

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.019

铁死亡相关基因及其机制在肿瘤中的研究进展^{*}

涂伟¹, 陈佳茂¹综述, 王志增^{2△}审校

1. 重庆大学附属涪陵医院医学检验科, 重庆 408000; 2. 重庆大学医学院智慧检验与分子医学中心, 重庆 400030

摘要:铁死亡是一种与凋亡截然不同的程序性细胞死亡方式, 其核心特征表现为铁依赖及脂质过氧化物的异常积累, 在肿瘤的发展和治疗过程中具有重要作用。深入探讨铁死亡的分子机制并调控其关键通路, 可能为临床肿瘤治疗提供新的策略。该文从铁死亡相关基因的分子机制着手, 系统综述了脂代谢调控基因[如酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4)]、抗氧化防御基因[如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)]及转录因子[如核因子 E2 相关因子 2 (NRF2)]在肿瘤发生发展及治疗应答中的功能与交互网络, 揭示了这些基因通过调控铁死亡敏感性, 进而影响肿瘤细胞的增殖转移及耐药性, 并发现其与肿瘤微环境的相互作用呈现出“双刃剑”效应。此外, 结合生物信息学多组学分析总结了铁死亡相关基因在肿瘤预后预测与靶向治疗中的潜在价值。尽管铁死亡相关研究日趋完善, 但在临床肿瘤治疗的应用仍面临诸多挑战, 如作用网络的复杂性、肿瘤异质性以及现有生物信息学分析缺乏实验验证等问题。未来应进一步整合机制研究与精准治疗策略, 推动临床转化应用。

关键词:铁死亡相关基因; 肿瘤治疗; 肿瘤微环境; 生物信息学多组学分析

中图分类号:R730.43

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)15-2137-09

Research progress of ferroptosis-related genes and their mechanisms in tumors^{*}

Tu Wei¹, Chen Jiamao¹, Wang Zhizeng^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory Medicine, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China; 2. Center for Intelligent Laboratory and Molecular Medicine, Chongqing University School of Medicine, Chongqing 400030, China

Abstract: Ferroptosis is a kind of programmed cell death that is completely different from apoptosis. Its core features are iron dependence and abnormal accumulation of lipid peroxides, which play an important role in the development and treatment of tumors. Exploring the molecular mechanism of ferroptosis and regulating its key pathways may provide new strategies for clinical cancer treatment. This article starts with the molecular mechanism of ferroptosis related genes. This article systematically reviews the role of lipid metabolism regulatory genes [such as acyl-coenzyme A synthetase long chain family member 4 (ACSL4)], antioxidant defense genes [such as glutathione peroxidase 4 (GPX4), solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11)] and transcription factors [such as nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)] in tumor development and treatment. These genes affect the proliferation, metastasis and drug resistance of tumor cells by regulating ferroptosis sensitivity, and the interaction with the tumor microenvironment presents a "double-edged sword" effect. In addition, combined with bioinformatics multi-omics analysis, the potential value of ferroptosis-related genes in tumor prognosis prediction and targeted therapy was summarized. Although studies related to ferroptosis are improving, the application of ferroptosis in clinical cancer therapy still faces many challenges, such as the complexity of the action network, tumor heterogeneity, and the lack of experimental verification of the existing bioinformatics analysis. In the future, mechanistic research and precision treatment strategies should be further integrated to promote clinical translation and application.

Key words: ferroptosis-related gene; cancer treatment; tumor microenvironment; bioinformatics multi-omics analysis

铁死亡是一种区别于凋亡、坏死等经典细胞死亡形式的程序性细胞死亡方式, 其显著特征是发生过程

中缺乏细胞染色质凝集等凋亡标志性事件。研究发现, 化合物 erastin 和 RAS 选择性致死分子 3 (RSL3)

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82472380)。

[△] 通信作者, E-mail: wzhzeng@cqu.edu.cn。

引用格式: 涂伟, 陈佳茂, 王志增. 铁死亡相关基因及其机制在肿瘤中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15): 2137-2145.

能够选择性地诱导 RAS 突变肿瘤细胞死亡,且凋亡抑制剂无法阻止该过程,但可被铁螯合剂及抗氧化剂显著抑制^[1]。Dixon 等^[2]将该类独特的细胞死亡方式正式命名为“铁死亡”。在铁死亡过程中通常伴随着活性氧(ROS)水平升高,以及大量脂质过氧化物的生成,这会导致细胞膜的通透性增加,使氧化剂更易进入,形成恶性循环。谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)/谷胱甘肽(GSH)信号通路在维持细胞膜的稳态中起到核心调控作用,是铁死亡的分子调控过程中的关键^[3]。当脂质过氧化物的积累超过细胞清除负荷时,将会不可逆地引发铁死亡^[4]。大量研究揭示了铁死亡与肿瘤^[5]、神经系统疾病^[6]、免疫系统疾病^[7]等多种疾病息息相关,在其发生和治疗过程中发挥重要作用。随着研究的不断深入,已鉴定出 3 类明确的铁死亡相关基因^[8],分别为驱动基因[促进铁死亡发生,如酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)]、抑制基因[抑制铁死亡发生,如 GPX4、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)等]及标记基因(不能调控,可作为铁死亡发生标志)。本文系统综述了铁死亡相关基因在肿瘤中的调控作用,旨在为铁死亡相关研究及临床治疗提供新思路。

1 铁死亡发生的分子机制

铁死亡发生的过程主要涉及 GSH 代谢、铁代谢、脂质代谢和氧化应激等生物学过程^[2]。最经典的 GSH 代谢通路的调控基于 GSH、GPX4、Xc-系统[溶质载体家族 3 成员 2(SLC3A2)/SLC7A11 二聚体转运蛋白]的轴活性。GSH 作为辅助因子促进 GPX4 清除脂质过氧化物, Xc-系统则发挥运输作用。铁死亡的发生是该通路靶点被阻滞,脂质过氧化物无法及时清除所致^[2](见图 1)。除 GSH 代谢通路外,铁代谢紊乱会引发芬顿反应造成 ROS 和过氧化脂质生成,诱发铁依赖的细胞死亡^[9]。磷脂膜脂质过氧化是铁死亡的标志之一,促进磷脂膜脂质的转化或增加脂肪合成都能诱导铁死亡发生^[5]。随着研究方法和手段的改进,铁死亡的潜在分子机制在未来仍需不断研究及完善,将其应用于临床肿瘤治疗领域仍是目前研究的重中之重。

