

• 综述 •

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.11.05

肿瘤细胞死亡的一种新形式——铁死亡

李春燕, 孙传政*, 宋鑫*

(昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)头颈外二科, 昆明 650118)

摘要 铁死亡是近年来发现的一种程序性细胞死亡新形式,其主要特征是在发生于线粒体内的铁依赖性脂质过氧化物损伤诱导的细胞死亡。铁死亡细胞在形态、蛋白质及基因水平的变化均不同于细胞凋亡、坏死和自噬。2012年,铁死亡概念首次被提出后,铁死亡逐渐成为科学研究的热点。Erastin 以及 RSL3 是铁死亡的诱导剂,谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是铁死亡的关键调节点,GPX4 的表达量减少或活性降低均可诱导铁死亡的发生。胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白 (system Xc⁻) 可将细胞内的谷氨酸排出,同时将细胞外胱氨酸转运入细胞内,促进细胞内谷胱甘肽的合成,维持 GPX4 酶的活性。新近的研究表明,p62-keap1-Nrf2、P53-SAT1-ALOX15 是铁死亡的关键调控通路,p53、BECN1 以及 BAP1 是铁死亡的关键调节因子。Erastin 以及 RSL3 可以选择性杀死 RAS 突变的肿瘤细胞,且越来越多的研究也证明,诱导肿瘤细胞铁死亡在免疫治疗以及逆转耐药方面均有着重要作用。因此,调控肿瘤细胞铁死亡很可能成为治疗肿瘤的新手段。本文就诱导肿瘤细胞铁死亡的机制及其进展作一综述。

关键词 铁死亡; 肿瘤细胞; 铁代谢

中图分类号 R73

A New Form of Tumor Cell Death: Ferroptosis

LI Chun-Yan, SUN Chuan-Zheng*, SONG Xin*

(Second Department of Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University

(Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650118, China)

Abstract Ferroptosis is a new form of programmed cell death discovered in recent years, which is mainly characterized by iron-dependent lipid peroxide damage-induced cell death occurring in mitochondria. The changes in morphology, protein and gene levels of ferroptosis cells are different from apoptosis, necrosis and autophagy. After the concept of ferroptosis was first proposed in 2012, it gradually became the focus of scientific research. Erastin and RSL3 are the inducers of ferroptosis. Glutathione peroxidase 4 (GPX4) is the key regulator of ferroptosis, the decrease in the expression level of GPX4 or the decrease in activity can induce the occurrence of ferroptosis. The cystine-glutamate reverse transporter (system Xc⁻) can excrete intracellular glutamate and transport extracellular cystine into the cell, promoting the synthesis of intracellular glutathione, thereby promoting GPX4 synthesis. Recent studies have shown that p62-keap1-Nrf2, P53-SAT1-ALOX15 are key regulatory pathways for ferroptosis, and

收稿日期: 2019-04-25; 修回日期: 2019-06-09; 接受日期: 2019-06-14

国家自然科学基金(No.81260402, No.81560470, No.81773127, No.81960543), 云南省中青年学术技术带头人培养专项经费(No.2015HB086)和云南省医学领军人才培养专项经费(No.L-2017025)资助

* 通讯作者 Tel: 0871-68178075; E-mail: scz008@126.com; Tel: 0871-68179145; E-mail: songxin68@126.com

Received: April 25, 2019; Revised: June 6, 2019; Accepted: June 14, 2019

Supported by National Natural Science Foundation (No.81260402, No.81560470, No.81773127, No.81960543); Special Funds for the Training of Young and Middle-aged Academic and Technical Leaders in Yunnan Province(No.2015HB086) and Special Funds for the Training of Medical Leaders in Yunnan Province(No.L-2017025)

* Corresponding author Tel: 0871-68178075, E-mail: scz008@126.com; Tel: 0871-68179145, E-mail: songxin68@126.com

p53, BECN1 and BAP1 are key regulators of ferroptosis. Erastin and RSL3 can selectively kill RAS-mutated tumor cells, and more and more studies have shown that ferroptosis plays an important role in immunotherapy and reversal of drug resistance. In this paper, we review the mechanism and progress of ferroptosis in tumor cells.

