



· 综述 ·

# 铁死亡在肿瘤耐药中作用的研究进展

程 淇 综述, 易晓芳 审校

复旦大学附属妇产科医院, 上海 200011

**[摘要]** 肿瘤耐药是一个多基因、多信号通路的复杂过程, 越来越多的证据表明, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 失衡介导的氧化应激防御和ROS相关的铁死亡与肿瘤耐药密切相关。新近发现, 肿瘤细胞可能通过负向调节铁死亡, 显著增强其氧化应激防御能力, 导致肿瘤耐药。铁死亡是一种铁依赖的、脂质过氧化物累积所触发驱动的一种调节性细胞死亡方式。由谷胱甘肽耗尽或谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的失活导致的致死性代谢失衡是铁死亡过程的特征。在耐药环境下, 小分子化合物诱导的铁死亡具有强烈抑制肿瘤生长的作用, 可增强化疗药物敏感性, 提示铁死亡在肿瘤药物耐药治疗中的作用十分重要, 但有关细节仍不清楚。概述肿瘤细胞对氧化应激耐受的机制, 强调铁死亡在其中的作用, 并讨论肿瘤耐药治疗的策略。

**[关键词]** 铁死亡; 化疗耐药; 铁代谢; 谷胱甘肽

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.02.010

中图分类号: R73-36 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)02-0148-06

**Research progress on ferroptosis in drug resistance of tumor** CHENG Qi, YI Xiaofang (Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China)

Correspondence to: YI Xiaofang E-mail: yxi@fudan.edu.cn

**[Abstract]** Drug resistance is a complicated process with multiple gene and signaling pathways. Multiple evidences demonstrate that reactive oxygen species (ROS) unbalance inducing oxidative stress defense and ROS-related ferroptosis are significantly involved in drug resistance. Recently, it has been found that tumor cells may significantly enhance their ability of oxidative stress defense by negatively regulating ferroptosis, leading to resistant survival. Ferroptosis is a form of regulated cell death characterized by iron-dependent accumulation of lipid hydroperoxides. The lethal metabolic imbalance caused by glutathione depletion or inactivation of glutathione peroxidase 4 (GPX4) is characteristic of it. In a drug-resistant environment, small molecule compound-induced ferroptosis strongly inhibits tumor growth and enhances chemotherapeutic drug sensitivity, suggesting the importance in the treatment of drug resistance. However, the accurate regulation of ferroptosis remains unsure. This review outlined the mechanisms of resistance to oxidative stress in tumor cells, highlighted the role of ferroptosis in drug resistance, and discussed the potential strategies for tumor drug resistance therapy.

**[Key words]** Ferroptosis; Chemotherapy resistance; Iron metabolism; Glutathione

肿瘤耐药是一个多基因、多信号通路的复杂过程, 与药物摄入减少、泵出增加、DNA修复能力增强、凋亡抑制等相关。此外, 细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 失衡介导的氧化应激防御也与肿瘤耐药密切相关<sup>[1]</sup>。与正常细胞相比, 肿瘤细胞对高水平的细胞内ROS更敏感, 过量的细胞内ROS可诱导癌细胞

凋亡。常用的化疗如顺铂、卡铂等和放射治疗均可通过诱导细胞内产生大量ROS, 进而激活凋亡通路, 促使肿瘤细胞死亡<sup>[2]</sup>。肿瘤细胞有多种死亡方式, 而铁死亡 (ferroptosis) 是最近发现的一种铁依赖的、脂质过氧化物累积的新的细胞死亡方式, 与肿瘤的发生、发展和耐药密切相关。

基金项目: 国家自然科学基金 (81872432)。

通信作者: 易晓芳 E-mail: yxi@fudan.edu.cn

## 1 铁死亡及其触发机制

Dixon等<sup>[3]</sup>在2012年发现并鉴定出一种调节性的、铁依赖的细胞死亡形式，定义为铁死亡。与其他已知的细胞死亡方式如凋亡、坏死和自噬不同，铁死亡在形态学、生物化学和遗传学等方面均表现出独有的特征，如线粒体变小、膜密度增高、铁和ROS聚集等<sup>[4]</sup>。

