

铁死亡在肝细胞癌中的研究进展

窦婷¹, 朱向高^{2,3,4,5}, 杨昊^{2,3} (1.内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010010; 2.内蒙古医科大学附属肿瘤医院、北京大学肿瘤医院内蒙古医院 放射治疗中心, 内蒙古 呼和浩特 010020; 3.内蒙古医科大学 放射物理与放射生物重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010020; 4.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 放疗科, 北京 100142; 5.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 铁死亡是一种区别于细胞凋亡的程序性细胞死亡形式, 主要发生机制是二价铁的增加或体内抗氧化系统失衡, 产生大量脂质过氧化物, 最后引发细胞死亡。铁死亡参与多种癌症的发生, 在癌症的发病机制中发挥重要作用。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是中国最常见的恶性肿瘤, 近年来大量研究表明铁死亡在HCC中的发生机制和治疗不敏感以及获得性耐药方面发挥至关重要的作用, 得到众多研究人员的广泛关注。本文总结了铁死亡在HCC中的主要调节通路、关键调节因子以及在HCC治疗中的潜在应用, 为HCC的精准治疗提供新思路。

关键词: 铁死亡; 肝细胞癌; 谷胱甘肽过氧化物酶4; 肿瘤治疗

Research progress on ferroptosis in hepatocellular carcinoma

Dou Ting¹, Zhu Xianggao^{2,3,4,5}, Yang Hao^{2,3} [1.Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010010, Inner Mongolia China; 2.Department of Radiotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University & Peking University Cancer Hospital (Inner Mongolia Campus), Huhhot 010020, Inner Mongolia, China; 3.Key Laboratory of Radiation Physics and Biology of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010020, Inner Mongolia, China; 4.Department of radiotherapy, Peking University Cancer Hospital and Beijing Institute of Cancer Prevention and treatment, Beijing 100142, China; 5.Key Laboratory of Pathogenesis and Transformation of Malignant Tumors of Ministry of Education, Peking University Cancer Hospital and Beijing Institute of Cancer Prevention and Control, Beijing 100142, China)

Abstract: Ferroptosis is a form of programmed cell death which is different from apoptosis, the main mechanism is the increase of bivalent iron or the imbalance of antioxidant system in vivo, which produces a large number of lipid peroxides and finally leads to cell death. Ferroptosis is involved in the occurrence of a variety of cancers and is considered to play an important role in the pathogenesis of cancer. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignant tumor in China. In recent years, a large number of studies showed that ferroptosis played an important role in the pathogenesis, treatment insensitivity and acquired drug resistance of HCC, which had been widely concerned by many researchers. This paper summarized the main regulatory pathways and key regulatory factors of ferroptosis in HCC, as well as its potential application in the treatment of HCC, so as to provide new ideas for the accurate treatment of HCC.

Key words: Ferroptosis; Hepatocellular carcinoma; Glutathione peroxidase 4; Tumor therapy

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.002

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860534、82260481); 内蒙古自然科学基金项目(2021MS08152); 内蒙古自治区科技计划项目(2019GG039、2019GG086、2021GG0167); 内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划项目(NJYT22004); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201356); 内蒙古医科大学重点项目(YKD2022ZD002、YKD2022XK009、YKD2022XK014、PIKY2023030); 内蒙古自治区硕士研究生科研创新项目(S20231187Z)

通讯作者: 杨昊 Email: haoyang050201@163.com; 朱向高 Email: xiangaozh0764@163.com

根据世界卫生组织对185个国家36种癌症发病率和病死率的统计,原发性肝癌是第6位最常见的癌症和第3位最常见的癌症死亡原因,其发病率和病死率仍呈上升趋势^[1]。世界上超过一半的肝癌患者和死亡人数均发生在东亚(分别为54.3%和54.1%),其中,中国占世界肝癌总病例数的45.3%,占肝癌死亡人数的47.1%^[2],严重威胁国人的健康。在中国,原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)(占70%~80%)、肝内胆管细胞癌以及其他罕见类型^[3],因此本文主要论述HCC的发病机制及治疗现状。由于HCC早期诊断困难,大多数患者就诊时已属于中晚期,失去了根治性切除、肝移植等治愈性治疗的机会,只有5%~15%的患者符合手术切除条件^[4]。索拉菲尼作为晚期HCC的一线治疗药物,其客观缓解率极低,导致中晚期肝癌患者的死亡率较高,这对肝癌的治疗和预后造成了巨大的挑战。因此深入了解肝癌发生发展的分子机制可能是改善治疗方式和提高疗效的关键手段。

抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞死亡是肿瘤治疗的关键措施,目前已知的细胞程序性死亡方式有凋亡、坏死凋亡、自噬、焦亡和铁死亡。相较凋亡,铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式正成为研究肝癌发病机理及治疗不敏感的热点。靶向诱导铁死亡可能为肝癌患者提供一种新型安全的肿瘤治疗方法。本文旨在总结目前关于铁死亡在肝癌发生和治疗抵抗中的相关机制。

1 铁死亡概述

铁死亡这一概念在2012年由Dixon首次提出,是一种区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型细胞程序性死亡,以铁依赖性和脂质,主要是多不饱和脂肪酸(poly unsaturated fatty acid, PUFA)过氧化、活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量产生为特点的一种死亡类型^[5]。铁、活性氧和脂质是细胞存活的必要条件,但若这些物质在体内过度蓄积,机体的氧化/抗氧化平衡失调,将导致细胞铁死亡^[6]。发生铁死亡的细胞具有以下特殊表现:形态学上表现为细胞肿胀、线粒体萎缩、嵴减少或消失,细胞核形态正常但无染色质凝集,电子显微镜下观察到胞内线粒体变小、膜密度增高;在生物化学水平上,大量铁离子的累积,谷胱甘肽(γ -glutamylcysteinylglycine, GSH)耗竭,抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathioneperoxidase4, GPX4)活性下降,脂质过氧化积累。越来越多的研究表明,铁死亡的发生与铁代谢失调或ROS大量累积导致的疾病相关,如癌症、神经退行性疾病、感染和炎症性疾病^[7]。

2 铁死亡在肝癌中的调控机制

铁死亡在HCC中的发生机制由多种途径组成,常见的调控通路有SLC7A11-GPX4信号转导通路、LIFR-NF- κ B-LCN2轴、miR-362-3P/MIOX信号转导通路。本文将从以上方面详细阐述HCC中铁死亡的发生机制及调控网络。

2.1 SLC7A11-GPX4信号转导通路 铁死亡的发生主要是由于细胞氧化/抗氧化平衡失调,尤其是依赖于system Xc-GSH-GPX4的抗氧化防御系统失活所致,导致脂质过氧化物蓄积。胱氨酸-谷氨酸反向转运体(the cystine/glutamate antiporter system, system Xc)是一种由SLC7A11和SLC3A2两个亚基组成的异源二聚体,是细胞内抗氧化系统的一部分,SLC7A11是发挥功能的主要亚基,胱氨酸可通过该转运体进出细胞,用于合成细胞内主要的抗氧化剂GSH, GSH是GPX4的一个必要辅因子,因此抑制system Xc功能会影响胱氨酸的吸收,最终导致GPX活性降低,发生氧化损伤和铁死亡^[8]。由此可见,SLC7A11-GPX4轴在铁死亡的发生中发挥枢纽作用,是诱导其发生的关键通路。经典的铁死亡诱导剂Erastin通过抑制SLC7A11活性导致System Xc对胱氨酸的转运能力下降, GSH合成减少,最终诱导铁死亡,逆转结直肠癌干细胞对放化疗耐药^[9]。Yan等^[10]研究显示片仔癀可通过抑制SLC7A11-GSH-GPX4轴促进肝癌细胞发生铁死亡,改善肝功能,抑制肿瘤。在肝癌中, Nrf2的过表达增加了SLC7A11的表达水平,激活了System Xc的功能,促进GPX4的合成,最终抑制铁死亡的发生,促进肿瘤的发生发展^[11]。因此SLC7A11-GPX4轴通过调控铁死亡的发生进而影响肝癌的进展,为肝癌的治疗提供了新的分子机制。