2 铁死亡相关基因在肿瘤发展中的作用

铁死亡作为一种天然的肿瘤抑制机制,通过与各种分子的相互作用发挥肿瘤抑制效应^[10]。然而在特定情况下,铁死亡可表现为促肿瘤作用,尤其是在肿瘤微环境(TME)中,铁死亡的发生可能会增强肿瘤的侵袭性、转移能力及免疫逃逸^[11],其相关基因或产物通过多种分子机制影响铁死亡进程,进而对肿瘤的发生发展或增殖转移起促进或抑制作用^[12-26],见表 1。

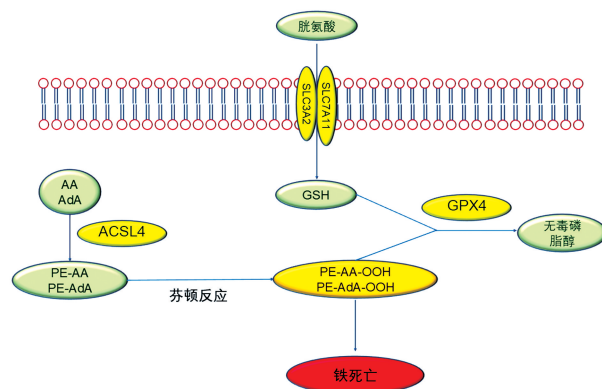
2.1 抑制肿瘤细胞存活与增殖的相关基因

2.1.1 ACSL4 通过脂质代谢诱导铁死亡

ACSL4 是受铁死亡调控的关键脂质代谢酶,属于长链酰基辅酶 A 合成酶家族。在间充质或转移性肿瘤细胞中,神经纤维蛋白 2(NF2)失活可通过 Yes 相关蛋白(YAP)

上调 ACSL4 的表达,从而促进铁死亡的发生^[27]。Ma 等^[28]研究发现,肉碱棕榈酰转移酶 1A(CPT1A)/MYC 原癌基因(c-Myc)正反馈环路通过激活 NRF2/GPX4 抗氧化系统和下调 ACSL4,减少磷脂多不饱和脂肪酸的含量,从而抑制肿瘤细胞的铁死亡进程。Liao 等^[29]进一步揭示,CD8⁺ T 细胞源性干扰素 γ (IFN- γ)与花生四烯酸协同作用,通过 ACSL4 诱导免疫原性肿瘤铁死亡。此外,黑素瘤缺乏因子 2 也可以通过叉头框蛋白 O3(FOXO3a)-ACSL4 轴调节铁死亡,促进肾细胞癌进展^[30]。

ACSL4 常被认为是铁死亡的正调控因子,但其在三阴性乳腺癌中的高表达却与不良预后相关^[31]。这种矛盾可能源于 ACSL4 介导的脂代谢重编程不仅增强了铁死亡敏感性,还提供了迁移所需的膜流动性。当然,ACSL4 也可能参与了其他促癌通路,在对 ACSL4 进行更深的分析中发现,其相互作用网络在过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路显著富集,该通路参与癌细胞血管生成,与肿瘤发展转移密切相关,也可能是导致该矛盾的原因之一。以上研究都表明 ACSL4 是一个极具潜力的癌症治疗靶点,把控 ACSL4 的动态平衡,可能会成为治疗转移性肿瘤的有效策略。



注:AA 表示花生四烯酸;AdA 表示肾上腺素;PE 表示磷脂酰乙醇胺;PE-AA-OOH/PE-AdA-OOH 表示磷脂过氧化氢物。

图 1 铁死亡经典分子机制

2.1.2 p53 在肿瘤中的复杂分子机制

p53 是一个公认的重要抑癌基因,也是研究最深入的铁死亡调控基因之一。研究表明,p53 蛋白可抑制胱氨酸/谷氨酸拮抗剂的关键成分 SLC7A11 的表达,从而减少胱氨酸的摄取并增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性^[24]。Hernández 等^[32]研究发现,在氧化应激条件下,野生型 p53 可同时诱导细胞凋亡和铁死亡。此外,p53 还可通过 BRD7-p53-溶质载体家族 25 成员 28(SLC25A28)轴调控铁死亡,抑制肿瘤细胞的增殖能力^[33]。p53 的作用远不止于此,它可以靶向 pleckstrin 同源性样域家族 A 成员 2(PHLDA2)-花生四烯酸 12-脂氧合酶(ALOX12)-磷脂酸(PA)通路以避免 GPX4 抑制对免疫细胞的毒性,为精准诱导肿瘤铁死亡提供新策略^[34]。因其还参与调控细胞周期、DNA

修复、维持基因组稳定性等复杂的分子机制,目前针对 p53 的靶向治疗尚不明确,需要更深层次地探究 p53 完整的分子机制网,才能更好利用其优势为临床肿瘤治疗添砖加瓦。

ACSL4 和 p53 作为铁死亡的正向调控因子,抑制肿瘤的发生、发展,但其生物学功能也极其复杂。在正常肾脏中,远曲小管的 ACSL4 表达水平显著高于近曲小管,且 ACSL4 在脂代谢网络中扮演重要角

色,这也可能是其在肾细胞癌和三阴性乳腺癌中的作用存在差异的原因。p53 作为抑癌基因,统筹调控铁死亡、凋亡、焦亡等多种死亡方式,同时通过重塑 TME 和调控 RNA 甲基化修饰,在转录、转录后和非细胞自主性层面发挥多维抑癌功能。针对这些分子的治疗策略需充分考虑其功能的多样性和组织特异性。