Key words ferroptosis; tumor cells; iron metabolism

铁是人体必需的微量元素,具有氧化还原、维持哺乳动物细胞酶活性、调节细胞增殖及死亡的功能^[1]。正常人体细胞铁吸收、储存以及利用维持在动态平衡,若铁代谢平衡被打破,细胞内铁大量积累导致脂质过氧化物大量产生,可诱导细胞死亡^[2]。传统意义的细胞死亡主要包括程序性细胞死亡,即含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase)依赖性细胞凋亡,以及非程序性细胞死亡如细胞坏死等。然而,随着分子生物学的深入,新型的程序性细胞死亡形式被不断发现,如自噬又被称为Ⅱ型程序性细胞死亡^[3-4]。2012年,Dixon等^[5]发现,小分子诱导剂 erastin 可以杀死 RAS 突变的肿瘤细胞,而 RAS 突变的肿瘤细胞可上调转铁蛋白(transferrin, TF)含量同时降低铁蛋白,导致细胞内亚铁离子含量显著升高,导致细胞内谷胱甘肽(GSH)大量消耗以及谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的失活,最终引起脂质过氧化以及大量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生,诱导细胞死亡,并首次将这种死亡形式命名为铁死亡。近年研究发现,铁死亡与多种疾病的发生密切相关,包括大脑退行性病变、缺血再灌注损伤以及心力衰竭等^[6-8]。更为重要的是,研究发现,铁死亡与肿瘤细胞生长抑制密切相关^[9]。因此,诱导肿瘤细胞铁死亡可能成为一种新型肿瘤治疗手段。

最新研究发现,胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(system Xc⁻)、GPX4 通路、p62-keap1-Nrf2、P53-SAT1-ALOX15 是铁死亡的关键调控通路。激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)、p53、人自噬基因(becn1, BECN1)以及乳腺癌 1 号基因相关蛋白 1(BRCA1-associated protein 1, BAP1)是铁死亡的关键调节因子(Fig.1)。本文就近年来铁死亡的特征性改变以及铁死亡的抗肿瘤机制研究进展作一综述。

1 铁代谢与铁死亡

铁代谢是指铁在人体的吸收、储存和利用的过程。食物中的铁多以 Fe³⁺ 的形式存在。消化吸收

后, Fe³⁺ 还原为 Fe²⁺ 并通过二价金属转运体(divalent metal transporter 1, DMT1)运输至血液循环中,部分 Fe²⁺ 经多铜氧化酶蛋白(hephaestin, HEPH)氧化后,与转铁蛋白(transferrin, TF)结合,转运至肝被转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR)1 和 TFR2 摄取,部分经血液循环到达骨髓,参与血红蛋白的合成,部分以铁蛋白形式储存在机体内^[10]。

铁代谢稳态主要由铁代谢相关基因调控,包括转铁蛋白受体、热休克蛋白 β1(heat shock protein beta 1, HSPB1)、铁调节蛋白 2(iron-regulatory protein 2, IRP2)、DMT1、核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)等。转铁蛋白以及转铁蛋白受体的表达对于维持细胞内铁稳态至关重要。转铁蛋白受体功能的抑制可以显著抑制 erastin 诱导的铁死亡^[11]。近年的研究也证实, TFR1 的高表达与多种肿瘤显著相关^[12]。TFR1 的高表达有助于细胞从血浆中摄取大量的铁,以满足肿瘤细胞快速增殖的需要。研究发现, TFR1 的高表达与早期胃癌的低分化程度密切相关^[13];铁螯合剂可以通过人铜离子转运蛋白 1(human copper transporter1, hCTR1)以及 TFR1 逆转宫颈癌细胞奥沙利铂耐药^[14]。TFR2 在肝癌中的表达水平显著高于正常肝细胞,且 TFR2 的高表达与血管生成显著正相关^[15-16]。HSPB1 可以抑制 TFR 介导的铁摄取以及 TFR 的再循环。HSPB1 功能的缺失可以促进铁死亡的发生^[17]。在细胞内铁耗竭的情况下,铁调节蛋白 2 通过调节铁相关基因 mRNA 的翻译及其稳定性来维持细胞内铁稳态^[18]。NCOA4 可通过调控铁蛋白原进而促进铁释放参与铁死亡进程^[19]。膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)是目前唯一已知的铁的外排泵,且研究发现敲低 FPN 可以增加 erastin 诱导的铁死亡通量。而 erastin 可以抑制 FPN 的表达,增加铁依赖性的 ROS 堆积,促进细胞铁死亡^[20]。因此,铁代谢与铁死亡密切相关,且铁代谢失衡与多种肿瘤恶性进展显著相关,调控肿瘤细胞铁死亡可能成为肿瘤治疗的新手段。

2 铁死亡与凋亡、坏死以及自噬的区别

铁死亡是一种不同于细胞凋亡、坏死以及自噬

的新形式的细胞死亡 (Table 1)^[19]。研究发现, ZVAD-FMK(一种 caspase 抑制剂)、necrostatin-1(一种 RIPK1 选择性抑制剂)以及氯喹(一种自噬抑制剂)均不能抑制铁死亡^[21]。而铁超载和脂质过氧化是铁死亡的主要因素,细胞内铁螯合物例如去铁胺、维生素 E、liproxstatin-1 和 ferrostatin-1 在内的各种抗氧化剂可以抑制铁死亡的发生^[22-23]。细胞凋亡依赖于 caspase 的激活,其主要是通过死亡受体途径以

