

## 铁死亡机制及其在肝细胞癌治疗中的应用

刘鑫玉<sup>1</sup>, 周洋<sup>2</sup>, 周建敏<sup>1</sup>, 王欣欣<sup>2</sup>, 刘远莉<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>哈尔滨医科大学生物化学与分子生物学教研室, 哈尔滨 150081;

<sup>2</sup>哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 哈尔滨 150081)

**摘要:** 原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 其恶性程度高、进展快、复发率高、预后差。目前, 原发性肝癌的治疗以手术切除为主, 以放射治疗、化学治疗、靶向治疗等为辅。常用于靶向治疗的一线药物包括索拉非尼、仑伐替尼, 但因经常发生不良反应以及耐药, 需停药或终止治疗。因此, 探索与挖掘新的HCC治疗靶点具有重要意义。铁死亡(ferroptosis)是一种新的细胞程序性死亡模式, 与肿瘤发生、发展及耐药密切相关。本文对铁死亡在HCC中的发生机制及其在肝细胞癌中的应用进行了综述。

**关键词:** 铁死亡; 肝细胞癌; 脂质活性氧

## Mechanism of ferroptosis and its application in the treatment of hepatocellular carcinoma

LIU Xinyu<sup>1</sup>, ZHOU Yang<sup>2</sup>, ZHOU Jianmin<sup>1</sup>, WANG Xinxin<sup>2</sup>, LIU Yuanli<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China;

<sup>2</sup>Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

**Abstract:** Primary hepatic carcinoma is one of the common malignant tumors in China with high malignancy, rapid progression, high recurrence rate and poor prognosis. At present, the treatment of primary hepatic carcinoma is mainly surgical resection, supplemented by radiotherapy, chemotherapy and targeted therapy. The first-line drugs commonly used in targeted therapy include Sorafenib and Lenvatinib, which often have adverse reactions and drug resistance and need to be discontinued or terminated. Therefore, it is of great significance to explore new therapeutic targets. Ferroptosis is a new type of programmed cell death. More and more studies have shown that ferroptosis is closely related to tumorigenesis, development and drug resistance. This review summarizes mechanism of ferroptosis and its application in the treatment of hepatocellular carcinoma.

**Key Words:** ferroptosis; hepatocellular carcinoma; lipid ROS

亚洲国家原发性肝癌的发病率最高, 是第五大常见癌症, 也是癌症死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。尽管

最近在诊断和治疗方面取得了进展, 但由于预后差、复发率高和进展快使晚期肝癌成为一种高度

收稿日期: 2022-08-17

基金项目: 中华国际医学交流基金会影像科研基金面上项目(Z-2014-07-2003-08); 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕基金重点项目(JJZD2019-17)

第一作者: E-mail: lxy13994706994@163.com

\*通信作者: E-mail: liuyli@hrbmu.edu.cn

致命的疾病。与正常的非癌细胞相比，癌细胞为了促进生长表现出更高的铁需求。这种独特的铁依赖型的非凋亡性细胞死亡，称为铁死亡。有研究表明，铁死亡参与了多种肝病的病理生理过程，并且在肝细胞癌发生、发展中扮演了重要角色<sup>[2]</sup>。铁死亡也可通过多种途径增加HCC对药物的敏感性<sup>[3-6]</sup>。本文旨在深入讨论铁死亡的发生机制及其在HCC治疗中的应用，为提升HCC诊疗水平提供新思路。

## 1 铁死亡的特点

铁死亡是不同于其他典型细胞死亡方式(表1)、具有独特特征的一种细胞死亡方式，其主要机制是多不饱和脂肪酸(poly unsaturated fatty acid, PUFA)过氧化所致的活性氧的积累。2012年，Dixon等<sup>[7]</sup>将这种独特的铁依赖型的非凋亡性细胞死亡定义为铁死亡。铁死亡在显微镜下主要表现为细胞膜出泡与破裂、线粒体萎缩、膜密度增加、线粒体嵴的减少甚至消失及染色质的凝集；在生物化学方面表现为细胞内半胱氨酸的摄取降低、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性下降、谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭、铁和脂质活性氧的累积。铁死亡的三个主要特征是活性氧的过度产生、铁离子的大量积累和脂质过氧化的产生。

