

铁下垂与胃肠肿瘤研究进展与现状

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2024-08-02

修回日期: 2024-09-04

接受日期: 2024-09-19

在线出版日期: 2024-10-28

Progress in research of ferroptosis in gastrointestinal tumors

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2024-08-02

Revised: 2024-09-04

Accepted: 2024-09-19

Published online: 2024-10-28

Abstract

Ferroptosis is a non-apoptotic and oxidation-damaged regulated cell death caused by iron accumulation, lipid peroxidation, and subsequent plasma membrane rupture. Ferroptosis is the main cause of tissue damage caused by iron overload and lipid peroxidation. With the deepening of the research in recent years, the understanding of the occurrence and treatment of tumors has made a major breakthrough, which brings new strategies for anti-cancer treatment. This paper reviews the relationship between ferroptosis and

gastrointestinal tumors, the research of ferroptosis in cancer prevention and treatment, and the role of ferroptosis in the prevention and treatment of gastrointestinal tumors.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ferroptosis; Cell death; Gastrointestinal tumor; Hepatocellular carcinoma; Pathogenesis; Cancer prevention and treatment

Citation: Chi ZC. Progress in research of ferroptosis in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 699-715
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/699.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i10.699>

摘要

铁下垂(Ferroptosis)是一种非凋亡和氧化损伤相关的调节性细胞死亡, 主要由铁积累、脂质过氧化和随后的质膜破裂驱动引起, 铁下垂是铁过载和脂质过氧化导致组织损伤的主要原因. 随着研究的深入, 近年来铁下垂在肿瘤的发生与治疗上的认识取得了重大的突破, 为抗癌治疗带来新策略. 本文就铁下垂与胃肠肿瘤的相关性, 并在抗癌防治上的研究与现状做一综述, 展望铁下垂在胃肠肿瘤的防治上取得新的进步与成就.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁下垂; 细胞死亡; 胃肠肿瘤; 肝细胞癌; 发病机制; 抗癌防治

核心提要: 铁下垂是一种新型的非凋亡细胞死亡模式, 由有毒脂质过氧化物以铁依赖的方式积聚引起. 初步研究显示铁下垂与胃肠肿瘤的发生、进展和抗癌治疗具有密切相关性, 本文综述胃肠肿瘤中铁下垂的发病机制、铁下垂与胃肠肿瘤防治研究现状和进展.

文献来源: 池肇春. 铁下垂与胃肠肿瘤研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2024; 32(10): 699–715

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/699.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.699>

0 引言

2012年, Dixon首次提出了一种铁依赖性细胞死亡形式, 并将其命名为铁下垂(Ferroptosis). 目前的研究表明, 铁下垂主要是由细胞内脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成与解毒之间的不平衡引起的. 当细胞抗氧化能力降低时, 脂质ROS的积累可导致氧化应激诱导的细胞死亡, 即铁下垂^[1]. 重要的是, 铁下垂与许多疾病密切相关. 它参与了各种癌症的形成和发展, 如肝细胞癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌和乳腺癌. 诱导铁下垂是一种潜在的抗肿瘤途径. 下调黏蛋白1-c/胱氨酸/谷氨酸反向转运体(MUC1-C/System XC)信号通路可诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡, 杀死癌细胞或降低癌细胞的自我更新能力和致瘤性^[2]. 铁下垂是一种先天的、内在发生的抗癌机制. 一些最重要的抗肿瘤抑制因子, 即p53和抑癌基因乳腺癌1号基因(BRCA1)关联蛋白1(泛素羧基末端水解酶)[BRCA1 associated protein-1(ubiquitin carboxy-terminal hydrolase), BAP-1], 下调膜蛋白溶质载体家族7成员11(SLC7A11, XC的一个亚基), 从而间接损害谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的功能^[3]. 此外, 免疫系统使肿瘤细胞对铁下垂敏感, 作为调节身体对癌症反应的一种手段.

新出现的证据表明^[4], 铁下垂在细胞代谢、氧化还原状态和各种疾病(如癌症、神经系统疾病和缺血-再灌注损伤)中与铁下垂相关的蛋白具有关键作用. 铁下垂在多种癌症类型中均受到抑制, 并在癌症发展过程中作为一种动态肿瘤抑制因子发挥作用, 表明调节铁下垂可作为肿瘤治疗的介入靶点. 小分子和纳米材料重编程癌细胞进行铁下垂被认为是癌症治疗的有效药物.

1 癌症中的铁下垂

1.1 铁下垂的肿瘤微环境 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个由恶性细胞、非癌细胞(基质细胞、成纤维细胞、免疫细胞、炎症细胞、内皮细胞等)和细胞外基质组成的动态网络, 影响癌症的进展和治疗反应^[5]. 最近的研究揭示了铁下垂与TME之间的相互作用^[6]. 因此, 对铁下垂与TME之间相互作用的适当理解可能会提供新的抗肿瘤策略.

首先, TME中的乳酸盐激活细胞细胞质膜上的羟基羧酸受体1(hydroxy-carboxylic acid receptor 1, HCAR1), 并促进单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1,

MCT1)在细胞中负责介导短链单羧酸的跨膜H⁺耦合转运, 主要参与L-乳MCT1介导的乳酸盐摄取, 以进一步使腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase, AMPK)失活并下调胆固醇调节元件结合蛋白1(sterol-regulatory element binding proteins 1, SREBP1)及其靶硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)的表达, 从而抑制脂质过氧化; 第二, 活性CD8⁺ T细胞释放IFN γ , 通过激活癌细胞中的信号转导转录激活因子1(signal transduction transcriptional activator 1, STAT1)通路来抑制SLC7A11的表达, 从而诱导肿瘤细胞铁下垂; 第三, 嗜铁细胞死亡通过不同的细胞内信号转导途径从免疫细胞中释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)[如高迁移率族蛋白(high-mobility group protein B 1, GHMB1)或脂质氧化产物[如4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4HNE)]导致肿瘤细胞铁下垂^[7].