及线粒体途径来实现^[24-25]。细胞坏死是细胞在物理、化学或生物因素的刺激下发生的被动死亡模式^[26]。细胞自噬是细胞通过溶酶体降解细胞自身内源性底物,包括损伤以及衰老的细胞器,分解蛋白质、氨基酸和脂肪酸等,以满足细胞能量代谢以及生存的需要。正常情况下,细胞内的自噬水平较低,当细胞外环境改变时,细胞内自噬水平升高,大量自噬体生成,最终诱导细胞死亡^[27]。

Table 1 Comparison of different cell death forms^[28]

Type of cell death	Morphological characteristics	Regulators	Inducing factors
Ferroptosis	Mitochondrial membrane concentration, sputum reduction, outer membrane rupture	RPL8, IREB2, GPX4, P53, HSPB1, CISD1, LSH, EGLN, FANCD2, CHAC1, <i>et al</i>	Erastin, RSL3, RSL5, Erastin derivatives, Artemisinin, Sorafenib, Salinomycin, <i>etc</i>
Apoptosis	Cell membrane is intact, volume is reduced, apoptotic bodies are formed, cells are not autolyzed, no cell contents are released, and no inflammatory reaction	CASP10, CARD8, GZMB, p53, Bax, Bcl-2, Caspase families	FASL, Ca ⁺ , DNA damage, <i>etc</i>
Necrosis	The cell volume increases, the organelles swell, the endoplasmic reticulum disintegrates, the cells self-dissolve, release the contents of the cells, often accompanied by inflammation of surrounding tissues	TNF, Toll, RIP3, RIP1, MLLMPG, CA9, NPEPL1, COL4A3BP, SIRT5, <i>et al</i>	TNF- α , physical factors, chemical factors, <i>etc</i>
Autophagy	Formation of cup-shaped bilayer membrane structure	ATG, Beclin-1, TOR, ULK1, PI3K, <i>et al</i>	Rapamycin, Tamoxifen, AS203, Temozolomide, <i>etc</i>

3 肿瘤细胞铁死亡的关键调控通路及调节因子

3.1 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体

System Xc⁻是细胞铁死亡的重要调节因子^[29]。System Xc⁻即胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白,主要由轻链亚基 SLC7A11 与重链亚基 SLC3A2 组成,可介导细胞外胱氨酸与细胞内谷氨酸交换,从而促进细胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成和维持细胞内谷胱甘肽稳定,保护细胞免受氧化应激损伤。GSH 是一种含有巯基的小分子活性肽,主要由谷氨酸、半胱氨酸以及甘氨酸构成,GSH 含有的巯基结构可被氧化脱氢,使 GSH 成为机体内重要的抗氧化剂以及自由基清除剂。目前研究发现, System Xc⁻在细胞增殖、肿瘤进展及放化疗抵抗中发挥重要作用^[30]。小分子诱导剂 erastin (RAS 突变选择性抑制剂) 以及柳氮磺吡啶 (SAS) 可通过抑制 System Xc⁻, 减少细胞内胱氨酸的摄取, 导致 GSH 合成减少, 诱导脂质过氧化损伤以及大量 ROS 堆积, 最终导致细胞发生铁死亡^[31]。同时, 轻链亚基 SLC7A11 可以与

自噬关键蛋白 BECN1 形成复合物, 诱导脂质过氧化反应, 导致细胞发生铁死亡^[32]。此外, Hasegawa 等^[33]发现, 粘蛋白 C 跨膜糖蛋白 C 端亚基 (MUC1-C) 对于维持 System Xc⁻ 的稳定性具有重要作用, erastin 及 SAS 处理过的细胞 MUC1-C 的表达水平显著降低。进一步研究发现, MUC1-C 可与 CD44 突变体结合, 从而增强细胞膜中 System Xc⁻ 的稳定性, erastin 和 SAS 可以靶向增强 MUC1 启动子上的组蛋白以及 DNA 甲基化, 从而抑制 MUC1 转录, 导致 System Xc⁻ 稳定性被破坏, 进而诱导细胞发生铁死亡。总之, System Xc⁻ 主要通过调控细胞内外胱氨酸与谷氨酸的平衡, 维持 GSH 的水平。若 System Xc⁻ 的平衡状态被打破, 铁离子超载, 细胞内 GSH 耗竭, 就会诱导细胞铁死亡。因此, System Xc⁻ 在铁死亡的发生中发挥关键调控作用。

