抑制胱氨酸/谷氨酸转运蛋白中SLC7A11的活性,使GPX4合成减少,而AMPK的激活通过抑制*BECN1*基因表达促进GPX4的生成,进而抑制结直肠癌细胞铁死亡^[39]。

3.4 Hippo通路与铁死亡

高细胞密度时,Hippo通路激活,哺乳动物Ste20样激酶1/2、大肿瘤抑制因子1/2(large tumor suppressor kinase 1/2, LATS1/2)被募集到细胞膜上并激活,LATS1/2使Yes-相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/和含PDZ结合基序的转录共激活因子(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)磷酸化失活并停留在细胞质中;低细胞密度时,Hippo通路关闭,未磷酸化的YAP/TAZ保持原有活性,可易位到细胞核中并与转录因子相互作用^[40]。YAP/TAZ的靶基因以多种方式调节铁死亡,包括作用于ACSL4调节多不饱和脂肪酸磷脂合成、作用于转铁蛋白受体影响铁离子转运、作用于NOX2/NOX4影响ROS产生等,抑制Hippo通路可促进铁死亡^[41]。在肾癌细胞中,TAZ可作用于上皮膜蛋白1-NOX4轴调节铁死亡;在卵巢癌细胞中,TAZ可作用于血管生成素样4-NOX2轴调节铁死亡^[42]。

3.5 Wnt/ β -catenin通路与铁死亡

Wnt信号通路激活可抑制 β -连环蛋白(β -Catenin)降解,引起 β -Catenin在胞质积累并可进入细胞核。进入细胞核后, β -Catenin结合T细胞转录因子/淋巴样增强因子,影响靶基因转录。Wnt/ β -catenin信号通路激活后, β -catenin/T细胞转录因子4转录复合物可直接与GPX4的启动子区域结合并诱导其表达,抑制铁死亡^[43]。研究表明,激活Wnt/ β -catenin信号通路可促进长链非编码RNA 01606(long noncoding RNA 01606, lncRNA01606)的表达。lncRNA01606一方面可通过降低肿瘤细胞内铁、ROS、线粒体超氧化物的浓度增加线粒体

表1 不同信号通路促进/抑制铁死亡简要机制

信号通路	肿瘤类型	靶点	简要机制
MAPK	肺癌	GPX4 ↓	直接抑制GPX4合成
		NOX4 ↑	诱导NOX4表达,促进H ₂ O ₂ 生成,促进脂质过氧化
	胰腺癌	STAT3 ↑	激活组织蛋白酶B,诱导溶酶体细胞死亡,促进铁死亡
TGF- β	肝癌	xCT	抑制xCT的抗氧化防御功能
	肺癌	CDH1 ↓	增加铁死亡敏感性
AMPK	结直肠癌	SCD1 ↓	减轻脂质过氧化
	胃癌	BECN1 ↓	促进GPX4的生成
Hippo	间皮瘤	ACSL4 ↓	抑制PUFA-PLs生成
	肾癌	NOX4 ↓	抑制NOX4表达,抑制脂质过氧化
	卵巢癌	NOX2 ↓	抑制NOX2表达,抑制脂质过氧化
Wnt/ β -catenin	胃癌	GPX4 ↑	直接促进GPX4合成
	结肠癌	LncRNA 01606 ↑	降低细胞内铁、ROS、线粒体超氧化物的浓度

表2 铁死亡在几种肿瘤中的不同特征

肿瘤类型	特征	参考文献
肺癌	肺部处于高氧环境,肺癌细胞为满足其增殖需求,其抗氧化系统能力较强,铁死亡受抑制	[45]
肝癌	肝脏可通过基因调节协调铁的运输和储存,并通过铁动员维持肝脏铁浓度,肝癌会使肝功能紊乱进而导致铁稳态失衡	[46]
乳腺癌	乳腺癌患者谷氨酸-半胱氨酸连接酶含量增加,使其抗氧化防御系统能力增强,铁死亡受抑制	[47]
结直肠癌	大部分结直肠癌患者缺铁,且缺铁患者预后较差,结直肠癌患者血清转铁蛋白容易降低,结直肠癌细胞铁死亡可能受抑制	[48]
胃癌	胃能吸收少量的铁,血清铁蛋白水平低和铁吸收不良可能导致胃肠道肿瘤不良预后和胃癌的发生,胃癌细胞铁死亡可能受抑制	[49]

膜电位;另一方面,可通过正反馈通路持续激活Wnt/ β -catenin通路,持续抑制铁死亡的发生^[44]。

4 小结与展望

肿瘤细胞具有独特的代谢特征以支撑其快速增殖。铁过载和铁死亡防御系统失衡的特征可能使肿瘤细胞铁死亡易感,靶向铁死亡可起到抗肿瘤作用。铁死亡的发生与铁积累、脂质过氧化产生和抗氧化防御系统失衡密切相关。细胞内铁积累、过量脂质过氧化发生和抗氧化防御系统的抑制均可导致肿瘤细胞发生铁死亡。靶向肿瘤

细胞铁死亡的治疗手段可大致分为几类：(1)利用铁死亡敏感型肿瘤特点，诱导铁死亡敏感肿瘤细胞死亡；(2)抑制铁死亡防御机制，使铁死亡抵抗肿瘤细胞重新对铁死亡敏感；(3)将铁死亡诱导剂与传统肿瘤治疗方案结合，协同抑制肿瘤生长；(4)采用疗效更高、靶向性更好的纳米药物方法，降低总体全身毒性并增加安全性等。但靶向铁死亡药物的研发依然存在以下挑战：(1)GPX4抑制剂有效性无法保证；(2)选择性诱导铁死亡的机制和方法仍需完善；(3)肿瘤细胞易突变导致的不稳定性；(4)相较于免疫疗法，铁死亡诱导剂的疗效优势并不明显；(5)潜在不良反应的控制等。深度探索铁死亡相关机制，选择性诱导肿瘤细胞发生铁死亡，可能为肿瘤治疗提供一种新的临床治疗方案，为抗肿瘤新药研发提供新的思路。