乳酸作为TME的调节因子, 在抗氧化应激和脂质生物合成方面表现出特殊的相关性, 一方面, 细胞外乳酸是脂质生物合成的关键碳源^[7]. 另一方面, 它通过AMPK或STAT3信号控制脂质物质的产生. HCAR1是一种在细胞质膜上表达的乳酸蛋白偶联受体, 与外周健康组织相比, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中HCAR1的表达明显上调. 研究表明, 乳酸在细胞内引起的AMP/ATP平衡的破坏使AMPK失活, 通过抑制SREBP1来下调SCD1的表达, 从而导致单不饱和脂肪酸的产生增加和脂质过氧化的抑制. 细胞外乳酸水平升高有助于肿瘤细胞中由铁下垂诱导剂如铁死亡诱导剂RSL3和索拉非尼诱导的铁下垂抵抗^[8].

近年来的研究表明, 铁下垂与T细胞介导的肿瘤免疫有关. 免疫疗法激活小鼠CD8⁺ T细胞的上清液在B16、ID8和HT-1080细胞中表现出脂质ROS水平升高和RSL3-或埃拉斯汀(Erastin)诱导的细胞死亡, 而这些影响被铁死亡-1消除. 效应CD8⁺ T细胞释放的IFN γ (干扰素 γ)通过下调SLC7A11和SLC3A2的表达来减轻胱氨酸摄取, 从而引发癌细胞的脂质过氧化和铁死亡. 此外, Erastin和IFN γ 的联合协同作用导致细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的耗损. 此外, 钙网蛋白在嗜铁癌细胞表面上调, 促进树突状细胞成熟, 从而激活T细胞, 促进细胞毒性T淋巴细胞的浸润^[9].

铁下垂, 炎症细胞死亡的一种形式, 诱导损伤DAMPs或脂质氧化产物的释放. KRAS G12D是最常见的KRAS突变亚型, 尤其在胰腺导管腺癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)和肺癌中频发. 然而目前, 特异性靶向KRAS G12D突变蛋白的抑制剂均处于临床前/早期临床研究阶段, 临床上仍缺乏有效的靶向策略.

KRASG12D蛋白是KRAS癌基因最常见的突变体,它通过肿瘤源性外泌体从铁系癌细胞释放到TME中,并通过糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, AGER)介导的过程被巨噬细胞吸收. KRASG12D通过STAT3触发巨噬细胞极化,加速肿瘤生长. 一氧化氮可能通过与脂质自由基或自由基中间体反应,促进M1型巨噬细胞和小胶质细胞对铁死亡的抵抗. HMGB1是参与肿瘤免疫的关键因子, HMGB1的释放与嗜铁细胞死亡有关^[10]. HMGB1敲低可通过RAS-JNK/p38途径减少Erastin诱导的铁凋亡. 此外,嗜铁癌细胞释放的HMGB1通过激活HMGB1-AGER信号通路触发M1极化^[11]. 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)是一种脂质过氧化产物,被认为是一种促炎介质,在衰老和慢性疾病中激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路.

TME中铁下垂、炎症和免疫之间的相互作用可能以阶段依赖的方式影响癌症的发展. 因此,有前途的治疗化合物的设计应考虑铁下垂和TME的相互作用.

1.2 有缺陷的铁下垂有助于肿瘤的发生 脂肪氧化酶(lipoxygenase, LOX)和环氧合酶(cyclooxygenase, COX)调节类二十烷合成,促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和转移. GPX4可抑制LOX和COX的活性. GPX4过表达可显著抑制L929细胞肿瘤生长,表现为高表达类二十烷酸产生酶,GPX4过表达可抑制小鼠黑色素瘤细胞B16BL6细胞转移性肺定植. 过表达GPX4可拮抗氧化应激,降低细胞自由基水平. GPX4通过增加肝癌内源性血管生成抑制剂重组人血栓反应蛋白1的表达,抑制细胞增殖,减少血管生成^[12]. GPX4过表达抑制血管细胞间细胞粘附分子-1, GPX4过表达下调长波紫外线(UVA)照射诱导的基质金属蛋白酶MMP-1211的表达,表明GPX4抑制肿瘤的增殖和转移. 膜铁转运蛋白(recombinant ferroportin, FPN)过表达通过减小肿瘤大小和肿瘤重量,显著抑制MDA-MB-231乳腺癌细胞的生长. 过表达FPN可显著抑制转移倾向,减少5-乙炔基-2'脱氧尿嘧啶核苷阳性细胞数量和乳腺癌细胞集落数量. 这些结果表明FPN抑制肿瘤发生^[13]. 由于淋巴环境中GSH和油酸水平较高,而游离铁水平较低,从而减轻氧化应激和抑制铁下垂,最近的研究显示黑色素瘤细胞比血液中的黑色素瘤细胞更容易形成转移瘤^[14]. 这些发现表明,铁下垂是一种有效的抑制肿瘤增殖和转移的治疗策略.

2 铁下垂与胃癌

在过去的几年中,对铁下垂的广泛研究强调了其在胃癌(gastric cancer, GC)治疗中的巨大潜力,为解决与标准癌症治疗相关的耐药提供了一种有希望的策略. GC是胃肠道肿瘤中的一种异质性疾病,全球有超过100万新

发病例,手术是预防进展的主要治疗方法^[15]. 参与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)生物合成的因子在GC的铁下垂敏感性诱导中起重要作用. 抗肿瘤药物阿帕替尼可降低GPX4的表达,导致阿帕替尼诱导的GC细胞嗜铁性死亡^[16]. 通过沉默调节蛋白6(sirtuin, SIRT6),在代谢、DNA修复和癌症发展的调节中起着至关重要的作用,主要位于细胞核中,GC细胞对索拉非尼(sorafenib)诱导的铁凋亡治疗产生抗性. SIRT6通过Keap1/Nrf2/GPX4信号通路使GC细胞对索拉非尼诱导的铁下垂增敏^[17]. 从丹参根茎中提取的中药丹参酮II A(Tanshinone II A)通过诱导铁下垂和下调p53介导的SLC7A11对胃癌细胞具有抗癌作用^[18].