2.2 LIFR-NF- κ B-LCN2轴 脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN2)属于脂质运载蛋白超家族,在维持铁稳态和炎症反应中发挥重要作用,在肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌等多种癌症中高表达, LCN2能提高癌细胞的活力,促进细胞增殖、转移和侵袭,且能增强铁死亡诱导剂Erastin对细胞的毒性作用^[12]。有研究发现, LIFR基因的缺失可能通过抑制铁死亡促进肝癌的进展,实验结果显示LIFR基因敲除小鼠存在明显的HCC负担,在肝癌细胞系中敲除LIFR基因后, NF- κ B信号转导通路被激活,细胞中LCN2的表达增加,提示LIFR基因的缺失在一定程度上可能通过NF- κ B信号转导通路和LCN2抑制细胞铁死亡,促进HCC的发生,影响细胞对铁死亡诱导剂及索拉菲尼的耐药性^[13]。因此LIFR-NF- κ B-LCN2轴的变化可能影响HCC的进展,且有望成为诱导肝癌细

胞铁死亡的作用靶点。

2.3 miR-362-3P/MIOX 肌醇加氧酶(myo-inositol oxygenase, MIOX)是近几年发现的非血红素铁蛋白,通过糖醛酸途径可将肌醇分解代谢为D-葡萄糖醛酸,其转录翻译与氧化应激、高糖环境和游离脂肪酸等因素有关^[14]。有研究表明,MIOX表达上调在促进ROS产生的同时减少抗氧化因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和GSH的表达,NADPH有助于消除脂质ROS,最终导致细胞抗氧化能力下降,发生铁死亡,加重顺铂诱导的急性肾损伤^[15]。有研究表明,在HCC细胞中过表达MIOX可使细胞内铁离子、脂质过氧化物和ROS聚集,而抗氧化物NADPH和GSH水平降低,促进铁死亡诱导剂erastin和RSL3诱导的铁死亡,进一步研究发现miR-362-3P与MIOX的3'-UTR区有结合位点,miR-362-3P过表达的细胞能显著抑制erastin和RSL3诱导的细胞死亡,降低MIOX的促进作用,此外MIOX过表达也抑制了miR-362-3P诱导的细胞内GSH和NADPH水平升高,表明miR-362-3P通过调节MIOX抑制铁死亡^[16]。对miR-362-3P/MIOX信号转导通路的研究加深了对铁死亡在肿瘤发展及治疗中的认知,为未来的治疗提供潜在靶点。

3 铁死亡与HCC中的关键调节因子

许多调节因子如视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)、肿瘤蛋白53(tumor protein 53, P53)、热休克蛋白家族成员1(heat shock protein beta 1, HSPB1)、转铁蛋白受体1(transferrin receptor protein 1, TFR1)和多聚胞嘧啶结合蛋白1[poly(C)-binding protein 1, PCBP1]等在HCC的发生发展中起到调节作用的同时也参与铁死亡的发生,对HCC的治疗具有一定影响,可能成为HCC治疗的潜在靶点。

3.1 Rb Rb是细胞周期进程中的重要调节因子,能阻止细胞进入有丝分裂。Rb对细胞周期的调控和肿瘤抑制作用可归因于多种机制,其中主要受E2F转录因子家族的影响^[17]。Rb功能的缺失是肝癌进展的重要机制之一,Rb的失活是导致肝癌发生的首要原因。通过调控Rb的甲基化修饰水平可使其在肝癌中的表达缺失,无法有效抑制肿瘤细胞的增殖分裂^[18]。有研究证实Rb可调节癌细胞对铁死亡的敏感性^[19],在低表达Rb的HCC细胞系中,经索拉菲尼处理后,细胞病变率增加,死亡数增加2~3倍,并表现出铁死亡的特征性死亡形式,胞内线粒体ROS产生增多,GPX4表达水平下降,提示索拉菲尼治疗机制可能是通过抑制Rb的表达进而促进肿瘤细胞铁死亡的发生。该研究可能是Rb相关研究中的新方向,是研究