表 1 铁死亡相关基因的分类及其分子机制

功能类别	代表基因	分子机制	参考文献
脂代谢调控	ACSL4	催化多不饱和脂肪酸(PUFA)酯化为膜磷脂,增加脂质过氧化底物	[13]
	溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LP-CAT3)	将含多不饱和脂肪酸的磷脂(PUFA-PL)整合至细胞膜	[14]
	细胞色素 P450 氧化还原酶(POR)	催化脂质过氧化反应	[15]
铁稳态调控	转铁蛋白受体 1(TFR1)	介导铁离子摄取,增加胞内游离 Fe ²⁺	[16]
	铁泵蛋白(FPN)	铁输出蛋白,降低胞内铁浓度	[14]
	铁调素抗菌肽(HAMP)	降解 FPN,阻断铁外排	[17]
抗氧化防御	GPX4	还原脂质过氧化物(依赖 GSH)	[18]
	SLC7A11	胱氨酸/谷氨酸转运体,维持 GSH 合成	[19]
	核因子 E2 相关因子 2(NRF2)	转录调控抗氧化基因[血红素氧合酶 1(HO-1)、铁蛋白重链 1(FTH1)、SLC7A11]	[20]
表观遗传调控	甲基转移酶 3(METTL3)	m6A 甲基化修饰 SLC7A11 信使 RNA(mRNA),增强其稳定性	[21]
	含溴结构域 7(BRD7)	表观抑制 3-磷酸甘油脱氢酶 2(GPD2)表达,从而减少磷脂重塑	[22]
	WT1 相关蛋白(WTAP)	m6A 甲基化促进 ACSL4 翻译	[23]
关键信号通路	p53	野生型:抑制 SLC7A11,从而促进铁死亡;突变型:激活 SLC7A11,从而抑制铁死亡	[24]
	热休克蛋白家族 B (小) 成员 1 (HSPB1)	抑制 ACSL4 活性,减少脂质 ROS 产生	[25]
	花生四烯酸 15-脂氧合酶(ALOX15)	直接氧化 PUFA-PL 产生脂质过氧化物	[26]

2.2 促进癌症侵袭与转移的相关基因

2.2.1 GPX4 高表达抑制铁死亡 GPX4 是铁死亡基因中的“明星分子”,其通过催化活性维持细胞膜稳定性,有效抑制细胞铁死亡的发生。Li 等^[35]发现,在转移性胃癌中,GPX4 可以与胱抑素 SN 基因(CST1)直接结合,通过减少脂质过氧化产物[丙二醛(MDA)]、降低 ROS 水平并增加 GSH 含量,抑制铁死亡,增强癌细胞的侵袭和转移能力。Yang 等^[36]结合 TCGA 和 METABRIC 的队列数据,外部验证乳腺癌管腔雄激素受体亚型中 GPX4 的高表达导致铁死亡进程受到抑制,与不良预后相关。Li 等^[37]通过铁死亡诱导剂降解癌细胞中的 GPX4 水平,间接诱导肿瘤细胞铁死亡的研究也证实了 GPX4 在肿瘤发展、增殖中的推动作用。此外,因其在多项研究^[38-39]中所表

现出来的关键作用,GPX4 也是目前的研究热点,是重要的肿瘤治疗靶点之一。对 GPX4 在 TCGA 各个癌细胞系中进行的生存分析表明,其高、低表达的生存率只在结肠癌(COAD)、胃癌等消化系统肿瘤中具有显著差异($P<0.05$),且在胆管癌中高表达的 GPX4 也存在生存率更低的趋势($P=0.052$)。KEGG 富集分析表明,GPX4 参与药物代谢、化学致癌因素等通路,因此其在消化系统中影响更大。

2.2.2 SLC7A11 靶向调控铁死亡 SLC7A11 是溶质转运蛋白家族的重要成员,同时也是铁死亡的关键上游调节因子^[40]。研究表明,其作为激活转录因子 4(ATF4)的靶基因,会随 ATF4 的过表达上调,抑制铁死亡并促进胶质母细胞瘤的血管生成和增殖^[41-42]。肿瘤抑制因子[如 p53 和 BRCA1 相关蛋白 1(BAP1)

基因]缺失或原癌基因[如鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)基因]的突变会导致 SLC7A11 的表达上调,抑制铁死亡并促进肿瘤的发展^[43]。在卵巢癌中,Hong 等^[44]发现,奥拉帕利以 p53 依赖的方式,降低 SLC7A11 蛋白的表达水平,可抑制肿瘤进展,间接证明其促癌作用。Wang 的研究团队^[45]通过上调 SRY-box 转录因子 2(SOX2)的表达水平,发现 SOX2-SLC7A11 的调控轴可导致肺癌干细胞对铁死亡具有一定的抵抗力,该结果也在小鼠实验和人类肺癌组织中被证实。与 GPX4 一样,SLC7A11 也是癌症治疗相关研究的重中之重。

2.2.3 NRF2 在癌症中的双向作用 NRF2 作为重要的抗氧化诱导型转录因子,在调控氧化应激反应中发挥关键作用。Anandhan 等^[46]的成果表明,NRF2 的敲除会导致含 HECT 和 RLD 结构域的 E3 泛素蛋白连接酶 2(HERC2)和囊泡相关膜蛋白 8 表达下调,从而导致脂质代谢异常,增强癌细胞对铁死亡的敏感性。此外,NRF2 信号通路组成型的激活也会促进肿瘤的发生、发展,并增强肿瘤干细胞(CSC)的自我更新能力^[47]。但 NRF2 不同,它是一把“双刃剑”,可以通过 NRF2-Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(KEAP1)途径发挥作用,也是抗肿瘤发生的重要机制之一^[48]。其作为转录因子在 DNA 转录及修复上也起着积极作用。因此,靶向 NRF2 的抑制剂只适用于 NRF2 高表达肿瘤,如何更好地利用其特性进行临床治疗还需要进行更深层次的研究。

GPX4、SLC7A11 和 NRF2 作为铁死亡的抑制因子,促进癌细胞存活增殖,也参与多种生物学进程。高表达 SLC7A11 的细胞将大量碳源用于 GSH 合成,可能影响其他生物合成途径的底物供应,间接调控增殖和代谢状态。铁死亡抑制基因的动态可塑性是肿瘤治疗的核心机制,精准干预可能需从靶点抑制转向联合治疗。此外,尽管 NRF2 作为治疗靶点前景广阔,但缺乏临床可用的特异性抑制剂。现有抑制剂多存在选择性差、不良反应等问题,限制了其临床转化。这也反映了从靶点发现到药物开发存在难点。