## 2 HCC与铁死亡调控

原发性肝癌常见类型以HCC(90%)居多，也是全球第四大癌症相关死亡原因<sup>[8]</sup>。细胞凋亡一直被认为是常规治疗中肿瘤细胞死亡的主要机制。然而，有证据表明，诱导铁死亡可以有效杀伤肿瘤细胞，表明铁死亡是癌症治疗的一个重要靶点<sup>[9]</sup>。铁死亡是细胞内过量的铁通过参与芬顿反应，产生高活性的羟自由基，促进PUFA的过氧化反应，诱导大量脂质活性氧的产生，导致细胞死亡的一个过程。这一过程主要由抗氧化代谢、铁代谢、脂代谢三大途径介导(图1)，调节HCC中与铁死亡相关的代谢途径能够增强HCC对抗肿瘤药物/治疗的敏感性。

### 2.1 抗氧化代谢

活性氧(reactive oxygen species, ROS)在维持

细胞稳态中发挥重要作用，主要表现在调节细胞信号传导、参与细胞增殖与分化以及促进细胞损伤和死亡。在铁死亡过程中，处于氧化应激状态的细胞通过产生过量的活性氧攻击生物膜，经脂氧合酶催化的多不饱和脂肪酸途径和铁依赖途径诱导脂质过氧化，致使癌细胞走向死亡。SLC7A11-GSH-GPX4是铁死亡的经典通路。胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(the cystine/glutamate antiporter system, System Xc<sup>-</sup>)是异二聚体，主要由溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)和溶质载体家族7成员11(SLC7A11)组成，主要功能是泵出胞内谷氨酸、摄取胞外半胱氨酸，用于GSH合成。有研究表明，肿瘤细胞在胞外半胱氨酸不足的情况下，也可由转硫途径提供半胱氨酸，调节铁死亡的发生<sup>[10]</sup>。有研究发现，p53、DAZAP1、ATP结合盒家族重要的膜转运体ABCC5、糖基化蛋白IFN $\gamma$ 、8号染色体开放阅读框76(C8orf76)、钙黏蛋白超家族成员PCDHB14等通过降低SLC7A11表达，抑制GSH合成，增加脂质活性氧含量，从而提高HCC对铁死亡的易感性<sup>[3,11-15]</sup>。此外，细胞因子信号传导抑制因子SOCS2通过促进SLC7A11泛素化降解，增加脂质ROS的表达，诱导铁死亡，从而增强HCC的放射敏感性<sup>[16]</sup>。

GSH是哺乳动物细胞中含量最丰富的还原剂，有氧化型(GSSG)和还原型(GSH)两种形式。细胞中GSH生物合成的限速因子是半胱氨酸，半胱氨酸可以通过中性氨基酸转运体从环境中摄取，也可以通过前述的System Xc<sup>-</sup>获取。研究表明，消耗半胱氨酸可以增强HCC内索拉非尼诱导的铁死亡及脂质活性氧的产生<sup>[17]</sup>。也有研究发现，抑制巨胞饮作用(macropinocytosis)也可以抑制半胱氨酸的摄取，从而诱导HCC内铁死亡的发生<sup>[18]</sup>。此外，GSH也是GPX4的理想底物，作为一种含硒半胱氨酸的酶，GPX4通过GSH清除脂质过氧化物抑制铁死亡的发生。有文献报道，GPX4的功能不会被其他氧化还原性酶取代，当GPX4失活时会诱发铁死亡的发生<sup>[19]</sup>。茄碱、海洋菇类化合物Heteronemin以及硒代半胱氨酸生物合成的关键介质PSTK通过靶向GPX4，降低GSH的含量，促进HCC内铁死亡的发生<sup>[4,20,21]</sup>。这些研究充分说明，