Rb调控肝癌细胞铁死亡机制中的重大突破。

3.2 P53 P53是一种肿瘤抑制蛋白,由p53基因编码而成,主要参与细胞周期、DNA修复、细胞衰老、凋亡的调控,是抑制癌症发生发展的重要屏障。在约50%的人类癌症中会发生p53抑癌基因突变,导致其编码的蛋白P53抑癌功能丧失,驱动肿瘤进展^[20]。最近有研究表明P53在非凋亡性细胞死亡如铁死亡中也发挥重要作用。发表在*Nature*的一篇文章从新的角度阐述了P53的功能,文章表明P53可通过抑制细胞内ROS的产生来保护氧化应激诱导的DNA损伤和细胞死亡,下调SLC7A11的表达来抑制胱氨酸摄取,增加细胞对铁死亡的敏感性^[21]。另有一项研究表明,P53诱导铁死亡不依赖GSH途径,该研究证实P53能够通过对SLC7A11的转录抑制来间接激活花生四烯酸12-脂氧合酶(arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12)功能,ALOX12可氧化细胞膜磷脂的多不饱和脂肪酸链,诱导细胞发生铁死亡,加强了P53依赖的肿瘤抑制作用,表明ALOX12是P53依赖的铁死亡发生的关键调控因子^[22]。以上这些研究揭示了P53参与铁死亡的作用机制,并为铁死亡介导的肿瘤抑制提供新的见解。

3.3 HSPB1 HSPB1具有高度保守性,在应激条件下高表达,赋予细胞生存优势和抗性。HSPB1的磷酸化可显著增强其生物学效应。研究表明,HSPB1高表达的肝癌患者预后差,这可能是因为HSPB1激活AKT信号转导通路,促进HCC细胞的侵袭和转移^[23],然而其在铁死亡中的作用尚不明确。Sun等^[24]研究表明,Erastin可刺激癌细胞中HSPB1的表达,敲低HSPB1可显著增加erastin诱导的铁死亡,表现出更好的肿瘤抑制效果。此外,该研究还表明蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)抑制剂通过阻断HSPB1磷酸化过程,促进细胞的铁摄取和脂质ROS的产生,显著增加erastin诱导的细胞铁死亡。一项有关索拉菲尼治疗肝癌耐药机制的研究表明,HSPB1在肝癌耐药细胞中显著上调,抑制细胞铁死亡的发生,在抵抗索拉菲尼治疗中发挥至关重要的作用^[25]。

3.4 TFR1 转铁蛋白受体TFR1是介导铁离子进入细胞的关键因子之一,在调节细胞铁代谢和维持铁平衡中发挥关键作用^[26]。铁是多种生物学过程所必需的,是DNA合成和细胞增殖所必需的物质之一,因此恶性肿瘤细胞通常高表达TFR1。Xiao等^[27]研究表明,TFR1在HCC组织和HCC细胞系来源的癌症干细胞(cancer stem cell, CSC)中高表达,干扰TFR1的表达可降低细胞铁离子和ROS的聚集,维持线粒体功能,抑制细胞的恶性行为。最近有研究表明以TFR1为靶点的抗体可直接作为抗癌药物^[28]。这些研究提示,TFR1有望成为有效的靶标分子治疗多种疾