2.1 STAT3抑制剂与GC W1131是一种新的、有效的、选择性的STAT3抑制剂,可引发铁下垂. W1131具有较强的抗肿瘤作用, Ouyang等^[19]研究结果表明W1131抑制STAT3酪氨酸磷酸化、二聚化、核pY705-STAT3的积累和STAT3的转录活性, W1131在GC中引发铁下垂并具有明显的抗肿瘤作用. W1131降低肿瘤组织中STAT3(pY705)、SLC7A11、GPX4和调铁蛋白重链多肽1(ferritin heavy chain 1, FTH1)的水平. 此外,在类器官模型和皮下移植小鼠模型中, 5-FU和W1131联合使用可显著协同抑制肿瘤生长,减轻5-FU耐药性. 细胞模型、类器官模型和动物模型结果表明, W1131通过诱导铁下垂减轻胃癌化疗耐药. W1131联合化疗药物可能是治疗化疗耐药GC的新策略. 研究表明STAT3是铁下垂的关键.

2.2 CST1促进胃癌细胞在体外的迁移和侵袭 全转录组测序结果显示半胱氨酸蛋白酶抑制剂1(cystatin 1, CST1)在转移性肿瘤中的表达显著升高,且CST1高表达与预后较差相关. Li等^[20]研究数据进一步证实, CST1过表达可显著促进GC细胞在体外的迁移和侵袭,促进裸鼠胃癌的肝、肺和腹膜转移,同时, CST1的高表达促进GC细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT). 机制上,免疫共沉淀实验结合质谱分析证实CST1可以与调控铁凋亡的关键蛋白GPX4相互作用. CST1通过募集卵巢肿瘤蛋白1,改善GPX4蛋白稳定性,降低细胞内ROS,从而抑制铁下垂,促进GC转移,以至缓解GPX4泛素化修饰. 研究进一步表明, CST1通过稳定GPX4蛋白减少细胞内ROS,从而维持GC细胞处于EMT状态的ROS稳态,抑制铁下垂,进而促进GC转移.

2.3 SCD1促进肿瘤生长 化疗虽然是GC主要的治疗方法,但对大多数患者有明显的副作用,并且往往不能治愈晚期GC患者. Lee等^[21]发现GC细胞对铁下垂的敏感性取决于PUFA的生物合成. SCD1促进肿瘤生长并使GC细胞抵抗铁下垂^[22]. 值得注意的是, SCD1高表达的胃癌患者可能预后不乐观. Yang等^[23]研究为SCD1作为GC的生

物标志物和治疗靶点的潜力提供了新的见解. 抑制半胱氨酸双加氧酶1表达可通过上调GPX4表达, 阻止ROS生成, 从而抑制GC中的铁凋亡. Sun等^[24]表明脂肪分化相关蛋白抗体(perilipin2)通过调节酰基辅酶A合成酶长链家族成员3(acyl coenzyme A synthetase long chain family, member 3, ACSL3)和15-脂肪氧化酶抑制GC中的铁下垂.

2.4 CAFs与GC 作为肿瘤微环境中主要的免疫抑制成分, 癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)抑制自然杀伤细胞(NK细胞)活性, 促进肿瘤进展和免疫逃逸. 研究结果定义了一种新的NK细胞调节模式, 即CAF通过诱导铁下垂来调节NK细胞毒性和抗GC细胞的肿瘤免疫反应. CAFs可显著降低NK细胞上NKG2D的表达^[25]. NK细胞的表型和功能受到细胞直接接触和可溶性免疫调节剂的影响. 因此, 阻断CAF分泌FSTL1为改善GC中NK细胞的细胞毒性提供了另一种可行的策略.

2.5 三方基序蛋白7抑制GC细胞增殖和侵袭 糖原生成素相互作用蛋白抗体(三方基序蛋白7)(tripartite motif-containing protein 7, TRIM7): 是一个E3泛素连接酶家族, 通过泛素-蛋白酶体系统介导内源性蛋白质的降解^[26]. TRIMs已被报道与包括胃癌在内的多种人类恶性肿瘤的发病机制有关.

TRIM7能显著抑制GC的恶性进展. 进一步研究发现TRIM7介导的主要死亡类型为铁下垂. 机制上, TRIM7通过其B30.2/SPRY结构域与SLC7A11相互作用, 促进泛素(乙酰化Lys48)链连接的SLC7A11多泛素化, 有效抑制SLC7A11/GPX4轴, 诱导GC细胞铁凋亡. 体内实验和基于临床标本的相关性分析进一步证实了TRIM7通过抑制SLC7A11/GPX4轴激活铁下垂抑制肿瘤生长^[27]. TRIM69通过泛素蛋白酶体介导的蛋白激酶C δ 降解抑制胃癌的铁下垂耐药和转移. TRIM32通过激活 β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖和侵袭.

越来越多的证据表明^[28]SLC7A11是一种在许多人类癌症中过度表达的铁下垂抑制基因. GPX4介导有毒脂质过氧化物在GSH存在下转化为无毒脂质醇. 抑制SLC7A11可能导致GSH耗竭和GPX4表达降低, 最终导致脂质过氧化物铁依赖性积累引起的细胞/亚细胞膜损伤^[29]. 基于这些研究, 推测TRIM7可能通过调节SLC7A11/GPX4轴激活铁下垂, 从而抑制肿瘤进展.

2.6 人源重组蛋白抑制GC进展 转录因子人源重组蛋白(POU6F1重组蛋白)直接结合长链非编码RNA-癌易感性候选基因2(long non-coding RNA-cancer susceptibility candidate 2, lncRNA-CASC)启动子促进其表达, 而lncRNA-CASC2上调后通过靶向位于X号染色体的基因脆性X智力迟钝(fragile X mental retardation 1, FMR1)增

加细胞因子信号传导抑制因子2(suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2)的稳定性和表达, 从而抑制SLC7A11信号通路, 促进GC细胞铁凋亡, 抑制GC进展^[30].

最近发现, lncRNA-CASC2上调会阻碍CRC细胞的增殖、迁移和侵袭行为^[31]. 此外, lncRNA-CASC2的肿瘤抑制作用已在体内和体外得到确认. lncRNA-CASC2可抑制两种GC细胞SGC7901和MGC803的侵袭和血管生成能力, 同时增强其凋亡能力. 另一项研究发现人GC细胞SGC-7901和BGC-823中的lncRNA-CASC2具有抑制细胞活力和促进细胞凋亡的能力^[32].