铁死亡由两种不同机制介导。第一种机制是细胞膜上的Xc-系统（即胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白）被抑制，如小分子物质erastin，可减少细胞内谷胱甘肽合成前体，间接抑制谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4, GPX4），最终致死性脂质过氧化物积累，发生铁死亡。另一种分子机制是直接通过抑制GPX4活性来实现的，如RSL3<sup>[5]</sup>。目前认为，GPX4是触发铁死亡的中枢调节剂，铁依赖的脂质过氧化反应是铁死亡的关键步骤<sup>[6]</sup>。任何造成细胞内ROS累积和谷胱甘肽耗竭的相关代谢通路均可调控铁死亡，如铁代谢、谷胱甘肽代谢和脂质过氧化反应等。

### 1.1 铁代谢

氧化还原活性铁池能够通过Fenton反应直接催化脂质过氧化物形成破坏性自由基。一旦脂质过氧化物在细胞内没有被及时清除，则不断累积脂质烷氧基自由基最终触发铁死亡。这也是铁死亡依赖于铁而不是其他金属离子的原因之一。

研究发现，铁反应元件结合蛋白2（IREB2）的基因在HT-1080纤维肉瘤细胞和Calu-1肺癌细胞中是erastin诱导铁死亡的必需基因。IREB2通过转录后调控机制调节铁代谢基因表达，在系统及细胞内铁稳态中起关键作用。这些铁代谢调控分子包括铁蛋白[轻肽铁蛋白（ferritin light polypeptide, FTL）和重肽铁蛋白（ferritin heavy polypeptide 1, FTH1）]、转铁蛋白（transferrin, Tf）、转铁蛋白受体（transferrin receptor 1, TfR1）、膜铁转运蛋白1（ferroportin 1, Fpn1）和二价金属离子转运体蛋白1（divalent metal transporter 1, DMT1）<sup>[7]</sup>。总之，细胞内具有一定量的不稳定铁是发生铁死亡的基础。

热休克蛋白B1（heat shock protein B1,

HSPB1）也是erastin诱导铁死亡的负调节因子<sup>[8]</sup>。它可以通过稳定肌动蛋白细胞骨架，下调TfR1介导的铁摄取，减少铁死亡。血红素加氧酶1（heme oxygenase-1, HO-1）在调节铁死亡方面则起双重作用。在HT-1080纤维肉瘤细胞中HO-1过表达，可能通过提供过量的铁促进erastin诱导铁死亡<sup>[9]</sup>。然而另一项研究表明，在肝癌细胞中，HO-1可抑制由erastin或索拉非尼诱导的铁死亡<sup>[10]</sup>。这些研究结果提示，HO-1在铁死亡中的作用可能取决于不同的病理情况，但这种现象的确切机制需要进一步研究。

### 1.2 谷胱甘肽代谢

抑制细胞内谷胱甘肽的合成或阻断谷胱甘肽依赖的GPX4的功能可诱导铁死亡。

细胞中谷胱甘肽的生物合成主要通过两步依赖ATP的酶促反应完成，即谷氨酸和半胱氨酸在谷氨酸半胱氨酸连接酶（glutamate cysteine ligase, GCL）的催化下生成 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸，后者和一分子甘氨酸在谷胱甘肽合成酶（glutathione synthetase, GSS）的催化下生成谷胱甘肽<sup>[11]</sup>。此外，谷胱甘肽可以在还原型和氧化型（oxidized glutathione, GSSG）之间相互转化，GSSG经谷胱甘肽还原酶消耗一分子NADPH生成谷胱甘肽，而后者在谷胱甘肽氧化酶（glutathione peroxidase, GPX）的作用下生成GSSG，这一过程可还原细胞内的脂质过氧化物，使细胞免受氧化损伤。因此，一旦这些过程受损，将触发细胞发生铁死亡<sup>[12]</sup>。

铁死亡特异性诱导剂erastin可抑制细胞膜上的Xc-系统，减少细胞内胱氨酸摄入进而减少谷胱甘肽的合成，诱发铁死亡；而丁硫氨酸-（S，R）-磺胺脒（BSO）可通过抑制谷胱甘肽合成限速酶GCL诱导细胞死亡<sup>[13]</sup>。

### 1.3 脂质过氧化反应

脂质ROS的大量积累直接触发铁死亡，这个过程可以通过亲脂性抗氧化剂和铁螯合剂来预防。NOXs（NADPH氧化酶类）在erastin诱导的铁死亡中提供大量ROS。除了NOXs之外，细胞膜脂质过氧化产物是ROS产生的另一个来源，推动铁死亡的发生。