病。未来,随着TFR1相关研究的不断深入和完善,有望为患者提供更加精准、有效的治疗,为他们带来更多的获益。

3.5 PCBP1 PCBP1是一种主要的铁伴侣蛋白,参与基因转录和RNA调控,可促进铁离子与铁蛋白的结合。研究表明,PCBP1的表达水平与癌症生存期的长短以及对铁死亡的敏感性相关,PCBP1低表达细胞对铁死亡诱导剂erastin更为敏感,这说明PCBP1的缺失促进了铁的积累和铁死亡^[29]。有研究表明小鼠肝细胞特异性缺失PCBP1会导致细胞内铁离子增加,并加剧肝脏中的铁死亡^[30]。Zhang等^[31]研究证实了在HepG2细胞系中,PCBP1低表达可抑制肿瘤侵袭,是肿瘤转移的负调节因子。这些研究结果表明PCBP1在肿瘤中的表达水平可能是评估肿瘤预后和铁死亡诱导剂对癌症治疗反应的预测因子,抑制PCBP1可能是一种通过提高铁死亡易感性来杀死癌细胞的有效靶点。

4 铁死亡在癌症治疗中的作用

HCC的治疗是医务工作者关注的热点,研发高效且不良反应小的药物亦是研究人员的愿景。铁死亡为肿瘤的治疗开拓了新方向,越来越多的研究证实,诱导癌细胞铁死亡逐渐成为肿瘤治疗界的“新宠”,为癌症患者提供新的治疗机会。

4.1 铁死亡与肿瘤的放射治疗 精准放疗在肿瘤治疗中的应用越来越普遍,成为原发性肝癌安全有效的局部治疗方法之一。但单一放射治疗在克服肿瘤转移、复发等方面存在一定局限性。因此,探索一种高效的协同治疗模式迫在眉睫。现有研究表明放射治疗与铁死亡密切相关。放射治疗可诱导细胞内脂质过氧化和铁死亡的发生,具体机制可能如下:首先放射治疗过程中可产生大量ROS以诱导脂质过氧化;其次通过上调酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)的表达以促进多不饱和脂肪酸的磷脂生物合成;最后体内GSH耗竭,削弱了GPX4介导的铁死亡抵抗能力,进一步促进了放射治疗诱导的铁死亡^[32]。在HCC内,放射治疗激活肿瘤细胞ACSL4表达,进而促进脂质过氧化物合成,驱动肿瘤细胞发生铁死亡^[33]。遏制铁死亡的发生可保护癌细胞免受放射治疗的影响,即激活细胞铁死亡可增强放射敏感性。Chen等^[34]研究表明细胞因子信号抑制因子2(suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2)通过增强SLC7A11泛素化以促进肝癌铁死亡的发生和放射敏感性。因此,铁死亡在放射治疗和肿瘤治疗中发挥重要作用。

4.2 铁死亡与肿瘤免疫治疗 以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs) PD-1/PD-L1为主的免疫治疗已经成为肿瘤治疗领域的里程碑式突

破之一,开创了晚期HCC治疗的新时代。免疫治疗可激活铁死亡的发生,CD8⁺ T细胞释放干扰素 γ 激活JAK-STAT1信号转导通路,下调SLC7A11和SLC3A2的表达,破坏机体的氧化/抗氧化平衡导致肿瘤细胞发生铁死亡^[35]。说明诱导铁死亡能增强免疫治疗的疗效。磷酸甘油酸变位酶-1(phosphoglycerate mutase 1, PGAM1)是免疫治疗的新靶点,在HCC中高表达,体内外实验证实抑制PGAM1的表达可导致细胞皱缩、线粒体体积减少、脂质过氧化物增加以及GPX4的表达水平下降,促进肝癌细胞铁死亡,说明抑制PGAM1促进铁死亡与免疫治疗在HCC中发挥协同作用^[36]。因此,铁死亡有望为提高HCC患者免疫治疗的疗效提供新思路。