2.3 铁死亡相关基因间的协同与拮抗 铁死亡相关基因在不同条件下也存在协同和拮抗的相互作用。在卵巢癌中,NRF2 通过结合抗氧化反应元件(ARE),直接上调 SLC7A11,并促进 GPX4 转录,增强细胞抗氧化能力,协同抵抗铁死亡^[49]。在胃癌中,跨膜蛋白 160(TMEMP160)通过招募 E3 连接酶三结构域蛋白 37(TRIM37)促进 KEAP1 降解,激活 NRF2-SLC7A11/GPX4 轴,导致化疗耐药^[50]。但 p53 可以通过结合 SLC7A11 启动子,抑制其转录,降低 GSH 合成,导致 GPX4 失活和脂质过氧化积累,诱发铁死亡^[51]。因 p53 和 NRF2 的作用相反,研究发现二者存在交互拮抗作用。p53 可通过促进 KEAP1 表达或直接竞争性结合 ARE,拮抗 NRF2 的转录活性,而 NRF2 激活也可抵消 p53 介导的 SLC7A11 抑制,

在突变 p53 肿瘤中增强抗氧化防御,见图 2^[49]。

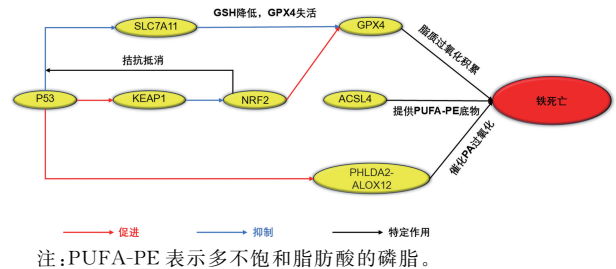


图 2 铁死亡相关基因之间的相互作用

虽然肿瘤中铁死亡进程涉及的相关基因基本一致,但在不同的肿瘤中基因表达情况、发挥作用各有差异。基于上述生存分析中 GPX4 在消化系统肿瘤中预后的独特性,对铁死亡相关基因在胃癌、结肠癌、肝癌中的作用进行整合,发现这几类肿瘤均受多个相关基因协同调控^[52-60],见表 2。其中 ACSL4、p53 和 NRF2 均与上述结论一致,在癌症的发生、发展过程中起双向作用。ACSL4 虽然可以增加铁死亡敏感性,诱导癌细胞铁死亡,但也参与脂代谢,其互作网富集于 PPAR 通路,促进肿瘤转移。NRF2 作为铁死亡基因的同时也是转录因子,其分子机制复杂,下游信号通路可增强 CSC 的自我更新能力。这些发现共同指向一个核心趋势:铁死亡抑制基因(如 GPX4、NRF2)与促进基因(如 ACSL4、p53)之间存在动态平衡,精准调控这一平衡是未来治疗的关键。

2.4 与 TME 的互作 铁死亡与肿瘤微环境的相互作用呈现为“双刃剑”效应。发生铁死亡的肿瘤细胞会释放损伤相关分子模式[如高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)],表明铁死亡细胞可能像经历免疫原性细胞死亡(ICD)的细胞一样,通过释放 HMGB1 等“危险信号”,促进树突状细胞(DCs)的成熟和抗原提呈,从而激活抗肿瘤免疫反应^[61]。但铁死亡不仅是被免疫细胞诱导的结果,其过程还可诱导前列腺素内过氧化物合酶 2 表达上调,增加前列腺素 E₂(PGE₂)的产生,PGE₂ 会抑制先天性免疫和适应性免疫,从而形成免疫抑制微环境,能促进髓源性抑制细胞等功能,使肿瘤细胞得以逃避免疫监视^[3,61]。双向作用可能会引起肿瘤免疫反应增强,释放炎症因子但无法精准杀伤肿瘤细胞,导致铁死亡细胞表现出较弱的免疫原性,对 PGE₂ 进行阻断可能会增强抗肿瘤治疗的效果。最新研究表明,通过抗体阻断 PGE₂ 可以增强死亡肿瘤细胞的疫苗效果,在铁死亡细胞中增强作用尤为明显,此外,该研究还证实了 GPX4 可以与 DCs 表面的透明带糖蛋白 3(ZP3)蛋白结合,诱导抗炎细胞因子白细胞介素-10 的产生,从而发挥免疫抑制作用^[62]。

同样,免疫细胞也可以调控铁死亡。有研究表明,免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)通过向 TME 分泌转化生长因子 β1,通过 SMAD 家族成员 3(SMAD3)通路诱导肝白血病因子的表达,其可以活化谷氨酰转移酶(GGT1)抑制肿瘤细胞的铁死亡,从

而驱动肿瘤增殖、转移和顺铂耐药^[63]。而 CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ , IFN- γ 作用于肿瘤细胞, 招募 STAT1, 其结合到 SLC7A11 基因的转录起始位点, 抑制转录, 进而抑制 Xc⁻ 系统或上调 ACSL4, 促进肿瘤细胞铁死亡^[31], 从而发挥抗肿瘤作用。

总之, 铁死亡与 TME 存在复杂的互作关系。一方面, 铁死亡细胞可以通过释放 HMGB1 等危险信号激活免疫反应, 但同时也会增加 PGE2 的表达, 无法

精准杀伤肿瘤细胞。另一方面, TME 中不同的免疫细胞对铁死亡也存在双向调控, 其与肿瘤发生部位、激素分泌密切相关。应存在某一潜在的分子调控机制, 来维持铁死亡与 TME 的动态平衡, 通过铁死亡准确诱导并充分发挥免疫系统作用对肿瘤细胞进行杀伤, 深入阐明这些机制对于开发精准的免疫-铁死亡联合治疗策略至关重要。

表 2 铁死亡相关基因在消化系统肿瘤中的作用

肿瘤类别	相关基因	作用	分子机制	参考文献
胃癌	ACSL4	促癌	高表达促进脂质代谢重编程, 维持癌细胞能量供应	[52]
		抑癌	增加铁死亡敏感性, 诱导铁死亡	[52]
	p53	促癌	突变型失活稳定 GPX4, 抑制铁死亡	[53]
		抑癌	野生型降解 GPX4, 促进铁死亡	[53]
	GPX4、NRF2	促癌	清除脂质过氧化物, 与 TMEM160/KEAP1/NRF2 轴互作	[50, 54]
	SLC7A11	促癌	介导胱氨酸摄取, 促进 GSH 合成	[54-55]
胆管癌	ACSL4	双向	诱导铁死亡, 但增强膜流动性, 加速转移性扩散	[56]
	GPX4	促癌	抑制线粒体损伤和 ROS 积累且维持化疗耐药性	[56]
结肠癌	SLC7A11	促癌	APC 膜募集蛋白 1 (AMER1) 缺失导致其泛素化降解受阻, 抑制铁死亡	[57]
	GPX4	促癌	Polo 样激酶 1 (PLK1)-色素框同源蛋白 8 (CBX8)-GPX4 轴介导 B 型快速加速纤维肉瘤原癌基因苏氨酸激酶/表皮生长因子受体 (BRAF/EGFR) 抑制剂耐药	[58]
肝癌	NRF2	双向	上调 SLC7A11、GPX4, 信号转导与转录激活因子 1 (STAT1) 磷酸化抑制 NRF2 转录, 促进铁死亡	[59]
	GPX4	促癌	棕榈酰化修饰 (Cys66 位点) 增强稳定性, 抑制铁死亡	[60]