表1 铁死亡与其他典型死亡方式的区别

| 类型  | 定义/诱发因素                                                                                      | 核心特点                        | 形态特征                                                            | 生化改变                                                                |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 铁死亡 | 铁依赖性的氧化还原代谢紊乱                                                                                | 铁依赖性的脂质活性氧的积累               | 无典型细胞凋亡与坏死表现, 主要表现为细胞膜出泡与破裂、线粒体萎缩、膜密度增加、线粒体嵴的减少甚至消失、染色质凝集       | SLC7A11、GSH、GPX4、ROS、Fe <sup>2+</sup> 、ACSL4、LPCAT3等                |
| 凋亡  | 生理病理信号刺激引发基因控制的细胞自主的、有序的死亡                                                                   | 半胱天冬酶家族依赖性的细胞死亡             | 细胞体积缩小, 细胞膜无破裂, 细胞质密度增加, 线粒体膜电位降低、通透性增加以及凋亡小体的形成                | CytC、Caspase家族2/8/9/10、Ca <sup>2+</sup> 、pH、Bax、Bad、Bcl-2等          |
| 坏死  | 病理改变或严重损伤                                                                                    | RIP3是介导细胞程序性坏死的信号           | 细胞肿胀, 核浓缩、破裂、溶解, 染色质变淡、呈絮状, 细胞膜膨胀或破裂                            | Fas、TNFR、TLR、RIP1、RIP3等                                             |
| 自噬  | 生理和病理都能见到、细胞本身代谢需要和某些细胞器的更新                                                                  | 细胞内自噬溶酶体的形成                 | 细胞膜与细胞核无变化, 与溶酶体融合形成自噬溶酶体消化分解自身, 以满足细胞能量代谢及生存的需要, 线粒体与内质网受到明显损伤 | LC3- I、LC3- II、Beclin1、MTOR、ATG家族等                                  |
| 焦亡  | 炎症小体引发的溶解性、程序性细胞死亡                                                                           | 形成大量焦亡小体, 招募炎症细胞, 扩大炎症反应    | 细胞膜形成大量孔隙、丧失完整性、通透性增加, 细胞内外离子失衡、发生渗透性肿胀, 细胞核浓缩, 染色质凝集等          | Caspase-1/4/5/11、IL-1β等                                             |
| 铜死亡 | Cu <sup>2+</sup> 直接与线粒体呼吸中三羧酸循环的脂酰成分结合, 诱导脂酰化蛋白的聚集和铁-硫蛋白的不稳定, 导致蛋白毒性应激, 从而诱发的不依赖于细胞凋亡途径的细胞死亡 | 线粒体内Cu <sup>2+</sup> 的持续性积累 | 线粒体皱缩, 线粒体膜破裂                                                   | 正调控基因: FDX1、LIAS、LIPT1、DLD、LAT、PDHA1、PDHB<br>负调控基因: MTF1、GLS、CDKN2A |

CytC: 细胞色素C; Bax: 促凋亡蛋白; Bcl-2: 抗凋亡蛋白-2; Bad: Bcl-2启动子; Fas: 自杀相关基因; TNFR: 肿瘤坏死因子受体; TLR: Toll样受体; RIP1/3: 受体相互作用蛋白1/3; LC3- I/II: 微管相关蛋白 I/II; MTOR: 雷帕霉素靶蛋白; ATG: 自噬相关基因; FDX1: 铁氧还蛋白1; LIAS: 硫辛酸合成酶; LIPT1: 脂酰转移酶1; DLD: 二氢硫辛酰胺脱氢酶; LAT: 二氢硫辛酰转乙酰基酶; PDHA1: 丙酮酸脱氢酶E1-α亚基; PDHB: 丙酮酸脱氢酶E1-β亚基; MTF1: 金属调节转录因子1; GLS:谷氨酰胺酶; CDKN2A:细胞周期依赖性LS激酶抑制剂

SLC7A11-GSH-GPX4通路是铁死亡中一个重要的抗癌靶点, 通过破坏HCC中的氧化-还原平衡, 促进脂质活性氧的累积, 从而诱发铁死亡, 促进HCC死亡。此外, 除以GPX4为中心的铁死亡机制外, 一条不依赖GPX4的通路——铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)-CoQ10是调控铁死亡的第二种内源性机制<sup>[22]</sup>。据报道, FSP1作为一种NADPH 泛素还原酶, 可将维生素K还原为VKH2(完全还原形式的维生素K, 亲脂性抗氧化剂), 在脂质双分子层中捕获氧自由基抵御铁死亡<sup>[23]</sup>。因此, 通过抑制FSP1-CoQ10通路促进脂质活性氧的累积和铁死亡的发生可为HCC的治疗提供新思路。

2.2 铁代谢

肝脏是储存铁和代谢铁的重要脏器。铁平衡

是维持人体正常生理功能所必需的。细胞外Fe<sup>3+</sup>与转铁蛋白(transferrin, TF)结合, 通过转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)进入胞内, 由铁氧化还原酶3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3)还原为Fe<sup>2+</sup>, 然后经过二价金属离子转运体1(divalent metal-ion transporter 1, DNMT1)释放入胞质的不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中。由于Fe<sup>2+</sup>的不稳定性和高反应活性, 当Fe<sup>2+</sup>储存过量时, 经芬顿反应产生高活性羟自由基, 直接与细胞膜中的PUFA进行反应, 产生大量脂质活性氧, 导致细胞铁死亡的发生。铜蓝蛋白、O-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰通过影响Fe<sup>2+</sup>含量, 增加HCC对铁死亡的易感性<sup>[5,24]</sup>。铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)通过调节铁代谢和维持