在膜脂环境中, 脂氧合酶通过催化多不饱和脂肪酸 (PUFA) 特异性发生双氧化, 产生脂肪酸氢过氧化物。正常条件下, 脂肪酸氢过氧化物在GPX4介导下可转化为脂肪酸醇。一旦GPX4失活, 累积的脂肪酸氢过氧化物通过铁介导的芬顿反应进一步催化成脂质过氧自由基, 可直接驱动由Xc-系统抑制介导的铁死亡发生<sup>[14]</sup>。

## 2 肿瘤化疗耐药

化疗作为目前肿瘤治疗的主要方式之一, 通过作用于肿瘤细胞生长繁殖的不同阶段对细胞中染色质的基本成分DNA、RNA及蛋白质合成过程的阻碍, 继而抑制增生旺盛的肿瘤细胞的增殖, 从而达到治疗目的。常用的化疗药物包括环磷酰胺、甲氨蝶呤、长春新碱等。

但是, 肿瘤化疗耐药性的产生是导致抗肿瘤治疗失败的重要原因之一。化疗耐药是一个多基因、多信号通路参与的复杂过程。逃避药物的能力是肿瘤细胞固有的, 它可以通过减少药物摄入、增加药物泵出、抑制细胞凋亡、增加DNA修复能力、抑制细胞凋亡等一系列机制产生耐药性<sup>[15]</sup>。此外, 研究表明, 肿瘤细胞暴露于化疗药物时, 化疗药可诱导ROS大量产生, 过度蓄积的ROS为肿瘤细胞的生存带来巨大挑战。但肿瘤细胞一旦启动某种机制改变其代谢微环境, 抑制ROS形成, 增强氧化应激防御或耐受能力, 则诱导耐药形成<sup>[16]</sup>。氧化还原稳态的破坏是产生耐药性的关键。化疗药物治疗后, 某些肿瘤细胞可以经过“氧化还原重塑”过程, 使细胞内ROS和抗氧化系统处于一种高水平的平衡状态, 进而介导肿瘤细胞产生耐药性。作为ROS依赖性细胞死亡机制的铁死亡可能与肿瘤耐药密切相关, 但具体机制不明。

铂类药物作为经典的化疗药物, 包括顺铂、卡铂和奥沙利铂在内的铂类化合物一直作为多种肿瘤的一线临床治疗药物, 是头颈部肿瘤、睾丸肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、结直肠癌和复发性淋巴瘤等多种肿瘤治疗方案的重要组成部分。但是近年来, 肿瘤细胞对铂类药物耐药成为制约其临床应用、影响患者预后的重要因素, 如在卵巢癌治疗中, 铂类化疗药的初始反应率近

70%, 但多次用药后有效率降低至30%<sup>[17]</sup>。铂类药物的主要作用机制是与细胞核内DNA交联, 激活凋亡途径, 导致细胞死亡。此外, 铂类药物还可以通过与细胞的有机组分如蛋白质等的化学相互作用, 产生过量ROS, 破坏细胞内的氧化还原稳态, 进而导致细胞死亡。而耐药性肿瘤细胞相应启动多种抗氧化机制, 尤其增加谷胱甘肽水平, 降低ROS损害, 获得耐药性生存<sup>[18]</sup>。作为与ROS密切相关的细胞死亡方式之一, 任何对肿瘤细胞中抗氧化机制的破坏都将抑制解毒过程, 并触发铁死亡。

## 3 铁死亡与肿瘤化疗耐药

### 3.1 铁死亡相关氧化应激与化疗耐药

许多研究提出铁代谢异常, 尤其铁过载, 与肿瘤耐药密切相关。一方面, 肿瘤细胞内铁过载, 催化ROS产生, 在一定程度上可满足其增殖的需要; 另一方面, 当肿瘤细胞暴露于化疗药物时, 诱导ROS大量产生, 过度蓄积的ROS为肿瘤细胞的生存带来巨大挑战。肿瘤细胞一旦启动某种机制改变其代谢微环境, 抑制ROS形成, 则诱导耐药<sup>[19]</sup>。临床上应用铁螯合剂去铁胺 (deferoxamine, DFO) 处理白血病细胞K562抑制其铁过载状态, 可提高其对多柔比星的敏感性<sup>[20]</sup>; DFO处理宫颈癌细胞可增强其对奥沙利铂的敏感性, 为铁过载参与肿瘤耐药提供了直接证据<sup>[21]</sup>。而DFO处理不同类型卵巢癌细胞后, 细胞内铁离子及ROS均明显增多。已知ROS对化疗敏感性具有重要调控作用, ROS产生以及由铁触发的氧化损伤引起的铁死亡与肿瘤耐药密切相关<sup>[22]</sup>。