新近提出了一种CASC2介导的影响铁下垂的新机制. 6级POU结构域转录因子1(POU6F1)上调lncRNA-CASC2的转录, 反过来, lncRNA-CASC2通过FMR1(是位于X号染色体的基因), FMR1是一种与遗传性疾病发生相关的基因. 近年FMR1基因检测, 用于检测癌症的风险, 但不能作为诊断癌症的标准, 增加SOCS2的稳定性, 促进SLC7A11泛素化依赖性降解. 因此, 促进铁下垂以延缓胃癌的生长. 这些发现提示lncRNA-CASC2可能是治疗胃癌的潜在靶点^[30].

3 铁下垂与结直肠癌

CRC每年约有180万新发病例和90万死亡病例, 是全球第三大最常见的恶性肿瘤, 也是全球癌症相关死亡的第二大原因^[33]. 近年来越来越多的研究表明, 通过增加CRC细胞内Fe²⁺、ROS水平、降低抗氧化剂GSH水平或使GPX4失活来诱导铁下垂有助于CRC的临床治疗^[34], 而抑制铁下垂可能导致CRC的肿瘤进展和治疗抵抗^[35]. 因此, 调节铁下垂可能是治疗CRC的一个有希望的策略.

3.1 促进铁下垂基因与CRC 铁下垂受许多癌蛋白、肿瘤抑制基因和致癌信号转导途径的调控. 一些基因促进铁下垂, 而另一些基因通过不同的途径抑制CRC中的铁下垂. 一些基因促进结直肠癌的铁下垂. 例如, IMCA在体外降低CRC细胞的活力, 在体内抑制肿瘤生长. IMCA还显著诱导CRC细胞铁下垂, 下调SLC7A11表达, 降低半胱氨酸和谷胱甘肽水平. AMPK/mTOR/p70S6k通路的激活也被发现与SLC7A11活性和铁下垂有关^[36]. ACADSB在CRC组织中弱表达, 而在CRC细胞中负向调节GPX4的表达. 然而, ACADSB过表达抑制结直肠癌细胞的迁移、侵袭和增殖. 此外, ACADSB过表达增加CRC细胞中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、Fe⁺、超氧化物歧化酶和脂质过氧化水平, 但降低GSH和GPX4水平^[37]. HIF-2 α 上调CRC细胞和小鼠的脂质和铁调节基因. HIF-2 α 的激活通过不可逆的半胱氨酸氧化增强ROS的产生, 并促进细胞死亡. 抑制或敲低HIF-2 α 可在体外和体内降低ROS的生成和对氧化细胞死亡的抵抗^[38].

3.2 铁下垂在CRC中的作用 CRC是一种非常常见的消化系统恶性肿瘤。虽然奥沙利铂、氟尿嘧啶等多种化疗药物已被应用于CRC的治疗,但其死亡率仍然很高。近年来,肿瘤领域对铁下垂的研究相当密集,也有许多科学成果揭示了CRC与铁下垂的关系^[39]。

研究发现,阿帕替尼可靶向延伸因子极长链脂肪酸样蛋白6/长链酰基辅酶A合成酶4(elongation of very long chain fatty acids like protein6/long chain acyl-CoA synthetase, ELOVL6/ACSL4)信号通路,诱导CRC的铁下垂。另一项研究也发现溶血卵磷脂酰基转移酶3下调并与CRC患者预后不良密切相关,提示铁下垂的某些途径具有CRC治疗的分子靶点。研究发现铜螯合剂艾赛酚具有抗癌作用,其诱导的铜螯合作用通过铁下垂抑制CRC^[40]。脂钙蛋白2是一种调节铁稳态的铁载体蛋白,在多种肿瘤类型中上调。过表达时,可通过降低细胞内铁水平,刺激GPX4和xCT的表达,减少铁下垂,导致体外和体内结肠癌细胞对5-氟尿嘧啶产生^[41]。因此,它可以被认为是一个潜在的治疗靶点,其对应的单克隆抗体可能成为化疗无反应结肠癌患者潜在治疗的基础。此外,已经证明miRNA-15a-3p通过直接靶向CRC中的GPX4正向调节铁下垂^[42]。CRC干细胞(cancer stem cells, CSCs)一直被认为是CRC进展的起源。此外,我们还证实了二氯乙酸可以依赖于剂量降低CRC细胞的干性,这可以通过降低干性标志物的表达、肿瘤球体的形成和细胞迁移能力来证明。此外,二氯乙酸盐可以螯合溶酶体中的铁,促进铁下垂,从而降低CRC细胞的干细胞性^[43]。Erastin是SLC7A11的抑制剂,通过体外和体内实验证明其对CSCs具有明显更强的细胞毒作用,可减轻CSCs的化疗耐药^[44]。研究提示CSCs对铁下垂更敏感,铁下垂可作为抑制CRC进展和化疗耐药的潜在靶点。另一项研究表明,富丝氨酸和精氨酸的剪接因子9(SFRS9)对GPX4的调控是CRC肿瘤发生的关键机制,并对Erastin诱导的铁下垂产生抗性,这可能为增强CRC细胞对Erastin的敏感性提供了新的思路^[45]。具体来说, SFRS9通过上调GPX4蛋白的表达成为铁下垂的抑制剂,而下调SFRS9可能是治疗CRC的有效方法。Tp53诱导TIGAR是一个p53诱导基因,可以控制代谢和保护细胞免于凋亡。TIGAR通过ROS/AMPK/SCD1信号通路被鉴定为CRC铁下垂耐药的潜在调节因子,其敲低显著增加脂质过氧化产物的产生,使CRC细胞对Erastin诱导的铁下垂更敏感。TIGAR的阻断也抑制依赖于氧化还原反应和AMPK的SCD1表达。此外,有研究证实GTP环化水解酶1/四氢生物蝶呤(GCH1/BH4)代谢是CRC中出现铁下垂的耐药机制。更具体地说,阻断GCH1/BH4通过铁蛋白自噬促进Erastin诱导的铁下垂,这表明GCH1抑制剂联合Erastin可能是一种新的治疗CRC的策略^[46]。出乎意料的