3.2 谷胱甘肽过氧化物酶 4 通路

谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 可以分解机体产生的异常过氧化物, 其活性中心是硒半胱氨酸, 它可催化还原型 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽 (GSSG),

将毒性过氧化物转化为羟基化合物,以保护细胞膜免受氧化应激损伤。GPX4 是目前发现的 GPX 家族中唯一的一个降低脂膜中过氧化物的酶,抗氧化效应显著高于家族中其他成员。特别是,GPX4 可降解细胞中铁超载诱导的过氧化氢及其他小分子过氧化物,防止 ROS 大量堆积所导致的铁死亡^[34]。研究发现,沉默胶质瘤细胞中 GPX4 可抑制胶质瘤细胞的增殖及迁移^[35]。Kouhei 等^[36]研究发现,GPX4 与弥漫性 B 细胞淋巴瘤预后显著相关,GPX4 过表达的弥漫性 B 细胞淋巴瘤患者预后不良。令人关注的是,铁死亡诱导剂 erastin 与 RSL3 诱导细胞发生铁死亡的机制亦不完全相同。erastin 主要抑制 System Xc⁻,从而抑制机体 GSH 的合成,间接抑制 GPX4,导致细胞铁死亡^[37],而 RSL3 可直接结合 GPX4,导致细胞脂质过氧化、ROS 堆积,最终导致细胞发生铁死亡^[38]。总之,GPX4 是铁死亡的一个关键调节因子,GPX4 的失活将导致细胞内过氧化物清除障碍,ROS 大量积累,最终导致细胞铁死亡的发生。

3.3 p53-SAT1-ALOX15 通路

p53 是目前已知的重要抑癌基因,其在细胞增殖、凋亡、分化以及代谢过程中发挥着重要作用。p53 抑癌基因的失活是肿瘤发生的重要分子生物学事件。野生型 p53 通过调控细胞周期阻滞抑制异常细胞增殖,而突变型 p53 编码蛋白质可在肿瘤细胞内堆积,或获得促癌基因的功能,促进异型细胞增殖,从而促进肿瘤的发生与发展^[39-40]。新近研究表明,p53 在肿瘤细胞铁死亡过程中亦发挥着关键调节作用。Huang 等^[41]研究发现,erastin 处理过的肺癌细胞其 p53 表达量显著升高,SLC7A11 的表达显著降低,进而抑制 System Xc⁻,导致胱氨酸的摄取减少,GSH 合成减少,进一步抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 的活性,最终诱导细胞发生铁死亡。Ou 等^[42]研究发现,亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1 (Southern African Territories 1, SAT1) 作为 p53 的直接靶基因,参与调控细胞铁死亡。p53 可以激活 SAT1,调控花生四烯酸-15 脂氧合酶 (arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX-15),诱导细胞脂质过氧化,ROS 堆积,最终导致细胞发生铁死亡。此外,p53 可调控下游 LPIN1 的表达从而诱导细胞铁死亡^[43]。总之,p53 除了通过调控细胞凋亡与细胞周期阻滞外,还可通过调控铁死亡抑制肿瘤的发生发展。

3.4 p62-keap1-Nrf2 通路

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid

2-related factor 2, Nrf2) 是机体内重要的抗氧化反应调节因子。正常情况下,Keap1 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 促进 Nrf2 的泛素化和蛋白酶体降解。而在氧化应激情况下,Keap1 中 Cys273 和 288 之间形成二硫键,使得 Nrf2 从 Keap1 解离,随后 Nrf2 移位至细胞核并与抗氧化反应元件结合,激活转录。继而,将 SLC7A11 转运至细胞膜并与 SLC3A2 偶联共同构成 System Xc⁻,而 Keap1 的异常激活可在核质内转运,导致 Nrf2 与抗氧化反应元件之间的相互作用被破坏^[44-46],从而参与铁死亡的调控。

3.5 转录激活因子 4

转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 是 ATF 家族中的一员,调控生存基因的转录,参与氧化还原反应、自噬以及凋亡等^[47-48]。近年研究发现,ATF4 与前列腺癌、结直肠癌等多种肿瘤的发生密切相关。Chen 等^[49]研究发现,ATF4 在人恶性胶质瘤细胞中表达较正常组织显著升高,且可促进肿瘤的侵袭转移以及血管形成。进一步研究发现,ATF4 过表达显著上调谷氨酸逆向转运蛋白的表达,而敲减 ATF4 后,SLC7A11 的表达水平亦显著下调,且敲减 ATF4 可增加细胞对索拉非尼以及 erastin 的敏感性,促进细胞铁死亡的发生。上述结果表明,在 erastin 以及索拉非尼诱导肿瘤细胞铁死亡的过程中,ATF4 发挥重要的调控作用。Zhu 等^[50]研究发现,ATF4 可激活 HSPA5 的表达,HSPA5 可与 GPX4 结合从而抑制铁死亡,吉西他滨干预胰腺导管腺癌细胞后发现 HSPA5 以及 GPX4 的表达显著升高。进一步研究发现,胰腺导管腺癌细胞可能是通过 HSPA5-GPX4 途径介导了对吉西他滨的耐药。此外,Chen 等^[51]研究发现,ATF4 可通过 GCN2-eIF2 α -ATF4 通路抑制细胞发生铁死亡。因此,ATF4 在铁死亡的发生中亦发挥了重要的调控作用。