作为与氧化应激密切相关的信号通路, 最新研究发现, 核转录因子Nrf2与铁死亡调控密切相关, 抑制KEAP1-Nrf2信号通路活化可促进对顺铂耐药的头颈部肿瘤的肿瘤细胞发生铁死亡, 逆转耐药<sup>[23]</sup>。除了KEAP1, Chen等<sup>[24]</sup>还发现ARF为Nrf2的另一关键调节因子, 抑制Nrf2转录可激活其下游靶基因SLC7A11, 后者是调节ROS诱导铁死亡的Xc-的亚基, 进而调控ROS的产生和铁死亡<sup>[25]</sup>。此外, 研究发现, 核转录因子Nrf2的表达状态是决定

肝癌细胞对铁死亡靶向疗法反应性的关键因素<sup>[26]</sup>，肝癌的靶向治疗药物索拉非尼是铁死亡的强烈诱导剂，肝癌细胞中Nrf2通路激活可上调金属硫蛋白1G (metallothionein-1G, MT-1G) 表达，通过抑制铁死亡促进索拉非尼耐药<sup>[27]</sup>。在纳米医学领域发现纳米颗粒可以抑制谷胱甘肽的合成，同时促进生物膜的脂质过氧化而引发氧化应激，触发铁死亡，有望克服传统化疗药物耐药，为提高传统肿瘤治疗提供了一种新视角<sup>[28]</sup>。

但是，由铁触发的致死性脂质反应物累积的最终驱动因素尚未完全明确，有相当多的证据表明在铁死亡过程中，细胞内铁代谢和胱氨酸代谢失衡。降低肿瘤细胞对氧化应激的耐受能力，如触发铁死亡，有望成为肿瘤耐药治疗的靶点，深入解析铁死亡参与耐药的机制，可能为临床转化奠定基础。

### 3.2 铁死亡与肿瘤对顺铂的耐药

Guo等<sup>[29]</sup>发现，顺铂处理多种肿瘤细胞后可以同时发生凋亡和铁死亡，目前已知的化疗耐药机制对顺铂诱导的细胞凋亡均有影响，但对顺铂诱导的铁死亡并无影响。因此，铁死亡作为一种完全独立于细胞凋亡的调控细胞死亡的新模式，为解决顺铂耐药问题开辟了一条新的途径。顺铂联合铁死亡诱导剂erastin对其抗肿瘤活性有显著的加强效应。Sato等<sup>[30]</sup>用erastin预处理顺铂耐药的卵巢癌细胞后，其对顺铂敏感性增加，两者显示出良好的协同作用。此外，Roh等<sup>[31]</sup>研究发现，erastin可以逆转头颈部肿瘤对顺铂的耐药。

但是，顺铂并不是在所有的肿瘤细胞中对铁死亡诱导剂都很敏感，Yang等<sup>[32]</sup>发现RAS基因突变导致细胞铁超载，使细胞对铁死亡诱导剂更敏感。在临床上，目前已知20%的人类肿瘤存在RAS基因的激活突变，并且总是与耐药性相关，为指导临床预后及治疗选择提供了重要依据<sup>[33-34]</sup>。但是，铁死亡敏感的肿瘤亚型仍不确定。根据对117个癌细胞株的erastin敏感性分析显示，具有RAS突变的细胞株对铁死亡诱导剂的敏感性并不高于野生型细胞<sup>[35]</sup>，RAS突变不足以

作为其确定的标志，尚需进一步探究发现更确切的标志物。

总之，目前研究发现，在一些肿瘤细胞中，顺铂与铁死亡诱导剂联合应用对其抗肿瘤活性有显著的协同作用。因此，铁死亡在抗肿瘤治疗中具有很大的潜力，为经典药物的应用开辟了一条新的途径。