是, GCH1的敲低并不能增强RSL3[(GPX4)的抑制剂]诱导的CRC中的铁下垂。此外,自噬抑制剂可以逆转GCH1敲低细胞对Erastin的抗性。此外,靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体西妥昔单抗在KRAS突变型CRC细胞中通过抑制Nrf2/HO-1信号通路,促进RSL3诱导的铁下垂,最近在裸鼠模型中得到证实^[47]。研究解释了西妥昔单抗通过激活p38 MAPK和抑制Nrf2/HO-1通路,增强RSL3对KRAS突变型CRC细胞的细胞毒作用以及RSL3诱导的铁下垂。此外,已经证明西妥昔单抗不是缓慢但渐进地增加ROS积累,而是通过抑制葡萄糖摄取和糖酵解来削弱碳水化合物代谢,维生素C(VitC)通过阻断铁稳态而导致铁中毒。维生素C联合西妥昔单抗协调了一种由ATP耗竭和氧化应激引发的致命性代谢细胞死亡,从而降低了对抗EGFR抗体的获得性抵抗。由于大剂量维生素C在肿瘤患者中是安全的,值得进一步研究^[48]。

3.3 靶向铁下垂治疗CRC Wang等^[49]最近的研究表明,嗜铁性凋亡在靶向杀伤耐药结肠癌细胞中具有潜在的调节作用,嗜铁性凋亡相关基因也可作为CRC治疗的生物标志物。与CRC肿瘤微环境相关的基因与铁死亡有着复杂的联系,其中一些基因与脂质过氧化物酶和GPX/GSH酶系统有关。铁代谢基因也是CRC强有力的预后指标;例如,硫氧还蛋白肿瘤抑制蛋白的表达升高与线粒体中的铁积累密切相关^[50]。结果表明,靶向铁致凋亡诱导基因可能为治疗CRC提供新的途径。肿瘤抑制蛋白P53和血红素加氧酶被认为是调节CRC铁下垂的关键因素。

大约60%的新诊断癌症患者和持续或复发癌症患者选择放射治疗(radiotherapy, RT),但不同癌症类型的放射敏感性存在显著差异,因此寻找新的放射治疗靶点可以改善癌症患者的预后。许多研究发现,铁下垂可能是治疗的新靶点。辐射通过抑制SLC7A11,降低GSH,促进脂质过氧化,增加体内和体外对辐射的敏感性,导致肿瘤细胞铁下垂。新型抗癌药物RRx-001是一种二硝基氮嘧啶衍生物,它通过在CRC细胞中释放ROS激活Nrf2,诱导铁凋亡,可作为放射增敏剂抑制HCT116的生长^[51]。因此,将铁下垂作为RT的新靶点,可有效提高RT的敏感性,提高放疗的疗效。

高EMT细胞状态与癌症治疗的耐药性有关。这种状态取决于可用药的脂质-过氧化物酶途径,该途径可防止铁下垂;也就是说,诱导肿瘤细胞铁下垂可能是提高细胞治疗耐药性的一种途径。根据这一特点, Sang等^[52]构建了EMT特异性纳米器件,通过消耗GSH、刺激ROS、增加铁浓度诱导铁凋亡来抵抗癌细胞的抵抗。此外,更多的纳米药物被发现以铁下垂为靶点治疗结直肠癌。

铁浓度增强是细胞发生铁下垂的一个关键特征。而

铁与多种肿瘤的发生密切相关, 其中最重要的是CRC. 约60%的结直肠癌患者缺铁, 缺铁患者预后较差, 对治疗反应较差^[53].

口服和静脉注射是两种常见的补铁方法. 由于口服补铁存在腹泻、消化不良、便秘等不良反应, 静脉补铁已成为结直肠癌较好的补铁方式. 用柠檬酸铁铵处理不同的CRC细胞系, 发现暴露于高外源铁的CRC细胞表现出细胞内不稳定铁水平升高, 最终抑制CRC细胞的生长.

众所周知, 癌变的标志是细胞能量失衡. 肿瘤细胞通常表现为代谢率提高, 从而产生ROS水平升高, 导致氧化应激, 促进肿瘤进展. 因此, 使用抗氧化剂减少ROS的产生被认为是抑制包括CRC在内的许多癌症进展的一种有希望的方法. 事实上, 许多具有抗氧化特性的化合物和植物具有抗癌活性, 从而使CRC患者受益^[54]. 然而, 许多诱导ROS的刺激也会诱导癌细胞铁下垂和自噬^[55]. 在这方面, 氧化应激的诱导也可能有助于CRC的治疗. 几种药物的作用支持了这种可能性, 这些药物通过增加ROS水平诱导癌细胞铁下垂和CRC下降. 研究证实^[56]ROS的适度产生参与了许多细胞信号通路的调节, 并有助于肿瘤的发生和发展. 然而, 过量的ROS能够触发程序性细胞死亡, 包括铁下垂.

作为一种新兴的程序性细胞死亡类型, 铁凋亡为包括CRC在内的多种癌症的治疗提供了多种潜在的治疗靶点, 正成为肿瘤学和抗癌研究的研究热点. 它在肿瘤治疗中具有很大的优势和潜力, 因为诱导铁凋亡可以杀死对其他类型的程序性细胞死亡具有抗性的癌细胞. 对铁下垂的研究提供了多种可能作为治疗CRC的治疗靶点的分子. 一些诱导铁下垂的化合物为进一步开发新的CRC常规治疗策略提供了新的潜在药物.

3.4 系统性铁是CRC的双刃剑 目前的饮食习惯与铁和血红素水平的增加有关, 这两者都增加了患CRC的风险. 铁超载的有害影响与铁介导的促肿瘤途径的诱导有关, 包括致癌和过度增殖. 另一方面, 缺铁也可能通过促进基因组不稳定、治疗耐药性和免疫反应减弱来促进CRC的发生和进展^[57].