3, ACSL3)介导的单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)途径则在铁死亡中起负调控作用。单羧酸转运蛋白1介导的乳酸摄取可以导致甾醇调节元件结合蛋白1和下游硬脂酰辅酶A去饱和酶1上调,以促进MUFA的产生从而抑制铁死亡<sup>[34]</sup>。由此可见,对脂质过氧化上游途径的调控可以直接决定铁死亡的发生与否,探索其脂代谢相关通路及其相关基因的功能以调控HCC增殖的走向是解决HCC耐药与提高疗效的新策略。

### 3 铁死亡相关的抗HCC分子靶向药物

近年来,对铁死亡在肿瘤耐药机制中的研究越来越多。有研究表明,铁死亡可以优先靶向富含铁的癌细胞,如HCC、胰腺癌等,并为逆转癌症的耐药性提供了深入的认识<sup>[33]</sup>。HCC的系统治疗主要包括靶向治疗、免疫治疗、化疗、抗病毒治疗以及保肝治疗等。其中,常用于治疗的一线分子靶向药物包括索拉非尼、仑伐替尼<sup>[35]</sup>。靶向治疗因经常发生不良反应以及耐药,需停药或终止治疗。因此,寻找耐药机制及有效的联合用药方案意义重大。根据铁死亡的机制,逆转化疗耐药性的主要途径有三条,即GPX4调控途径、铁代谢途径和脂质代谢途径<sup>[36]</sup>。

#### 3.1 索拉非尼

早在2009年8月,索拉非尼就已正式进入中国市场,是近十年来晚期肝癌患者的主要治疗方法,作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,表现出抗血管生成和抗增殖作用;虽在一定程度上提高了患者的生存率,但因严重不良反应以及耐药的发生导致患者预后不良<sup>[37,38]</sup>。铁死亡在索拉非尼耐药中扮演了重要角色。一方面,索拉非尼主要通过SLC7A11-GSH-GPX4抗氧化代谢途径介导HCC的耐药。在索拉非尼耐药的HCC细胞中,细胞核中的YAP/TAZ和ATF4诱导抗氧化代谢途径中SLC7A11的表达,增加GSH的水平,降低脂质活性氧的含量,进而抑制HCC铁死亡的发生<sup>[39]</sup>。而富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)和孤核受体雌激素相关受体 $\gamma$ 激动剂DN200434通过抑制GPX4的表达水平,增加细胞内脂质ROS,促进铁死亡的发生,恢复HCC对索拉非尼的敏感性<sup>[40,41]</sup>。另一方面,KELCH样ECH关联蛋白-1(KEAP1)-核因子E2

相关因子2(NRF2)通路与索拉非尼在HCC中诱导的铁死亡密切相关。在HCC中,索拉非尼抑制KEAP1-NRF2通路表达,激活与铁死亡相关的基因,如血红素加氧酶-1(HO-1)、FTH1等诱导铁死亡的发生<sup>[42]</sup>。GPX4也是NRF2的下游靶基因,Keap1-NRF2-GPX4信号通路参与铁死亡的调控。目前,在HCC中苯丙氨酸分解代谢酶GSTZ1、巯基氧化酶QSOX1、天然甾体内酯Withaferin A、抗癌代谢物DSF/Cu等通过抑制NRF2-GPX4通路来增强索拉非尼诱导的铁死亡<sup>[43-46]</sup>。由此可见,以GPX4为中心的抗氧化代谢途径可能是解决HCC对索拉非尼耐受的一个重要调控靶点。

此外,纳米材料凭借靶向性好、毒性低等优势快速发展,成为治疗HCC的有效载体。它通过负载多种不同作用机制的药物,协同诱导铁死亡,显著提高抗HCC的疗效。研究表明,负载索拉非尼的二氧化锰纳米颗粒通过快速消耗细胞内的GSH,导致GPX4的活性下降,从而促进脂质活性氧的积累,诱导HCC内铁死亡的发生<sup>[47]</sup>。负载索拉非尼的铁纳米颗粒与iRGD肽共同使用时显著促进脂质ROS的积累,加速HCC铁死亡的发生<sup>[48]</sup>。总之,索拉非尼与纳米材料的联合使用展现出了抗HCC的巨大潜力。