### 3.3 通过调控铁死亡敏感性调控肿瘤耐药

已发现铁死亡的敏感性与许多生物过程密切相关，如氨基酸、铁、多不饱和脂肪酸以及谷胱甘肽代谢等。在这些关键环节进行干预，可能调控肿瘤细胞对铁死亡的敏感性。而越来越多的证据表明，铁死亡的激活有助于多种肿瘤的治疗。铁死亡特异性诱导剂erastin显著增强HL60细胞中一线化疗药物阿糖胞苷和多柔比星的抗癌活性<sup>[36]</sup>。诱导铁死亡可以克服急性髓细胞样白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞的耐药性<sup>[37]</sup>。此外，在部分肿瘤细胞中，erastin可以增强化疗药物 (如替莫唑胺、顺铂、阿糖胞苷和多柔比星) 的疗效<sup>[23]</sup>。其中，肾癌、B细胞淋巴瘤和三阴性乳腺癌的某些亚型对GPX4和Xc-具有强烈依赖性<sup>[38]</sup>。经典的肿瘤抑制因子p53在大多数癌细胞中是突变体。有研究亦发现，p53的抑癌作用与其抑制细胞膜上Xc-系统、诱导肿瘤细胞发生铁死亡相关<sup>[39]</sup>；因此，铁死亡可能在肿瘤发生中起了关键作用。此外，一些临床药物，如索拉非尼、柳氮磺胺吡啶和青蒿琥酯均可以诱导铁死亡的发生，可在临床前和临床中使用诱导铁死亡的药物作为化疗辅助药物对肿瘤进行治疗。

其他几种代谢途径也能调节细胞对铁死亡的敏感性<sup>[40-43]</sup>。如甲羟戊酸途径可产生辅酶Q10 (coenzyme Q10, CoQ10)，它在膜中起到抗氧化功能而成为铁死亡内源性抑制剂。化合物FIN56通过调节角鲨烯合酶活性 (squalene synthase, SQS) 来耗尽CoQ10，部分驱动致死性脂质过氧化的积累<sup>[40]</sup>。NADPH是消除脂质氢过氧化物所必需的细胞内还原剂，也是铁死亡敏感性的主要生物标志物<sup>[42]</sup>，而硒是GPX4生物合成所必需的<sup>[43]</sup>。因此，NADPH和硒的丰度也会

影响铁死亡的敏感性, 进而调控抗肿瘤药物的敏感性。

#### 4 展望

铁死亡是铁依赖性的、非凋亡的一种细胞死亡形式。ROS诱导的铁死亡有助于抑制肿瘤生长和增加化疗敏感性。由于铁死亡的激活被广泛认为是药物发现的新靶点, 已经发现和鉴定出越来越多的小分子化合物通过靶向铁代谢和脂质过氧化, 直接或间接诱导铁死亡。虽然体外的许多实验已经表明, 可以通过多种测量方法检测铁死亡, 例如细胞活力、铁含量和ROS水平, 但是在体内证实存在铁死亡较困难。目前, 编码环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的基因PTGS2是肿瘤中erastin或RSL3诱导铁死亡中独特且广泛使用的标志物<sup>[35]</sup>。同时, 靶向铁死亡调节剂的化合物在临床前和临床环境中是否具有高特异性和引起最小的不良反应, 以及哪种肿瘤更倾向于被诱发铁死亡仍有待阐明。总之, 对肿瘤发生机制和铁死亡在肿瘤中作用的深入理解将为肿瘤的诊断和治疗干预创造新的机会。

#### [参 考 文 献]

- [1] DHARMARAJA A T. Role of reactive oxygen species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria [J]. J Med Chem, 2017, 60(8): 3221-3240.
- [2] CHEN J. Reactive oxygen species and drug resistance in cancer chemotherapy [J]. J Clin Pathol, 2014, 1: 1017.
- [3] 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.
- [4] DIXON S J, PATEL D N, WELSCH M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis [J]. Elife, 2014, 3: e2523.
- [5] IMAI H, MATSUOKA M, KUMAGAI T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 403: 143-170.
- [6] FRIEDMANN A J, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [7] BOGDAN A R, MIYAZAWA M, HASHIMOTO K, et al. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(3): 274-286.
- [8] 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.
- [9] KWON M Y, PARK E, LEE S J, et al. Heme oxygenase-1 accelerates erastin-induced ferroptotic cell death [J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 24393-24403.
- [10] 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.
- [11] MEISTER A, ANDERSON M E. Glutathione [J]. Annu Rev Biochem, 1983, 52: 711-760.
- [12] ZHANG Z Z, LEE E E, SUDDERTH J, et al. Glutathione depletion, pentose phosphate pathway activation, and hemolysis in erythrocytes protecting cancer cells from vitamin c-induced oxidative stress [J]. J Biol Chem, 2016, 291(44): 22861-22867.
- [13] CAO J Y, DIXON S J. Mechanisms of ferroptosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(11-12): 2195-2209.
- [14] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. Cell, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [15] NOROUZI-BAROUGH L, SAROOKHANI M R, SHARIFI M, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4546-4562.
- [16] YANG W S, KIM K J, GASCHLER M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [17] DILRUBA S, KALAYDA G V. Platinum-based drugs: past, present and future [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(6): 1103-1124.
- [18] CHEN L, LI X, LIU L, et al. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine-gamma-lyase function [J]. Oncol Rep, 2015, 33(3): 1465-1474.
- [19] GALADARI S, RAHMAN A, PALLICHANKANDY S, et al. Reactive oxygen species and cancer paradox: to promote or to suppress? [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 104: 144-164.
- [20] 程 坚, 王 婷, 陈宝安, 等. 去铁胺对白血病细胞K562/A02的影响及机制研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(02): 337-341.
- [21] CHEN S J, KUO C C, PAN H Y, et al. Desferal regulates hCtrl 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.
- [22] WATSON J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers [J]. Open Biol, 2013, 3(1): 120144.
- [23] ROH J L, KIM E H, JANG H, et al. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis [J]. Redox Biol, 2017, 11: 254-262.
- [24] CHEN D, TAVANA O, CHU B, et al. NRF2 is a major target of ARF in p53-independent tumor suppression [J]. Mol Cell, 2017, 68(1): 224-232.
- [25] GE W, ZHAO K, WANG X, et al. iASPP is an antioxidative factor and drives cancer growth and drug resistance by