3 铁死亡相关基因在肿瘤治疗中的作用

铁死亡作为一种新型的受调控的细胞死亡方式, 为克服传统治疗耐药性提供了新的治疗思路。随着铁死亡相关基因在肿瘤中作用机制认识的不断深入, 基于铁死亡的联合治疗策略 (如药物治疗和免疫治疗) 的研究也正在快速发展。

3.1 通过促进铁死亡进程增强化疗疗效 靶向铁死亡的 GPX4 抑制剂可增强传统化疗药物的疗效。如姜黄素类似物通过泛素化雄激素受体抑制 GPX4, 有效逆转胶质母细胞瘤对替莫唑胺的耐药性^[64]。调控铁代谢也可降低化疗耐药性, 二价金属转运体 1 (DMT1) 是调节铁代谢的关键蛋白。Turcu 等^[65] 研究表明, 抑制 DMT1 会导致细胞肝富集抑制蛋白 (LIP) 增加, 从而诱导铁死亡并杀死癌干细胞, 克服多药耐药性。此外, 通过抑制 ADP 核糖基化因子 6 (ARF6) 可激活 ACSL4, 促进铁死亡发生, 增强胰腺癌对吉西他滨的敏感性^[66]。Erastin 和索拉非尼联用可以改变非小细胞肺癌细胞对顺铂的敏感性^[67]。以上研究都证实铁死亡诱导剂具有显著的化疗增敏作

用, 为克服肿瘤耐药提供了新的联合治疗策略。

3.2 铁死亡相关纳米药物的开发 铁死亡诱导剂在临床中的应用面临着生物降解性较差的挑战, 而新型纳米颗粒诱导剂在这方面展现出显著的优势^[68]。大部分用于治疗的都是铁基纳米材料, 可特异性靶向肿瘤组织, 通过释放 Fe³⁺ 和 Fe²⁺ 参与芬顿反应, 诱导肿瘤细胞发生铁死亡。还有团队将纳米粒子和其他药物组成系统进行联合使用, 可以有效提高治疗的特异性和疗效, 并减少药物不良反应^[69]。

3.3 基于铁死亡相关基因的联合免疫治疗 铁死亡诱导剂和免疫检查点抑制剂联用是当前肿瘤免疫治疗研究的热点。Zhou 等^[70] 基于锌指 DHHC 型棕榈酰转移酶 8 (ZDHHC8) 对 GPX4 进行棕榈酰化修饰机制, 通过高通量筛选获得小分子化合物 PF-670462。该化合物能够选择性靶向肿瘤细胞, 降低肿瘤细胞铁死亡抗性, 增强免疫系统对肿瘤的清除能力。更关键的是, PF-670462 在与抗程序性死亡受体 1 (PD-1) 免疫治疗联用时, 不仅可明显延长生存期, 且无明显不良反应。Jiang 等^[71] 研究揭示了抑制铁死亡导致 PD-

1/PD-L1 治疗耐药,通过抑制 GPX4 诱导调节性 T 细胞铁死亡,或靶向酪氨酸蛋白激酶受体 3(TYRO3)重塑 TAMs,可增强抗 PD-1/PD-L1 疗效。此外,靶向糖代谢[如丙酮酸激酶 M2(PKM2)]、氨基酸代谢(如 SLC7A11)或脂代谢(如 ACSL4)也可调控铁死亡,从而增强治疗效果^[72]。这些研究为开发更有效的联合免疫治疗方案提供了重要依据。

尽管上述治疗策略在临床研究中展现出巨大潜力,但其临床转化仍面临诸多挑战。首先,肿瘤异质性导致不同患者或同一肿瘤内部对铁死亡诱导剂的敏感性差异显著,需结合生物标志物(如 GPX4、ACSL4)筛选获益人群。其次,纳米药物的生物安全性、靶向效率及规模化生产仍是临床转化的关键瓶颈。此外,铁死亡与 TME 的双向作用需精准把控才能达到理想的治疗效果。未来应加强功能性实验验证并开发可临床转化的联合治疗方案,推动铁死亡研究从实验室走向临床。

4 铁死亡相关基因的生物信息学多组学分析

随着铁死亡研究的不断深入,相关数据库不断完善,但肿瘤中铁死亡的具体机制和生物标志物仍待研究。Tang 等^[73]基于 FerrDB 数据库、Pubmed 和 Scholar,从 33 种肿瘤类型中筛选出 30 个铁死亡相关基因(包括 GPX4、SLC7A11 和 ACSL4 等),整合了转录组学、代谢组学、免疫组学的多组学数据,构建并验证了铁死亡 Score 模型并加以验证。分析得出关键抑制因子 GPX4 在 13 种癌症中表达显著上调,但在乳腺癌、宫颈癌等癌症中是保护因素,还预测并验证了铁死亡调控因子相关的上游转录因子[E2F 家族转录因子 7(E2F7)、KLF 家族转录因子 5(KLF5)、叉头框蛋白 M1(FOXO1)等]。此外,铁死亡调控因子 HMOX1 的表达与肿瘤免疫评分、基质评分显著相关,表明其与肿瘤免疫浸润水平存在高度相关性。高铁死亡评分与肾乳头状细胞癌、急性髓系白血病、甲状腺癌等多种癌症的不良预后显著相关,可作为独立的预后因素。

与泛癌研究不同,Wu 等^[74]筛选出 COAD 中差异表达的铁死亡相关 lncRNA,通过单因素 Cox 回归分析获得 AC104819.3(保护性)、AP003555.1(风险性)、AC005841.1(风险性)和 LINC02381(风险性)这 4 个与生存显著相关的 lncRNA,并利用列线图模型对患者生存率进行预测,预测结果显示该风险评估模型比传统临床病理特征有更强大的预测效能。通路富集分析显示,其高风险组主要富集于血管生成、KRAS 信号通路、白细胞介素-2(IL-2)/STAT5 信号通路等与癌症增殖和免疫相关的通路。后续分析发现 AP003555.1 和 AC005841.1 可以调节 Erastin,诱导铁死亡。但该研究仅采用 TCGA 的数据,缺乏外部数据库的独立验证,且其影响铁死亡的具体分子机制尚不明确,有待进一步研究。