#### 3.2 仑伐替尼

仑伐替尼在2018年8月已被美国食品和药物管理局批准用于无法切除的HCC患者的一线治疗,是靶向生长因子受体(VEGFR、FGFR、PDGFRA)、干细胞因子受体(KIT)及转染期间重排(RET)的一种多激酶抑制剂。仑伐替尼在临床上的主要作用是提高患者的生存期,在治疗晚期癌症患者(特别是肝癌患者)时,可以将其生存期提高到15个月以上<sup>[49]</sup>。与索拉非尼相比,仑伐替尼在不能切除的HCC患者的总生存期、无进展生存率和疾病进展时间方面取得了令人满意的结果<sup>[50]</sup>。最近,仑伐替尼在HCC中也被证实可以通过靶向FGFR4,抑制抗氧化代谢中System Xc<sup>-</sup>和GPX4的表达,促进脂质活性氧的积累,进而诱导铁死亡的发生,且与NRF2通路密切相关<sup>[51]</sup>。但仑伐替尼介导铁死亡的具体机制尚不明确,仍有待进一步研究。

### 4 前景与展望

铁死亡是一种十分复杂的细胞死亡方式,与

抗氧化代谢、铁代谢、脂代谢密切相关。但仍存在许多关键问题尚待解决,如调控铁死亡的三条主要途径之间如何相互联系?其他代谢过程是否参与了铁死亡的诱导?铁死亡与其他调节细胞死亡的途径是否存在交联对话?随着对铁死亡研究的日益深入,越来越多的证据表明,铁死亡在抗HCC方面具有积极作用,是一个有希望的治疗靶点。

目前,文献报道了许多有关HCC耐药的靶点,但较难找到直接靶向铁死亡的耐药靶点。因此,铁死亡在HCC中发生的具体机制及其在索拉非尼、仑伐替尼耐药中的关键机制仍需深入探究。此外,将诱导铁死亡的药物(如纳米药物等)和靶向药物联合使用以提高疗效也是未来可期的一种治疗策略。总之,深入探究铁死亡抗肿瘤的分子调控机制,探索其新的作用靶点以改善HCC耐药现状,对推动HCC治疗领域的不断突破至关重要。

### 参考文献

- [1] Zhang C-, Cheng Y, Zhang S, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int*, 2022, 42(9): 2029-2041
- [2] Wu J, Wang Y, Jiang R, et al. Ferroptosis in liver disease: new insights into disease mechanisms. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 276
- [3] Wang Q, Guo Y, Wang W, et al. RNA binding protein DAZAP1 promotes HCC progression and regulates ferroptosis by interacting with SLC7A11 mRNA. *Exp Cell Res*, 2021, 399(1): 112453
- [4] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422
- [5] Shang Y, Luo M, Yao F, et al. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal*, 2020, 72: 109633
- [6] Zhang HL, Hu BX, Li ZL, et al. PKC $\beta$ II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 88-98
- [7] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [8] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6
- [9] Wu Y, Yu C, Luo M, et al. Ferroptosis in cancer treatment: another way to rome. *Front Oncol*, 2020, 10: 571127
- [10] Belalcázar AD, Ball JG, Frost LM, et al. Transsulfuration is a significant source of sulfur for glutathione production in human mammary epithelial cells. *ISRN Biochem*, 2014, 2013: 637897
- [11] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62
- [12] Huang W, Chen K, Lu Y, et al. ABCC5 facilitates the acquired resistance of sorafenib through the inhibition of SLC7A11-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma. *Neoplasia*, 2021, 23(12): 1227-1239
- [13] Kong R, Wang N, Han W, et al. IFN $\gamma$ -mediated repression of system xc drives vulnerability to induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(2): 301-314
- [14] Liu Y, Ouyang L, Mao C, et al. PCDHB14 promotes ferroptosis and is a novel tumor suppressor in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2022, 41(27): 3570-3583
- [15] Li D, Pan J, Zhang Y, et al. C8orf76 Modulates ferroptosis in liver cancer via transcriptionally up-regulating SLC7A11. *Cancers*, 2022, 14(14): 3410
- [16] Chen Q, Zheng W, Guan J, et al. SOCS2-enhanced ubiquitination of SLC7A11 promotes ferroptosis and radiosensitization in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Differ*, 2022. doi: 10.1038/s41418-022-01051-7
- [17] Li Y, Xia J, Shao F, et al. Sorafenib induces mitochondrial dysfunction and exhibits synergistic effect with cysteine depletion by promoting HCC cells ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 877-884
- [18] Byun JK, Lee S, Kang GW, et al. Macropinocytosis is an alternative pathway of cysteine acquisition and mitigates sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 98
- [19] Jin M, Shi C, Li T, et al. Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110282
- [20] 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: 7689045
- [21] Chen Y, Li L, Lan J, et al. CRISPR screens uncover protective effect of PSTK as a regulator of chemotherapy-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 11
- [22] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421