铁死亡是近年肿瘤学研究的热点。除上述所提及的机制外,Yuan 等^[52]发现,CDGSH 铁硫域 (CISD1) 可以通过增加线粒体铁和脂质过氧化,诱导细胞发生铁死亡。CISD1 作为吡格列酮的作用靶点,最初用于治疗糖尿病。进一步研究后发现,吡格列酮还可抑制线粒体铁的吸收、脂质过氧化以及铁死亡的发生。研究结果表明,CISD1 在肿瘤细胞铁死亡中发挥着重要的调控作用。此外,Nrf2、SCD1 以及 FADS2 等均参与肿瘤细胞铁死亡。

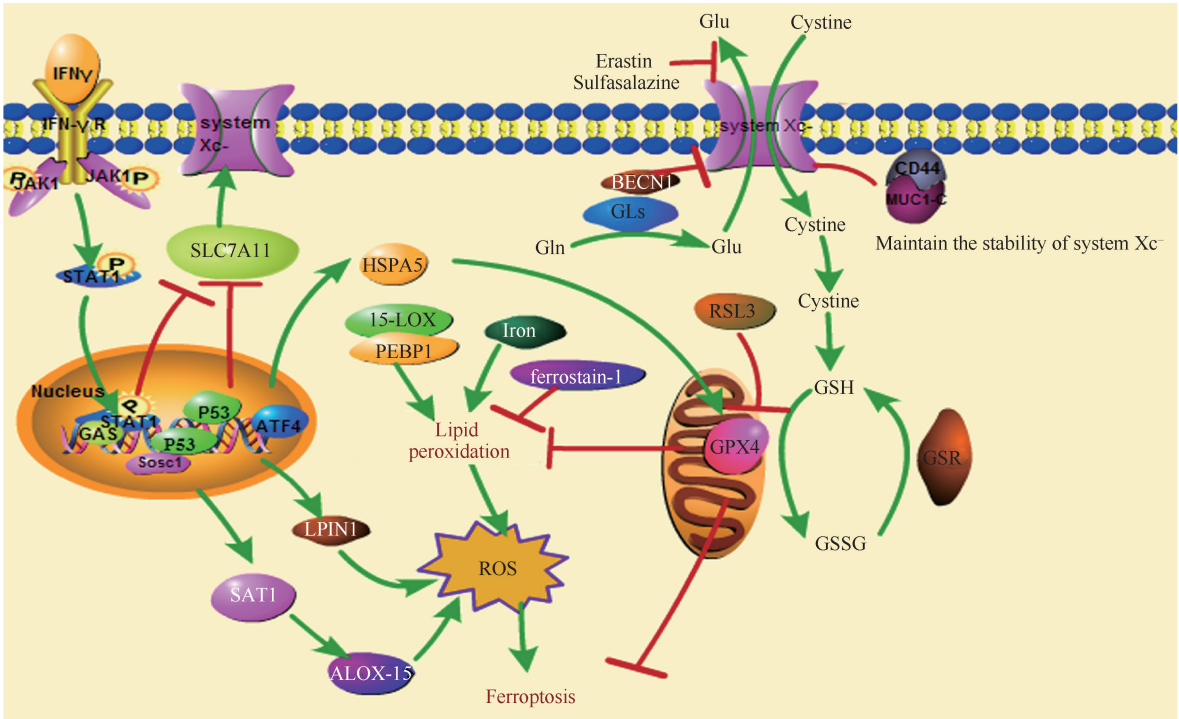


Fig.1 Schematic representation of ferroptosis regulation mechanism System Xc⁻ transports glutamate out of the cell, and transports cystine to the cell for biosynthesis of glutathione. p53 can intervene in the synthesis of glutathione by regulating system Xc⁻, regulation of ferroptosis. In addition, STA1 and LPIN1 are also key factors in the regulation of ferroptosis by p53. GPX4 is a direct regulator of ROS, ATF4 can participate in iron death regulation through competitive binding of HSPA5. IFN-γ/JAK/STAT-mediated tumor immunity is also involved in the regulation of iron death