未来临床研究可将生信多组学分析与实验进行

有机结合,并根据基因的理化性质、空间特性,开发更多便捷有效的算法,不仅可以提高生信分析准确性,还能增强预测模型稳定性,提高分析效率,且更有助于获取临床诊断标志物和治疗靶点。但其依旧存在弊端,几乎所有肿瘤都具有高度的异质性,无法准确判断是否具有有效性。因实验周期较长且耗费较大,且生物信息学分析方法良莠不齐,结果相互矛盾,后续动物模型与临床样本实验都难以进展,需要在分析的基础上投入更多的精力加以验证,推动临床转化,才能为肿瘤患者提供更多的治疗策略。

5 未来展望与总结

5.1 总结 本文系统综述了铁死亡的调控机制及其在肿瘤治疗中的研究进展。铁死亡作为一种铁依赖的、以脂质过氧化物积累为特征的程序性细胞死亡方式,其核心调控网络涉及脂代谢基因(ACSL4)、抗氧化防御基因(GPX4、SLC7A11)及转录因子(NRF2)等多类分子。研究发现,这些基因通过调控铁死亡敏感性,在肿瘤细胞增殖、转移及耐药性形成中发挥关键作用(图 3),并与肿瘤微环境形成复杂的“双刃剑”效应。基于铁死亡相关基因的多组学生物信息学分析为肿瘤预后预测和靶向治疗提供了新思路,联合化疗、纳米药物及免疫治疗的策略也展现出广阔的应用前景。

5.2 铁死亡研究在临床转化过程中的挑战 铁死亡研究在向临床转化过程中仍面临多重挑战:(1)铁死亡相关基因构成多层次调控网络,同一基因在不同肿瘤类型甚至同一肿瘤的不同阶段呈现相反作用(如 ACSL4、NRF2 的“双刃剑”效应),增加了靶向治疗的难度;(2)肿瘤异质性导致不同细胞亚群对铁死亡诱导剂的敏感性差异显著,难以实现根治。铁死亡与免疫微环境的双向作用(激活免疫 *vs.* 诱导免疫抑制)亦难以精准把控;(3)药物开发也面临重大挑战,现有铁死亡诱导剂/抑制剂多存在选择性差、药代动力学不佳、毒性大等问题,尚无药物进入临床。铁基纳米材料的生物安全性、靶向效率和规模化生产仍是临床转化关键瓶颈;(4)生物信息学分析的局限性,多数生信研究停留于数据挖掘和模型构建,缺乏实验验证和临床样本确证。肿瘤高度异质性导致基于公共数据库的泛癌分析难以指导个体化治疗;(5)铁死亡相关基因在正常组织中具有重要生理功能(如 ACSL4 在肾脏分段功能,NRF2 在组织稳态维持中的角色),全身性干预可能引起脱靶毒性。过度诱导铁死亡可能引发炎症反应和组织损伤,需精准把控治疗的平衡。

5.3 铁死亡研究未来发展趋势

5.3.1 新技术精准干预,加速从基础到临床的转化 基于铁死亡研究面临的挑战,未来需要有更加先进的技术对靶点进行精准干预。开发创新设计,提升铁死亡诱导的精准性和安全性,比如细菌驱动靶向、多模态成像引导治疗等。基因编辑技术(CRISPR-Cas9)或可用于直接调控铁死亡关键基因或修复突变

型 p53。此外,加强对铁死亡相关基因的功能验证研究,特别是结合动物模型和临床样本,验证生信预测的靶点和标志物,为建立铁死亡治疗的安全性评价体系、加速临床转化奠定基础。

5.3.2 生物标志物驱动精准医疗,从单靶点走向网络调控 开发基于铁死亡相关基因(如 GPX4、ACSL4、SLC7A11)及调控因子(如 CBX3、ZDHHC2、HNRNPC)的预后预测模型。利用多组学技术(转录组、蛋白组、代谢组等)绘制个体化铁死亡图谱,指导精准用药。基于铁死亡调控网络的复杂性,未来治疗策略将依照铁死亡图谱,联合调控代谢通路(糖代谢、氨基酸代谢、脂代谢等),从“单靶点的抑制干预”转向“多靶点网络调控”。

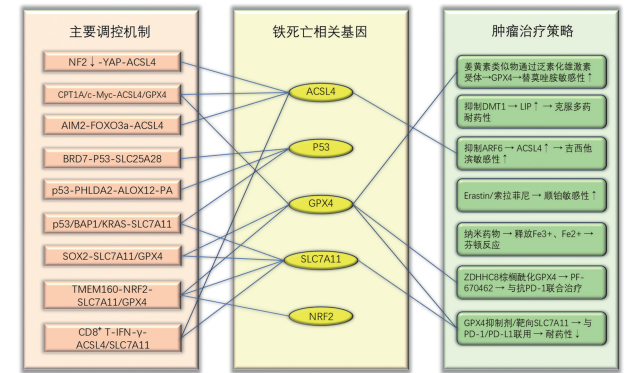


图 3 铁死亡相关基因及其调控机制与肿瘤治疗策略

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 涂伟:选题设计,主题框架搭建,论文撰写,文献整理;陈佳茂:文献检索分析,绘图及表格汇总,语言润色;王志增:选题设计,文章审阅,质量控制。

参考文献

[1] Lee S, Hwang N, Seok B G, et al. Autophagy mediates an amplification loop during ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(7):464.

[2] 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):1060-1072.

[3] Huang B, Wang H, Liu S, et al. Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):867.

[4] Dixon S J, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6):424-442.

[5] Zhang H L, Hu B X, Ye Z P, et al. TRPML1 triggers ferroptosis defense and is a potential therapeutic target in AKT-hyperactivated cancer[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(753):eade0330.

[6] Ru Q, Li Y, Chen L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects[J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9(1):271.

[7] Bell H N, Stockwell B R, Zou W. Ironing out the role of ferroptosis in immunity[J]. Immunity, 2024, 57(5):941-

956.