参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Natl Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9
- [2] World Health Organization. World cancer report: cancer research for cancer prevention [EB/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. <https://publications.iarc.fr/586>
- [3] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364
- [4] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [6] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191
- [7] Katikaneni A, Jelcic M, Gerlach GF, et al. Lipid peroxidation regulates long-range wound detection through 5-lipoxygenase in zebrafish. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(9): 1049-1055
- [8] Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk—a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*, 2014, 23(1): 12-31
- [9] Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69(1): 69-85
- [10] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308
- [11] Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(9): 1426-1433
- [12] Brown CW, Amante JJ, Chhoy P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export. *Dev Cell*, 2019, 51(5): 575-586
- [13] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966-E4975
- [14] Terzi EM, Sviderskiy VO, Alvarez SW, et al. Iron-sulfur cluster deficiency can be sensed by IRP2 and regulates iron homeostasis and sensitivity to ferroptosis independent of IRP1 and FBXL5. *Sci Adv*, 2021, 7(22): eabg4302
- [15] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98
- [16] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396
- [17] Zou Y, Henry WS, Ricq EL, et al. Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion. *Nature*, 2020, 585(7826): 603-608
- [18] Sun WY, Tyurin VA, Mikulska-Ruminska K, et al. Phospholipase iPLA2 β averts ferroptosis by eliminating a redox lipid death signal. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(4): 465-476
- [19] Liao P, Wang W, Wang W, et al. CD8⁺ T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 365-378.e6
- [20] Sato H, Tamba M, Ishii T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins. *J Biol Chem*, 1999, 274(17): 11455-11458
- [21] Krejsa CM, Franklin CC, White CC, et al. Rapid activation of glutamate cystine ligase following oxidative stress. *J Biol Chem*, 2010, 285(21): 16116-16124
- [22] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331
- [23] Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274
- [24] Jingyan L, Yujuan G, Yiming Y, et al. Salidroside attenuates LPS-induced acute lung injury in rats. *Inflammation*, 2017, 40(5): 1520-1531

- [25] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698
- [26] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590
- [27] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53
- [28] Son Y, Kim S, Chung HT, et al. Reactive oxygen species in the activation of MAP kinases. *Methods Enzymol*, 2013, 528: 27-48
- [29] Yu Y, Xie Y, Cao L, et al. The ferroptosis inducer erastin enhances sensitivity of acute myeloid leukemia cells to chemotherapeutic agents. *Mol Cell Oncol*, 2015, 2(4): e1054549
- [30] Chang WT, Bow YD, Fu PJ, et al. A marine terpenoid, heteronemin, induces both the apoptosis and ferroptosis of hepatocellular carcinoma cells and involves the ROS and MAPK pathways. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1-12
- [31] Gao H, Bai Y, Jia Y, et al. Ferroptosis is a lysosomal cell death process. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1550-1556
- [32] Gordon KJ, Blobe GC. Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782(4): 197-228
- [33] Kim DH, Kim WD, Kim SK, et al. TGF- β 1-mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 406
- [34] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428
- [35] Jiang XM, Xu YL, Yuan LW, et al. TGF β 2-mediated epithelial-mesenchymal transition and NF- κ B pathway activation contribute to osimertinib resistance. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 451-459
- [36] Jiang X, Tan HY, Teng S, et al. The role of AMP-activated protein kinase as a potential target of treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancers*, 2019, 11(5): 647
- [37] Liu MY, Li HM, Wang XY, et al. TIGAR drives colorectal cancer ferroptosis resistance through ROS/AMPK/SCD1 pathway. *Free Radical Biol Med*, 2022, 182: 219-231
- [38] Hart PC, Mao M, de Abreu ALP, et al. MnSOD upregulation sustains the Warburg effect via mitochondrial ROS and AMPK-dependent signalling in cancer. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6053
- [39] Song X, Zhu S, Chen P, et al. AMPK-Mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system xc(-) activity. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-2399
- [40] Magesh S, Cai D. Roles of YAP/TAZ in ferroptosis. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(9): 729-732
- [41] Yang WH, Chi JT. Hippo pathway effectors YAP/TAZ as novel determinants of ferroptosis. *Mol Cell Oncol*, 2020, 7(1): 1699375
- [42] Yang WH, Ding CKC, Sun T, et al. The hippo pathway effector TAZ regulates ferroptosis in renal cell carcinoma. *Cell Rep*, 2019, 28(10): 2501-2508.e4
- [43] Wang Y, Zheng L, Shang W, et al. Wnt/beta-catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer. *Cell Death Differ*, 2022, 29(11): 2190-2202
- [44] Luo Y, Huang S, Wei J, et al. Long noncoding RNA LINC01606 protects colon cancer cells from ferroptotic cell death and promotes stemness by SCD1-Wnt/ β -catenin-TFE3 feedback loop signalling. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4): e752
- [45] Zou J, Wang L, Tang H, et al. Ferroptosis in non-small cell lung cancer: progression and therapeutic potential on it. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13335
- [46] Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739
- [47] Beatty A, Fink LS, Singh T, et al. Metabolite profiling reveals the glutathione biosynthetic pathway as a therapeutic target in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(1): 264-275
- [48] L Beale A, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorect Dis*, 2005, 7(4): 398-402
- [49] Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, et al. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc*, 2022, 34(4): 700-713