4.3 铁死亡与肿瘤靶向治疗 索拉非尼属于多酪氨酸激酶抑制剂,主要是通过抑制肿瘤血管形成和细胞增殖发挥作用,是首个获批的用于晚期肝癌的全身靶向药物。然而,一项大型、随机对照的国际多中心临床试验显示索拉非尼的客观缓解率仅为2%,说明多数患者对索拉非尼具有耐药性^[37],但其耐药机制尚不明确。越来越多的研究表明,索拉非尼可诱导细胞铁死亡,主要是通过抑制System XC-转运体使细胞内ROS和脂质过氧化物蓄积,触发细胞铁死亡达到治疗效果。基于这一依据,有理由相信靶向铁死亡可增强索拉非尼的疗效,改善其耐药性。索拉非尼可诱导肝癌细胞系过表达MT-1G基因,导致细胞耐药,阻断MT-1G基因的表达可诱导体内外细胞铁死亡,增强索拉非尼的抗癌活性^[38]。GSTZ1基因显著下调可促进核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, NFR2)信号转导通路的激活及GPX4的合成,增强细胞的抗氧化能力,抑制索拉非尼诱导铁死亡的发生^[39]。此外,研究人员还发现联合使用索拉非尼和GPX4抑制剂RSL3可显著削弱GSTZ1缺失引起的细胞增殖,促进铁死亡,增强肿瘤细胞对索拉非尼的敏感性。综上,致力于索拉非尼抑制铁死亡发生机制中关键靶点的研究有助于提高索拉非尼在HCC治疗中的抗癌疗效,为HCC的治疗提供新见解。

5 结语

铁死亡作为一种独特的细胞死亡方式,在癌症研究领域引起广泛关注,可成为肿瘤治疗中的一个热点。HCC是中国常见的恶性肿瘤之一,尽管目前关于HCC有多种治疗方案,但其效果不佳,仍存在治疗难点。本文阐述了铁死亡在HCC中的典型发生通路和调控因子以及铁死亡在肝癌治疗中的应用前景。但铁死亡在HCC中的发生发展和治疗调控机制复杂,增加了从基础研究到临床转化的难度,因此需要深入了解肝