- competing with Nrf2 for Keap1 binding [ J ] . *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 561–573.
- [ 26 ] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [ J ] . *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369–379.
- [ 27 ] SUN X, NIU X, CHEN R, et al. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis [ J ] . *Hepatology*, 2016, 64(2): 488–500.
- [ 28 ] ZHENG D W, LEI Q, ZHU J Y, et al. Switching apoptosis to ferroptosis: metal-organic network for high-efficiency anticancer therapy [ J ] . *Nano Lett*, 2017, 17(1): 284–291.
- [ 29 ] GUO J, XU B, HAN Q, et al. Ferroptosis: a novel anti-tumor action for cisplatin [ J ] . *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 445–460.
- [ 30 ] 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.
- [ 31 ] ROH J L, KIM E H, JANG H J, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer [ J ] . *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 96–103.
- [ 32 ] YANG W S, STOCKWELL B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-*RAS*-harboring cancer cells [ J ] . *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234–245.
- [ 33 ] YOUNG A, LOU D, MCCORMICK F. Oncogenic and wild-type Ras play divergent roles in the regulation of mitogen-activated protein kinase signaling [ J ] . *Cancer Discov*, 2013, 3(1): 112–123.
- [ 34 ] STEUER C E, BEHERA M, BERRY L, et al. Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: results from the lung cancer mutation consortium [ J ] . *Cancer*, 2016, 122(5): 766–772.
- [ 35 ] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [ J ] . *Cell*, 2014, 156(1–2): 317–331.
- [ 36 ] YU Y, XIE Y, CAO L, et al. The ferroptosis inducer erastin enhances sensitivity of acute myeloid leukemia cells to chemotherapeutic agents [ J ] . *Mol Cell Oncol*, 2015, 2(4): e1054549.
- [ 37 ] LU B, CHEN X B, YING M D, et al. The role of ferroptosis in cancer development and treatment response [ J ] . *Front Pharmacol*, 2017, 8: 992.
- [ 38 ] CONRAD M, ANGELI J P, VANDENABEELE P, et al. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities [ J ] . *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(5): 348–366.
- [ 39 ] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [ J ] . *Nature*, 2015, 520(7545): 57–62.
- [ 40 ] SHIMADA K, SKOUTA R, KAPLAN A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [ J ] . *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497–503.
- [ 41 ] VISWANATHAN V S, RYAN M J, DHARUV H D, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway [ J ] . *Nature*, 2017, 547(7664): 453–457.
- [ 42 ] SHIMADA K, HAYANO M, PAGANO N C, et al. Cell-line selectivity improves the predictive power of pharmacogenomic analyses and helps identify NADPH as biomarker for ferroptosis sensitivity [ J ] . *Cell Chem Biol*, 2016, 23(2): 225–235.
- [ 43 ] CARDOSO B R, HARE D J, BUSH A I, et al. Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration? [ J ] . *Mol Psychiatry*, 2017, 22(3): 328–335.

(收稿日期: 2019-06-30 修回日期: 2019-10-20)