4 铁死亡与肿瘤放化疗抵抗

放化疗抵抗是肿瘤治疗失败的重要原因之一。逆转肿瘤的化疗耐药以及放疗抵抗是提高放化疗效果、改善患者预后的重要手段。自铁死亡这一新形式的死亡模式被提出后,有科学家尝试将诱导铁死亡作为一种新的抗肿瘤手段进行研究。并有学者提出,抑制 system Xc-轻链亚基(xCT)以及 GPX4 的活性可能逆转肿瘤细胞的放化疗耐受;靶向干预 xCT 可增强肿瘤细胞的放化疗敏感性^[53-54];Ma 等^[55]研究发现,铁死亡诱导剂柳氮磺吡啶可依赖 system Xc-增强结直肠癌细胞对顺铂的敏感性;Roh 等^[56]进一步研究发现,诱导细胞铁死亡在逆转头颈肿瘤顺铂耐药中也发挥重要作用;Hangauer 等^[57]发现,机体内获得性耐药细胞具有 GPX4 依赖性,靶向 GPX4 可能成为临床获得性耐药患者治疗的一个新靶点。因此,进一步阐明铁死亡的机制及诱导铁死亡在逆转放化疗抵抗中的作用与机制,对于肿瘤患者的临床治疗具有开拓性意义。

5 铁死亡与肿瘤免疫治疗

肿瘤免疫治疗是与手术、放疗及化疗齐名的肿

瘤四大治疗方式之一。肿瘤免疫逃逸是导致肿瘤免疫治疗失败的主要原因。因此,恢复或增强免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力是当前免疫治疗及研究的主要方向。近年来,随着肿瘤学研究的不断深入,肿瘤免疫治疗方面的研究也取得了突破性进展,尤其是 PD-1 抑制剂的出现,将肿瘤免疫治疗推向了新的热潮。CD8⁺T 细胞又称为细胞毒性 T 细胞,可以通过释放穿孔素和颗粒酶特异性识别和杀伤肿瘤细胞,还可通过 Fas-FasL 途径诱导肿瘤细胞凋亡。令人震惊的是,邹伟平教授^[58]研究发现,免疫检查点抑制剂抗 PD-L1 治疗后铁死亡特异性的脂质过氧化水平明显升高,而阻断铁死亡通路后,肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性显著降低。进一步研究发现,激活的 CD8⁺T 细胞分泌的 IFNγ 可通过 JAK1-STAT1 通路抑制 System Xc⁻,从而调控铁死亡的发生。这进一步提示,诱导肿瘤细胞铁死亡可能成为一种新的抗肿瘤治疗的手段。

6 问题与展望

铁死亡作为一种新的调节性细胞死亡模式,在肿瘤的发生发展中发挥着重要的调控作用。越来越

多的研究表明,铁死亡有望成为一种新的肿瘤治疗手段。然而,铁死亡的机制和临床意义尚未完全阐明。在基础研究领域,铁死亡缺乏有效的生物标记物。目前,只能通过检测包括脂质过氧化产物、ROS 水平、GPX4 酶活性、铁离子指示剂以及一些铁死亡抑制剂来间接证明铁死亡的发生,期待在未来的科学研究中能找到铁死亡发生的特异性标志物。此外,在临床治疗中,诱导肿瘤细胞铁死亡是否会对患者的肝肾功能造成损害尚未可知,如何使铁死亡诱导剂能特异性杀伤肿瘤细胞而对正常细胞不产生毒性,还有待进一步研究。铁死亡的基础研究与临床转化还存在众多的未知和挑战。相信随着铁死亡基础研究的深入,铁死亡诱导剂的临床应用将成为可能。未来围绕诱导铁死亡的研究成果必将为肿瘤患者带来福音。

参考文献 (References)