癌铁死亡的调控网络,寻找能够准确预测肿瘤患者对铁死亡激活剂敏感性的分子标志物,逆转HCC患者的获得性药物耐药,增强放化疗敏感性,重塑HCC治疗格局,以期HCC的精准治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [2] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol,2022,77(6):1598-1606.
- [3] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2019,380(15):1450-1462.
- [4] 刘春龙,于江涛,吴盼盼. 中晚期原发性肝癌治疗的研究进展[J]. 山东医药,2022,62(28):91-95.
- [5] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Bio,2021,22(4):266-282.
- [6] YAN B, AI Y, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. Mol Cell,2021,81(2):355-369.
- [7] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell,2017,171(2):273-285.
- [8] BRIDGES R J, NATALE N R, PATEL S A. System xc⁻ cystine/ glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS[J]. Br J Pharmacol,2012,165(1):20-34.
- [9] XU X, ZHANG X, WEI C, et al. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis[J]. Eur J Pharm Sci,2020,152:105450.
- [10] YAN X, LIU Y, LI C, et al. Pien-Tze-Huang prevents hepatocellular carcinoma by inducing ferroptosis via inhibiting SLC7A11-GSH-GPX4 axis[J]. Cancer Cell Int,2023,23(1):1-14.
- [11] ELKATEB A S, NOFAL S, ALI S A, et al. Camptothecin sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib-induced ferroptosis via suppression of Nrf2[J]. Inflammation,2023,46(4):1493-1511.
- [12] RODVOLD J J, MAHADEVAN N R, ZANETTI M. Lipocalin 2 in cancer: when good immunity goes bad[J]. Cancer Letters,2012,316(2):132-138.
- [13] YAO F, DENG Y, ZHAO Y, et al. A targetable LIFR-NF- κ B-LCN2 axis controls liver tumorigenesis and vulnerability to ferroptosis[J]. Nature Commun,2021,12(1):7333.
- [14] DUTTA R K, KONDETI V K, SHARMA I, et al. Beneficial effects of myo-inositol oxygenase deficiency in cisplatin-induced AKI[J]. J Am Soc Nephrol,2017,28(5):1421-1436.
- [15] DENG F, SHARMA I, DAI Y, et al. Myo-inositol oxygenase expression profile modulates pathogenic ferroptosis in the renal proximal tubule[J]. J Clin Invest,2019,129(11):5033-5049.
- [16] ZHANG Y, LUO M, CUI X, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes ferroptosis by modulating the miR-362-3p/MIOX axis as a ceRNA[J]. Cell Death Differ,2022,29(9):1850-1863.
- [17] KNUDSEN E S, KNUDSEN K E. Tailoring to RB: tumour suppressor status and therapeutic response[J]. Nat Rev Cancer,2008,8(9):714-724.
- [18] ANWAR S L, KRECH T, HASEMEIER B, et al. Dereglulation of RB1 expression by loss of imprinting in human hepatocellular carcinoma[J]. J Pathol,2014,233(4):392-401.
- [19] LOUANDRE C, MARCQ I, BOUHLAL H, et al. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Lett,2015,356(2 Pt B):971-977.
- [20] HASSIN O, OREN M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets[J]. Nat Rev Drug Discov,2023,22(2):127-144.
- [21] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. Nature,2015,520(7545):57-62.
- [22] CHU B, KON N, CHEN D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. Nat Cell Bio,2019,21(5):579-591.
- [23] ZHANG Y, TAO X, JIN G, et al. A targetable molecular chaperone Hsp27 confers aggressiveness in hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics,2016,6(4):558-570.
- [24] SUN X, OU Z, XIE M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death[J]. Oncogene,2015,34(45):5617-5625.
- [25] SUN J, LIU Q, JIANG Y, et al. Engineered small extracellular vesicles loaded with miR-654-5p promote ferroptosis by targeting HSPB1 to alleviate sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Discov,2023,9(1):362.
- [26] TORTI S V, TORTI F M. Iron: the cancer connection[J]. Mol Aspects Med,2020,75:100860.
- [27] XIAO C, FU X, WANG Y, et al. Transferrin receptor regulates malignancies and the stemness of hepatocellular carcinoma-derived cancer stem-like cells by affecting iron accumulation[J]. PLoS One,2020,15(12):e0243812.
- [28] CANDELARIA P V, LEOH L S, PENICHERET M L, et al. Antibodies targeting the transferrin receptor 1 (TfR1) as direct anti-cancer agents[J]. Front Immunol,2021,12:607692.
- [29] LEE J, YOU J H, ROH J L. Poly(rC)-binding protein 1 represses ferritinophagy-mediated ferroptosis in head and neck cancer[J]. Redox Biology,2022,51:102276.
- [30] ZHENG J, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis[J]. Cell Metab,2020,32(6):920-937.
- [31] ZHANG T, HUANG X H, DONG L, et al. PCBP-1 regulates alternative splicing of the CD44 gene and inhibits invasion in human hepatoma cell line HepG2 cells[J]. Mol Cancer,2010,9(1):1-10.
- [32] LEI G, MAO C, YAN Y, et al. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies[J]. Protein Cell,2021,12(11):836-857.
- [33] SHANG Y, LUO M, YAO F, et al. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Signal,2020,72:109633.
- [34] CHEN Q, ZHENG W, GUAN J, et al. SOCS2-enhanced ubiquitination of SLC7A11 promotes ferroptosis and radiosensitization in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Differ,2023,30(1):137-151.
- [35] WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. Nature,2019,569(7755):270-274.
- [36] ZHENG Y, WANG Y, LU Z, et al. PGAM1 inhibition promotes HCC ferroptosis and synergizes with anti-PD-1 immunotherapy[J]. Adv Sci (Weinh),2023,10(29):e2301928.
- [37] DING Z, PAN Y, SHANG T, et al. URI alleviates tyrosine kinase inhibitors-induced ferroptosis by reprogramming lipid metabolism in p53 wild-type liver cancers[J]. Nature Commun,2023,14(1):6269.
- [38] SUN X, NIU X, CHEN R, et al. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis[J]. Hepatology, 2016,64(2):488-500.
- [39] WANG Q, BIN C, XUE Q, et al. GSTZ1 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib-induced ferroptosis via inhibition of NRF2/GPX4 axis[J]. Cell Death Dis,2021,12(5):426.

收稿日期: 2023-08-26