人体内铁的平均总量约为3 g, 每天通过十二指肠细胞从饮食中摄取1-4 mg铁. 膳食铁随后被释放到血浆中, 以补偿机体的损失, 主要通过上皮和粘膜表面脱落、出血、出汗和尿排泄等方式. 饮食习惯, 特别是过量食用富含血红素铁(红肉和加工肉)和不含血红素铁的食物(种子、坚果、谷物和深绿色叶蔬菜)可能会增加全身铁水平. 据国际癌症研究机构报道, 大量摄入富含铁的食物, 特别是含血红素的食物, 如红肉和加工肉类, 与CRC风险有关^[58,59]. 一个妇女健康研究包括34708名年龄在55岁-69岁的绝经后妇女, 该研究证明, 饮食中血红素

含量的增加与饮酒女性患结肠癌的风险增加有关, 而美国国立卫生研究院-美国退休人员协会(AARP)饮食与健康研究(NIH-AARP Diet and Health Study, USA)对2719例CRC病例的分析得出的结论是, 无节制地摄入加工肉类与患直肠癌的风险高于结肠癌的风险, 这很可能是由于血红素铁、硝酸盐/亚硝酸盐和杂环胺有关. 除了流行病学研究外, 许多荟萃分析旨在阐明饮食血红素和铁对结直肠癌风险的影响. 所有这些研究报告都得出结论, 过量的铁和血红素摄入(主要来自红肉)与癌症风险呈正相关, 与CRC的高发病率相关. 值得注意的是, Aglago及其同事^[60]最近的一项研究探讨了膳食中总铁、血红素铁和非血红素铁的摄入量与男性和女性CRC风险之间的关系, 该研究通过对6000多例CRC病例进行欧洲前瞻性队列研究. 作者认为, 在男性中, 总铁摄入量与结直肠癌风险无关, 血红素铁摄入量与结直肠癌风险无统计学意义, 而非血红素铁摄入量与结直肠癌发病率呈负相关. 然而, 在女性中, 总膳食铁、血红素铁或非血红素铁的摄入量与CRC风险增加无关. 铁过量也可能通过促进携带APC突变的CRC细胞上的Wnt信号传导而加剧CRC的发生.

此外, 血红素铁是一种潜在的促氧化剂, 能够产生ROS, 作为亚硝化剂, 从而增加脂质过氧化和致癌的n-亚硝基化合物. 根据上述证据, 铁螯合剂调节铁/血红素水平升高可能是治疗CRC的一种潜在方法. 事实上, 一种高选择性的肿瘤靶向铁螯合分子Quilamine HQ1-44, 抑制DNA合成和细胞增殖, 在体外和体内分别降低了HCT116细胞和肿瘤的生长. 最近, 临床批准的铁螯合剂去铁胺被证明可以降低HCT116的增殖, 但对LoVo细胞没有作用, 并可以调节两种CRC细胞系的整体组蛋白甲基化状态. 姜黄素是一种具有铁螯合特性的黄色香料, 可抑制HCT-15、HT-29和LoVo细胞增殖, 提高ROS水平, 降低线粒体膜电位, 激活caspase-3和-9, 促进DNA片段化、染色质凝聚和细胞核收缩, 以剂量依赖的方式导致细胞凋亡^[61]. 此外, 从小鼠模型中获得的实验数据表明姜黄素是一种放射性致敏介质. 总之, 铁螯合剂单独使用或与化疗药物联合使用, 以及纳米技术、靶向和细胞治疗以及生物工程等创新技术, 作为治疗CRC的潜在应用仍有待探索.

CRC患者中最常见的血液学疾病是缺铁, 约60%的确诊患者缺铁. 缺铁与结直肠癌风险相关, 缺铁可能有利于疾病进展, 因为它阻碍免疫细胞功能, 从而影响肿瘤监测、细胞因子产生、氧化防御、对治疗的反应以及癌症相关基因(如HIF、VEGF、NRF2)的表达/激活^[62]. 也有报道称缺铁与较低的无病生存率相关. 另一项研究发现, CRC患者肿瘤组织中铁调素(hepcidin) mRNA水平

下降2.9倍, 而血清hepcidin水平在对照组范围内。尽管如此, 推测CRC患者的血清hepcidin水平可能过高, 因为他们的铁限制程度可能会减少十二指肠铁的吸收, 增加结肠腺癌对铁的暴露。hepcidin升高可能与CRC患者的轻度炎症有关, 肿瘤IL-6 mRNA和血清C反应蛋白水平显著升高证明了这一点。在未来, 通过比较健康个体与CRC患者和肿瘤与邻近正常粘膜配对的样本, 阐明全身和局部产生的hepcidin在CRC中的作用至关重要。

4 铁下垂与食管癌

根据国际癌症研究机构发布的最新全球癌症统计数据, 食管癌(esophageal cancer, EC)在全球癌症总患病率方面排名第七, 在癌症相关死亡率方面排名第六。2020年, 估计报告了60.4万例EC新病例, 导致约54.4万人死亡。食管癌可分为两大类组织病理学亚型: 食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)。在全球范围内, ESCC是EC的主要亚型, 约占所有EC病例的90%。

尽管在过去的几十年里, 医学和癌症生物学取得了重大进展, 但由于其有限的疗效和严重的副作用, EC的5年生存率仍低于20%。此外, EC细胞放疗敏感性下降、化疗耐药增加等问题日益突出, 亟待解决^[63]。

最近, 对调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)的子程序(预先编好的短小程序)和分子机制的了解进展迅速, 增强了对包括EC在内的许多类型肿瘤发生、进展和治疗相关关键途径的理解。在这种情况下, 使用小分子化合物靶向这种RCD子程序已成为EC患者的一种有希望的治疗策略。

4.1 同时调节铁下垂抑制蛋白1和谷胱GPX4作为ESCC铁下垂治疗新策略 Miyauchi等^[64]对97例ESCC手术标本进行铁下垂抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)和GPX4表达的免疫组化分析。为了确定ESCC细胞活力的变化, FSP1和GPX4抑制剂被施用于三种细胞系。结果首次研究表明, FSP1和GPX4的表达与ESCC患者的预后相关, 它们被认为是铁下垂的抑制剂。此外, 这些因素的调节显著诱导ESCC细胞系铁下垂。

ESCC的免疫染色和临床数据分析表明, FSP1和GPX4的高表达是预后不良的显著因素。FSP1和GPX4都能够抑制铁依赖性脂质过氧化反应^[65]。

食管癌的化疗主要使用细胞凋亡诱导剂^[66]。据报道, 抑制GPX4可诱导持久性肿瘤细胞铁下垂, 这是耐药肿瘤细胞的来源。因此, 如果开发出一种诱导铁下垂的新疗法, 癌症治疗可能会得到改善。在上述关于ESCC预后与FSP1和GPX4表达关系的报道中, iFSP1和rs13联合可诱导显著的铁下垂, 而CRISPR-Cas9(CRISPR/Cas9)