- [1] Zhou Q, Chen J, Feng J. E4BP4 promotes thyroid cancer proliferation by modulating iron homeostasis through repression of hepcidin [J]. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(10): 987
- [2] Gao H, Bai Y, Jia Y, *et al.* Ferroptosis is a lysosomal cell death process [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **503**(3): 1550-1556
- [3] Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, *et al.* Cell death [J]. *N Engl J Med*, 2009, **361**(16): 1570-1583
- [4] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, **25**(3): 486-541
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, **149**(5): 1060-1072
- [6] Lane DJR, Ayton S, Bush AI. Iron and Alzheimer's Disease: An Update on Emerging Mechanisms [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, **64**(s1): S379-S395
- [7] Tonnes W, Linkermann A. "Death is my Heir"--Ferroptosis Connects Cancer Pharmacogenomics and Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Cell Chem Biol*, 2016, **23**(2): 202-203
- [8] Liu B, Zhao C, Li H, *et al.* Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **497**(1): 233-240
- [9] Zhang Y, Shi J, Liu X, *et al.* BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, **20**(10): 1181-1192
- [10] 马志红, 廉猛, 苏才丽, 等. 铁死亡与肿瘤的研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志* (Ma ZH, Lian M, Su CL, *et al.* Research progress of iron death and tumor [J]. *Chin J Clin Exp Pathol*), 2018, **34**(11): 1247-1251
- [11] Gao M, Monian P, Quadri N, *et al.* Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, **59**(2): 298-308
- [12] Wang SJ, Gao C, Chen BA. Advancement of the study on iron metabolism and regulation in tumor cells [J]. *Chin J Cancer*, 2010, **29**(4): 451-455
- [13] Du Y, Fan K, Zhang H, *et al.* Endoscopic molecular imaging of early gastric cancer using fluorescently labeled human H-ferritin nanoparticle [J]. *Nanomedicine*, 2018, **14**(7): 2259-2270
- [14] Chen SJ, Kuo CC, Pan HY, *et al.* Desferal regulates hCtrl1 and transferrin receptor expression through Sp1 and exhibits synergistic cytotoxicity with platinum drugs in oxaliplatin-resistant human cervical cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(31): 49310-49321
- [15] Calzolari A, Deaglio S, Maldi E, *et al.* TFR2 expression in human colon carcinomas [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, **43**(3): 243-249
- [16] Calzolari A, Larocca LM, Deaglio S, *et al.* Transferrin receptor 2 is frequently and highly expressed in glioblastomas [J]. *Transl Oncol*, 2010, **3**(2): 123-134
- [17] Chen H, Zheng C, Zhang Y, *et al.* Heat shock protein 27 downregulates the transferrin receptor 1-mediated iron uptake [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, **38**(8): 1402-1416
- [18] Li H, Liu Y, Shang L, *et al.* Iron regulatory protein 2 modulates the switch from aerobic glycolysis to oxidative phosphorylation in mouse embryonic fibroblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(20): 9871-9876
- [19] Quiles Del Rey M, Mancias JD. NCOA4-mediated ferritinophagy: a potential link to neurodegeneration [J]. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 238
- [20] Geng N, Shi BJ, Li SL, *et al.* Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, **22**(12): 3826-3836
- [21] Yamaguchi Y, Kasukabe T, Kumakura S. Piperlongumine rapidly induces the death of human pancreatic cancer cells mainly through the induction of ferroptosis [J]. *Int J Oncol*, 2018, **52**(3): 1011-1022
- [22] Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, *et al.* Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, **94**: 169-178
- [23] Hinman A, Holst CR, Latham JC, *et al.* Vitamin E hydroquinone is an endogenous regulator of ferroptosis via redox control of 15-lipoxygenase [J]. *PLoS One*, 2018, **13**(8): e0201369
- [24] Qi YY, Feng XF, Qiu L, *et al.* 3-n-butylphthalide inhibits the apoptosis of nerve cells in rats with cerebral small vessel disease via the PI3K/Akt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, **23**(10): 4474-4480
- [25] Ding YW, Pan SY, Xie W, *et al.* Elevated Soluble Fas and FasL in Cerebrospinal Fluid and Serum of Patients With Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2018, **9**: 904
- [26] Linkermann A, Bräsen JH, De Zen F, *et al.* Dichotomy between RIP1- and RIP3-mediated necroptosis in tumor necrosis factor- α -induced shock [J]. *Mol Med*, 2012, **18**: 577-586
- [27] Joven J, Guirro M, Mariné-Casadó R, *et al.* Autophagy is an inflammation-related defensive mechanism against disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, **824**: 43-59
- [28] Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, **1861**(8): 1893-1900
- [29] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, *et al.* The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system xc- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 968
- [30] Lin CH, Lin PP, Lin CY, *et al.* Decreased mRNA expression for the two subunits of system xc(-), SLC3A2 and SLC7A11, in WBC in patients with schizophrenia: Evidence in support of the hypo-glutamatergic hypothesis of schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, **72**: 58-63
- [31] Sehm T, Rauh M, Wiendieck K, *et al.* Temozolomide toxicity operates in a xCT/SLC7a11 dependent manner and is fostered by ferroptosis [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(46): 74630-74647
- [32] Song X, Zhu S, Chen P, *et al.* AMPK-mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc- activity [J]. *Curr Biol*, 2018, **28**(15): 2388-2399. e5
- [33] Hasegawa M, Takahashi H, Rajabi H, *et al.* Functional interactions of the cystine/glutamate antiporter, CD44v and MUC1-C oncoprotein in triple-negative breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(11): 11756-11769