[8] Zhou N, Yuan X, Du Q, et al. FerrDb V2: update of the manually curated database of ferroptosis regulators and ferroptosis-disease associations [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1):D571-D582.

[9] Liang D, Feng Y, Zandkarimi F, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones[J]. Cell, 2023, 186(13):2748-2764.

[10] Lei G, Zhuang L, Gan B. The roles of ferroptosis in cancer: tumor suppression, tumor microenvironment, and therapeutic interventions [J]. Cancer Cell, 2024, 42(4):513-534.

[11] Kim R, Hashimoto A, Markosyan N, et al. Ferroptosis of tumour neutrophils causes immune suppression in cancer [J]. Nature, 2022, 612(7939):338-346.

[12] Zhou Q, Meng Y, Li D, et al. Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies [J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9(1):55.

[13] Wang Y, Hu M, Cao J, et al. ACSL4 and polyunsaturated lipids support metastatic extravasation and colonization [J]. Cell, 2025, 188(2):412-429.

[14] Lagrost L, Masson D. The expanding role of lyso-phosphatidylcholine acyltransferase-3 (LPCAT3), a phospholipid remodeling enzyme, in health and disease [J]. Curr Opin Lipidol, 2022, 33(3):193-198.

[15] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. FEBS J, 2022, 289(22):7038-7050.

[16] Hu C, Zu D, Xu J, et al. Polyphyllin B suppresses gastric tumor growth by modulating iron metabolism and inducing ferroptosis [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(4):1063-1079.

[17] Leng J, Xing Z, Li X, et al. Assessment of diagnosis, prognosis and immune infiltration response to the expression of the ferroptosis-related molecule HAMP in clear cell renal cell carcinoma [J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(2):913.

[18] Xie Y C, Kang R. GPX4 in cell death, autophagy, and disease [J]. Autophagy, 2023, 19(10):2621-2638.

[19] Zhang H, Pan J, Huang S, et al. Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes from doxorubicin-induced ferroptosis through the SLC7A11/GSH/GPx4 pathway by Keap1 S-sulfhydration and Nrf2 activation [J]. Redox Biol, 2024, 70:103066.

[20] Yuan Y, Zhai Y, Chen J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. Biomolecules, 2021, 11(7):923.

[21] Li N, Yi X, He Y, et al. Targeting ferroptosis as a novel approach to alleviate aortic dissection [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(10):4118-4134.

[22] Xiao Y, Liang Z, Qiao J, et al. BRD7 facilitates ferroptosis via modulating clusterin promoter hypermethylation and suppressing AMPK signaling in diabetes-induced testicular damage [J]. Mol Med, 2024, 30(1):100.

- [23] Ni L, Bai R, Zhou Q, et al. The correlation between ferroptosis and M6A methylation in patients with acute kidney injury[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(8): 523-533.
- [24] Liu Y, Su Z, Tavana O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(6): 946-967.
- [25] Sha W, Hu F, Xi Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021(1): 9999612.
- [26] Ma X H, Liu J H, Liu C Y, et al. ALOX15-launched PUFA-phospholipids peroxidation increases the susceptibility of ferroptosis in ischemia-induced myocardial damage [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 288.
- [27] Wu J, Minikes A M, Gao M, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling [J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 402-406.
- [28] Ma L, Chen C, Zhao C, et al. Targeting carnitine palmitoyl transferase 1A (CPT1A) induces ferroptosis and synergizes with immunotherapy in lung cancer[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 64.
- [29] 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): 365-378.
- [30] Wang Q, Gao S, Shou Y, et al. AIM2 promotes renal cell carcinoma progression and sunitinib resistance through FOXO3a-ACSL4 axis-regulated ferroptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1266-1283.
- [31] Qiu Y, Wang X, Sun Y, et al. ACSL4-mediated membrane phospholipid remodeling induces integrin β 1 activation to facilitate triple-negative breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(11): 1856-1871.
- [32] Hernández B L J, El-Deiry W S. Tumor suppressor p53: biology, signaling pathways, and therapeutic targeting [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188556.
- [33] Zhang Z, Guo M, Shen M, et al. The BRD7-P53-SLC25A28 axis regulates ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101619.
- [34] Yang X, Wang Z, Samovich S N, et al. PHLDA2-mediated phosphatidic acid peroxidation triggers a distinct ferroptotic response during tumor suppression[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(4): 762-777.
- [35] Li D, Wang Y, Dong C, et al. CST1 inhibits ferroptosis and promotes gastric cancer metastasis by regulating GPX4 protein stability via OTUB1[J]. *Oncogene*, 2023, 42(2): 83-98.
- [36] Yang F, Xiao Y, Ding J H, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 84-100.
- [37] Li J, Liu J, Zhou Z, et al. Tumor-specific GPX4 degradation enhances ferroptosis-initiated antitumor immune response in mouse models of pancreatic cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(720): eadg3049.
- [38] Liu J, Tang D, Kang R. Targeting GPX4 in ferroptosis and cancer: chemical strategies and challenges[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(8): 666-670.
- [39] Zhang W, Gong M, Zhang W, et al. Thiostrepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 630.
- [40] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [41] Polewski M D, Reveron-Thornton R F, Cherryholmes G A, et al. Increased expression of system xc⁻ in glioblastoma confers an altered metabolic state and temozolomide resistance[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(12): 1229-1242.
- [42] Polewski M D, Reveron-Thornton R F, Cherryholmes G A, et al. SLC7A11 overexpression in glioblastoma is associated with increased cancer stem cell-like properties[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(17): 1236-1246.
- [43] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein. Cell.*, 2021, 12(8): 599-620.
- [44] Hong T, Lei G, Chen X, et al. PARP inhibition promotes ferroptosis via repressing SLC7A11 and synergizes with ferroptosis inducers in BRCA-proficient ovarian cancer [J]. *Redox Biol*, 2021, 42: 101928.
- [45] Wang X, Chen Y, Wang X, et al. Stem cell factor SOX2 confers ferroptosis resistance in lung cancer via upregulation of SLC7A11 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5217-5229.
- [46] Anandhan A, Dodson M, Shakya A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5): eade9585.
- [47] Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang D D. NRF2 and the hallmarks of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 21-43.
- [48] Adinolfi S, Patinen T, Jawahar Deen A, et al. The KEAP1-NRF2 pathway: targets for therapy and role in cancer[J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102726.
- [49] Li N, Jiang X, Zhang Q, et al. Synergistic suppression of ovarian cancer by combining NRF2 and GPX4 inhibitors: in vitro and in vivo evidence[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 49.
- [50] Huang C, Zeng Q, Chen J, et al. TMEM160 inhibits KEAP1 to suppress ferroptosis and induce chemoresistance in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16: 287.
- [51] Liao T, Xu X, Wang G, et al. p53-mediated suppression of the SLC7A11/GPX4 signaling pathway promotes trophoblast ferroptosis in preeclampsia[J]. *BMC Biol*, 2025, 23(1): 141.
- [52] Wei F, Meng Y, Zhu D X, et al. Mechanism and role of ferroptosis in the development of gastric cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 182.
- [53] Zhang J, Tian T, Li X, et al. p53 inhibits OTUD5 transcription to promote GPX4 degradation and induce ferroptosis in gastric cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(3): e70271.