系统一般有质粒DNA(pDNA), RNA或Cas9核糖核蛋白(RNP)三种不同生物形式, 其中pDNA CRISPR/Cas9系统是最常用一种形式)敲除FSP1和GPX4后亦如此^[67]。此外, 在体内研究中, 天然氨基酸5-氨基乙酰丙酸抑制GPX4并导致肿瘤缩小^[68]。考虑到目前的研究结果, FSP1和GPX4同时调控可能是通过诱导铁下垂治疗癌症的新靶点。虽然这些结果仅在体外实验中获得, 但由于FSP1和GPX4抑制剂只是简单地使用而不是基因组编辑技术, 并且体内给药在技术上也很简单, 因此需要进一步的动物实验验证。

FSP1和GPX4的过表达, 特别是在同时过表达的情况下, 是ESCC肿瘤中一个重要的不良预后因素。在ESCC细胞系中, 同时抑制FSP1和GPX4可导致细胞死亡, 而铁下垂抑制剂可明显消除这种作用。这些结果表明, 同时调节FSP1和GPX4可能是ESCC患者治疗的新靶点。

4.2 放化疗在EC铁下垂中的作用 对于不能进行手术治疗的晚期EC患者, 通常推荐放疗联合化疗。然而, 对放疗的抵抗往往限制了EC患者的预后。近年来发现放疗或化疗可诱发癌症患者的铁下垂, 而铁下垂的增加可增强患者对放疗的敏感性^[69]。Lei等^[70]发现, 电离辐射(IR)诱导EC细胞中铁下垂标记基因环加氧酶2的表达, 辐照后EC细胞系小B细胞中4-HNE水平升高。因此, IR诱导脂质过氧化, 使EC细胞系对铁下垂的抵抗力减弱。Luo等^[71]发现硬脂酰辅酶A去饱和酶1抑制剂(MF-438)通过靶向硬脂酰辅酶A去饱和酶提高放射敏感性, 显著提高ESCC放疗的有效性。从冬凌草中提取的二萜类化合物奥里(Ori)已被证明具有抗癌活性, 在治疗EC方面具有疗效。研究表明, 冬凌草甲素(Oridoni, Ori)可以通过抑制 γ -谷氨酰转肽酶1活性来阻断EC细胞TE1中的 γ -谷氨酰循环, 并与半胱氨酸共价结合形成共轭的 γ -半胱氨酸。因此, Ori抑制胱氨酸/GSH/GPX4轴, 从而诱导铁下垂并发挥抗肿瘤活性^[72]。鸦胆子苦醇(Brusatol), 也是一种二萜, 通过靶向NRF2抑制EAC细胞的生长。Brusatol单用或联合顺铂(CDDP)可诱导显著的脂质过氧化和铁下垂^[73]。显然, Brusatol单独或联合化疗主要通过铁下垂起作用。突变型p53复活剂Eprexapopt是第一个TP53抑制剂, 与常规抗癌药物阿扎胞苷联合治疗效果更好。通过触发谷胱甘肽耗竭诱导铁下垂, 从而限制肿瘤增殖。此外, 甘氨酸限制联合依普那他普可显著抑制食管肿瘤生长, 延缓疾病发作, 从而延长总生存期^[74]。

4.3 非编码RNA调控食管癌细胞中的铁下垂差异表达基因 环状RNA浆细胞瘤转化迁移基因1(cyclic RNA plasmacytoma variant translocation 1, CircPVT1), 也被称为circ6, 由浆细胞瘤多样异位基因1(PVT1基因)的外显子2产生, 位于染色体8q24上, 这是一个癌症易感位

点. 该circRNA作为长链非编码RNA PVT1(人类基因组 GRCh38/hg38)的同源基因, 在调节人体生理病理功能中起着关键作用. CircPVT1的生理功能包括细胞增殖、细胞凋亡和干细胞自我更新. 然而, CircRNAs的紊乱表达导致包括肿瘤在内的多种疾病^[75].

在当前的研究中, 我们旨在确定CircPVT1与EC之间的关系. 我们发现CircPVT1在EC组织和细胞系中显著上调. 此外, 我们还证实Circ-PVT1过表达可增强体外EC细胞的侵袭能力, siRNA下调CircPVT1可导致EC细胞凋亡. 因此, CircPVT1可能是EC的潜在治疗靶点. 亚硒酸亚甲基是一种环状非编码RNA, 是ESCC发病机制中的关键调控因子. 例如, 它可以通过调节miR-4663/Pax和PPAR轴增强ESCC的恶性表型, 包括ESCC细胞的增殖和侵袭^[76]. 最近一项研究表明, CircPVT1在5-氟尿嘧啶耐药ESCC中显著上调, 敲低CircPVT1可显著降低GPX4和SLC7A11的表达水平, 提示过表达CircPVT1可上调GPX4和SLC7A11的表达, 从而增强癌细胞对铁下垂的耐药和化疗耐药. 此外, 他们的研究结果还表明, circPVT1通过miR-30a-5p/FZD3轴调控ESCC的化学敏感性. 此外, miR-432-3p在原发性ESCC中过表达, 这与顺铂(CDDP)等化疗药物敏感性降低密切相关.

非编码RNA作为基因表达的重要调控分子, 调控着疾病的发生、发展和转归. 随着铁下垂途径的分子机制越来越清晰, 越来越多的相关基因被证实. 这些基因的上游调控机制的发现和已成为热点, 其中非编码RNA被广泛研究. 上述非编码RNA通过调控EC发生发展过程中的铁下垂通路, 影响食管癌细胞的增殖、侵袭和转移. 基于此, 可以开发相应的检测手段, 检测不同阶段EC患者中具有生物标志物价值的非编码RNA, 应用于临床诊断和分期. 通过其调控铁下垂通路的作用, 可以开发出促进或阻止非编码RNA与靶基因结合的小分子化合物来干预EC细胞的铁下垂过程^[77].