- [34] Hu CL, Nydes M, Shanley KL, *et al.* Reduced expression of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase-4 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neurochem*, 2019, **148**(3): 426-439
- [35] Zhao H, Ji B, Chen J, *et al.* Gpx4 is involved in the proliferation, migration and apoptosis of glioma cells[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, **213**(6): 626-633
- [36] Kinowaki Y, Kurata M, Ishibashi S, *et al.* Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Lab Invest*, 2018, **98**(5): 609-619
- [37] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, *et al.* The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system xc- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 968
- [38] Sui X, Zhang R, Liu S, *et al.* RSL3 Drives Ferroptosis Through GPX4 Inactivation and ROS Production in Colorectal Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2018, **9**: 1371
- [39] Wu M, Sun Y, Xu F, *et al.* Annexin A2 Silencing Inhibits Proliferation and Epithelial-to-mesenchymal Transition through p53-Dependent Pathway in NSCLCs[J]. *J Cancer* 2019, **10**(5): 1077-1085
- [40] Rademaker G, Costanza B, Bellier J, *et al.* Human colon cancer cells highly express myoferlin to maintain a fit mitochondrial network and escape p53-driven apoptosis [J]. *Oncogenesis*, 2019, **8**(3): 21
- [41] Huang C, Yang M, Deng J, *et al.* Upregulation and activation of p53 by erastin-induced reactive oxygen species contribute to cytotoxic and cytostatic effects in A549 lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, **40**(4): 2363-2370
- [42] Ou Y, Wang SJ, Li D, *et al.* Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(44): E6806-E6812
- [43] Assaily W, Rubinger DA, Wheaton K, *et al.* ROS-mediated p53 induction of Lpin1 regulates fatty acid oxidation in response to nutritional stress[J]. *Mol Cell*, 2011, **44**(3): 491-501
- [44] Sun X, Ou Z, Chen R, *et al.* Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2016, **63**(1): 173-184
- [45] Fan Z, Wirth AK, Chen D, *et al.* Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis [J]. *Oncogenesis*, 2017, **6**(8): e371
- [46] Liu Z, Dong W, Yang B, *et al.* Tetrachlorobenzoquinone-Induced Nrf2 Confers Neuron-like PC12 Cells Resistance to Endoplasmic Reticulum Stress via Regulating Glutathione Synthesis and Protein Thiol Homeostasis[J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, **31**(11): 1230-1239
- [47] Ma TJ, Lan DH, He SZ, *et al.* Nrf2 protects human lens epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative and ER stress: The ATF4 may be involved[J]. *Exp Eye Res*, 2018, **169**: 28-37
- [48] Song S, Tan J, Miao Y, *et al.* Intermittent-Hypoxia-Induced Autophagy Activation Through the ER-Stress-Related PERK/eIF2 α /ATF4 Pathway is a Protective Response to Pancreatic β -Cell Apoptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, **51**(6): 2955-2971
- [49] Chen D, Fan Z, Rauh M, *et al.* ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner[J]. *Oncogene*, 2017, **36**(40): 5593-5608
- [50] Zhu S, Zhang Q, Sun X, *et al.* HSPA5 Regulates Ferroptotic Cell Death in Cancer Cells[J]. *Cancer Res*, 2017, **77**(8): 2064-2077
- [51] Chen MS, Wang SF, Hsu CY, *et al.* CHAC1 degradation of glutathione enhances cystine-starvation-induced necroptosis and ferroptosis in human triple negative breast cancer cells via the GCN2-eIF2 α -ATF4 pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(70): 114588-114602
- [52] Yuan H, Li X, Zhang X, *et al.* Cisd1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, **478**(2): 838-844
- [53] Xie Y, Hou W, Song X, *et al.* Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, **23**(3): 369-379
- [54] Sleire L, Skeie BS, Netland IA, *et al.* Drug repurposing: sulfasalazine sensitizes gliomas to gamma knife radiosurgery by blocking cystine uptake through system Xc-, leading to glutathione depletion[J]. *Oncogene*, 2015, **34**(49): 5951-5959
- [55] Ma MZ, Chen G, Wang P, *et al.* Xc- inhibitor sulfasalazine sensitizes colorectal cancer to cisplatin by a GSH-dependent mechanism[J]. *Cancer Lett*, 2015, **368**(1): 88-96
- [56] Roh JL, Kim EH, Jang HJ, *et al.* Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, **381**(1): 96-103
- [57] Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, *et al.* Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition [J]. *Nature*, 2017, **551**(7679): 247-250
- [58] Wang W, Green M, Choi JE, *et al.* CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, **569**(7755): 270-274