- [23] Mishima E, Ito J, Wu Z, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. *Nature*, 2022, 608(7924): 778-783
- [24] Zhu G, Murshed A, Li H, et al. O-GlcNAcylation enhances sensitivity to RSL3-induced ferroptosis via the YAP/TFRC pathway in liver cancer. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 83
- [25] Hu W, Zhou C, Jing Q, et al. FTH promotes the proliferation and renders the HCC cells specifically resist to ferroptosis by maintaining iron homeostasis. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 709
- [26] Gao M, Yi J, Zhu J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363
- [27] Zhang T, Sun L, Hao Y, et al. ENO1 suppresses cancer cell ferroptosis by degrading the mRNA of iron regulatory protein 1. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 75-89
- [28] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. C1SD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 838-844
- [29] Li B, Wei S, Yang L, et al. C1SD2 promotes resistance to sorafenib-induced ferroptosis by regulating autophagy in hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 657723
- [30] Liu Z, Wang Q, Wang X, et al. Circular RNA cIARS regulates ferroptosis in HCC cells through interacting with RNA binding protein ALKBH5. *Cell Death Discov*, 2020, 6(1): 72
- [31] Lin PL, Tang HH, Wu SY, et al. Saponin formosanol C-induced ferritinophagy and ferroptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Antioxidants*, 2020, 9(8): 682
- [32] D'Herde K, Krysko DV. oxidized PEs trigger death. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 4-5
- [33] 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
- [34] Zhao Y, Li M, Yao X, et al. HCAR1/MCT1 regulates tumor ferroptosis through the lactate-mediated AMPK-SCD1 activity and its therapeutic implications. *Cell Rep*, 2020, 33(10): 108487
- [35] Huang A, Yang XR, Chung WY, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 146
- [36] Zhang C, Liu X, Jin S, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 47
- [37] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390
- [38] Nie J, Lin B, Zhou M, et al. Role of ferroptosis in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(12): 2329-2337
- [39] Gao R, Kalathur RKR, Coto-Llerena M, et al. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(12): e14351
- [40] Hua HW, Jiang HS, Jia L, et al. SPARC regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark*, 2021, 32(4): 425-433
- [41] Kim DH, Kim MJ, Kim NY, et al. DN200434, an orally available inverse agonist of estrogen-related receptor  $\gamma$ , induces ferroptosis in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma. *BMB Rep*, 2022: 5649
- [42] Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184
- [43] Wang Q, Bin C, Xue Q, et al. GSTZ1 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib-induced ferroptosis via inhibition of NRF2/GPX4 axis. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 426
- [44] Sun J, Zhou C, Zhao Y, et al. Quiescin sulfhydryl oxidase 1 promotes sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving EGFR endosomal trafficking and inhibiting NRF2 activation. *Redox Biol*, 2021, 41: 101942
- [45] Zhang Y, Tan Y, Liu S, et al. Implications of Withaferin A for the metastatic potential and drug resistance in hepatocellular carcinoma cells via Nrf2-mediated EMT and ferroptosis. *Toxicol Mech Methods*, 2022, 2022: 1-9
- [46] Ren X, Li Y, Zhou Y, et al. Overcoming the compensatory elevation of NRF2 renders hepatocellular carcinoma cells more vulnerable to disulfiram/copper-induced ferroptosis. *Redox Biol*, 2021, 46: 102122
- [47] Tang H, Chen D, Li C, et al. Dual GSH-exhausting sorafenib loaded manganese-silica nanodrugs for inducing the ferroptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118782
- [48] Liu X, Zhu X, Qi X, et al. Co-administration of iRGD with sorafenib-loaded iron-based metal-organic framework as a targeted ferroptosis agent for liver cancer therapy. *Int J Nanomed*, 2021, 16: 1037-1050
- [49] Nair A, Reece K, Donoghue MB, et al. FDA supplemental approval summary: lenvatinib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncologist*, 2021, 26(3): e484-e491
- [50] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173
- [51] Iseda N, Itoh S, Toshida K, et al. Ferroptosis is induced by lenvatinib through fibroblast growth factor receptor-4 inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2022, 113(7): 2272-2287