[54] Zhang H,Zhan J,Zhou J,et al. Identification of HCAR1 as a ferroptosis-related biomarker of gastric cancer based on a novel ferroptosis-related prognostic model and in vitro experiments[J]. Carcinogenesis,2025,46(2):bgaf030.

[55] Sun J,Li J,Pantopoulos K,et al. The clustering status of detached gastric cancer cells inhibits anoikis-induced ferroptosis to promote metastatic colonization[J]. Cancer Cell Int,2024,24(1):77.

[56] Huang Y P,Wang Y X,Zhou H,et al. Surufatinib combined with photodynamic therapy induces ferroptosis to inhibit cholangiocarcinoma in vitro and in tumor models [J]. Front Pharmacol,2024,15:1288255.

[57] Lei S,Chen C,Han F,et al. AMER1 deficiency promotes the distant metastasis of colorectal cancer by inhibiting SLC7A11- and FTL-mediated ferroptosis[J]. Cell Rep, 2023,42(9):113110.

[58] Zhao Z,He J,Qiu S,et al. Targeting PLK1-CBX8-GPX4 axis overcomes BRAF/EGFR inhibitor resistance in BRAFV600E colorectal cancer via ferroptosis [J]. Nat Commun,2025,16:3605.

[59] Guo L,Ma J,Xiao M,et al. The involvement of the Stat1/ Nrf2 pathway in exacerbating Crizotinib-induced liver injury: implications for ferroptosis [J]. Cell Death Dis, 2024,15:600.

[60] Tang R,Xu J,Zhang B,et al. Ferroptosis,necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity[J]. J Hematol Oncol, 2020,13(1):110.

[61] Wen Q,Liu J,Kang R,et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun,2019,510(2):278-283.

[62] Liu J,Cai X,Lin J,et al. Extracellular GPX4 impairs anti-tumor immunity via dendritic ZP3 receptors [J]. Cell, 2026,189(4):1056-1073.

[63] Li H,Yang P,Wang J,et al. HLF regulates ferroptosis, development and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk[J]. J Hematol Oncol,2022,15(1):2.

[64] Chen T C,Chuang J Y,Ko C Y,et al. AR ubiquitination induced by the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-Mediated redox homeostasis[J]. Redox Biol,2020, 30:101413.

[65] Turcu A L,Versini A,Khene N,et al. DMT1 inhibitors kill cancer stem cells by blocking lysosomal iron translocation[J]. Chemistry,2020,26(33):7369-7373.

[66] Ye Z,Hu Q,Zhuo Q,et al. Abrogation of ARF6 promotes RSL3-induced ferroptosis and mitigates gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells[J]. Am J Cancer Res, 2020,10(4):1182-1193.

[67] Li Y,Yan H,Xu X,et al. Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway[J]. Oncol Lett,2020,19(1):323-333.

[68] Wang H,Lin D,Yu Q,et al. A promising future of ferroptosis in tumor therapy[J]. Front Cell Dev Biol,2021, 9:629150.

[69] Xiong H,Wang C,Wang Z,et al. Intracellular cascade activated nanosystem for improving ER+ breast cancer therapy through attacking GSH-mediated metabolic vulnerability[J]. J Control Release,2019,309:145-157.

[70] Zhou L,Lian G,Zhou T,et al. Palmitoylation of GPX4 via the targetable ZDHHC8 determines ferroptosis sensitivity and antitumor immunity[J]. Nat Cancer,2025,6(5):768-785.

[71] Jiang Z,Lim S O,Yan M,et al. TYRO3 induces anti-PD-1/PD-L1 therapy resistance by limiting innate immunity and tumoral ferroptosis[J]. J Clin Invest,2021,131(8): e139434.

[72] Ye L,Wen X,Qin J,et al. Metabolism-regulated ferroptosis in cancer progression and therapy[J]. Cell Death Dis, 2024,15(3):196.

[73] Tang B,Yan R,Zhu J,et al. Integrative analysis of the molecular mechanisms,immunological features and immunotherapy response of ferroptosis regulators across 33 cancer types[J]. Int J Biol Sci,2022,18(1):180-198.

[74] Wu Z,Lu Z,Li L,et al. Identification and validation of ferroptosis-related LncRNA signatures as a novel prognostic model for colon cancer[J]. Front Immunol,2021, 12:783362.

(收稿日期:2025-11-28

修回日期:2026-03-29)

(编辑:熊欣然 陈晶)

(上接第 2136 页)

[46] Weber C,Jenke A,Chobanova V,et al. Targeting of cell-free DNA by DNase I diminishes endothelial dysfunction and inflammation in a rat model of cardiopulmonary bypass[J]. Sci Rep,2019,9(1):19249.

[47] Molinaro R,Yu M,Sausen G,et al. Targeted delivery of protein arginine deiminase-4 inhibitors to limit arterial intimal NETosis and preserve endothelial integrity[J]. Cardiovasc Res,2021,117(13):2652-2663.

[48] Amoura Z. 20 Co-stimulation blockade of CD40/CD40L in SLE and beyond[C]//Abstracts. Lupus Foundation of America,2025:A13. 1-A13. 4.

[49] Qu X,Fang Z,Li M,et al. Tap-ssl5 functions as an anti-coagulant and anti-inflammatory protein to inhibit thrombosis in rat and attenuate atherosclerosis in apoe-knock-out mouse[J]. Heart,2012,98(Suppl 2):c9.

(收稿日期:2025-10-15

修回日期:2026-02-12)

(编辑:熊欣然 陈 晶)