5 铁下垂与HCC

《全球癌症统计报告》于2020年发布的最新癌症统计数据, 原发性肝癌是全球第六大常见癌症和第三大致命癌症^[78]. HCC在全球发病率中排名第五, 对世界公共卫生系统造成了重大的经济负担. 由于HCC的快速生长和迁移, 现有的治疗方式往往难以控制其发展, 最终导致生存率较低^[79]. HCC主要起源于肝细胞, 是原发性肝癌中最常见的组织学类型, 约占原发性肝癌的90%. HCC具有恶性程度高、进展快、转移力大、易复发、临床预后差、不易检测等特点. 尽管主要的临床干预措施, 包括手术、移植、化疗、放疗、药物靶向治疗和免疫治疗的发展. 晚期HCC仍是一个治疗挑战, HCC患者

总体5年生存率不足20%^[80]. 因此, 迫切需要寻找新的分子标记物, 开发有效的治疗方法. 近年来, 通过选择性诱导细胞死亡抑制肝癌生长的研究取得了重大突破.

5.1 铁下垂与HCC研究现状 肝脏是铁储存和代谢的主要部位, 也是脂质和氨基酸代谢的重要器官^[81]. 在肝脏中, 过量的铁储存或代谢紊乱可导致细胞内铁水平异常高, 并增加ROS的产生. 脂质代谢异常可能导致细胞内脂质过度积聚, 形成脂毒性环境^[82]. 同时, 氨基酸代谢异常会影响抗氧化剂如谷胱甘肽的合成, 降低细胞对氧化应激的抵抗力. 因此, 这种高代谢状态使得肝细胞在特定条件下容易发生铁下垂, 从而导致各种肝脏疾病的发生. 近年来, 越来越多的研究表明, 铁下垂在HCC的发生、发展和治疗中起着重要作用. 铁超载是HCC的一个危险因素^[83]. Liang等^[84]分析HCC患者的TCGA队列资料发现, 超过80%的铁中毒相关基因在HCC组织和瘤周组织中存在差异表达, 并建立了包含GPX4、SLC7A11等10个铁中毒相关基因的预测模型来预测HCC患者的预后. 铁下垂是放疗诱导肿瘤细胞死亡的重要机制. 调节参与铁下垂的重要因子(如SLC7A11)可促进HCC细胞铁下垂和电离辐射致敏. 目前, HCC的一线化疗药物是索拉非尼和lenvatinib. 索拉非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 已被证明在各种实体肿瘤(如HCC、黑色素瘤和结肠癌)中诱导铁上吊^[85]. 酪氨酸激酶抑制剂乐伐替尼(Lenvatinib)在治疗HCC方面优于索拉非尼. Lenvatinib可以通过抑制成纤维细胞生长因子受体-4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)抑制SLC7A11和GPX4, 导致HCC细胞铁凋亡^[86].

铁下垂也与肝癌的免疫治疗密切相关. 免疫治疗旨在改变TME和抑制肿瘤进展. 用铁下垂及EMT相关预后模型预测HCC患者的预后. 根据该模型, 在高预后模型(FEPM)组, GPX4、SLC7A11、FTH1、SCD等铁下垂抑制基因表达增加, Tregs等免疫抑制细胞高度富集, 导致患者预后较差^[86]. 在另一项研究中, 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析显示, Erastin诱导的信号级联可影响HCC中Th17细胞分化和IL-17信号通路. 单细胞RNA测序显示, HCC组织中大量存在载脂蛋白C1(Apolipoprotein C1, APOC1+)巨噬细胞, 并表达M2巨噬细胞标志物CD163, 具有促肿瘤和免疫抑制作用^[87]. APOC1抑制可通过铁下垂途径促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)从M2表型向M1表型转化. APOC1抑制可降低GPX4、SLC7A11和Nrf2的表达, 铁超载诱导的ROS也可促进M1极化并抑制HCC^[88]. 鉴于铁下垂在HCC的发生、发展和治疗中的重要作用, 靶向铁下垂可能是HCC治疗的一个潜在方向.

5.2 铁下垂相关lncRNA与HCC 作为潜在的生物标志

物, lncRNA在HCC的发生、进展和转移中起着至关重要的作用, 这使得它们成为基于其表达评估肿瘤预后的可行选择. 近年来, 已经建立了几种与铁细胞凋亡相关的lncRNA模型来预测HCC患者的预后^[89-91]. 然而, 预测模型, 特别是那些基于RNA测序和回顾性生物信息学数据分析的预测模型是基于回顾性生物信息学数据分析的, 需要额外的实验验证以确保其可靠性. Xu等^[92]建立了凋亡相关的9-lncRNA模型(LINC00942、LINC01224、LINC01231、LINC01508、CTD-2033A16.3、CTD-2116N20.1、CTD-2510F5.4、DDX11-AS1、ZFPM2-AS1)预测HCC预后和免疫应答, 这些lncRNA在高危组表达增加, 与抑制HCC细胞铁下垂凋亡相关. CTD-2033A16.3、LINC01231和LINC01508敲低导致HCC细胞系HUH-7细胞内Fe²⁺和MDA水平升高. 高危组Tregs、滤泡辅助性T细胞、M0巨噬细胞数量增加, HCC患者免疫耐受性增强, 为HCC患者免疫治疗提供了潜在靶点. 建立一个包含16个N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基化和铁下垂相关lncRNA的模型. 结果显示RNA m6A甲基化修饰特异性靶向腺嘌呤第六氮^[93]. m6A在ncRNA的剪接、运输、稳定性和降解中起着至关重要的作用, 并与肿瘤发生和铁凋亡密切相关. 这些lncRNA与铁下垂相关, 并且在m6A位点被甲基化, 这显著提高了该模型在准确预测HCC临床分期、预后、免疫浸润和热、冷肿瘤亚型方面的实用性. 一项基于多组学数据的研究显示, lncRNA转移相关肺腺癌转录本1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)在HCC中高表达, 并与多种肿瘤特征相关, 包括高细胞周期、DNA损伤修复、错配修复、同源重组特征评分和铁下垂特征评分^[94]. 虽然MALAT1的下调已被证明可诱导子宫内膜异位症中的铁下垂, 但目前尚无研究探索MALAT1调节HCC中铁下垂的机制^[95].

浆细胞瘤变异型易位1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)在多种癌症中上调并促进癌症进展. PVT1作为竞争性内源性RNA(ceRNA), 与miR-214-3p竞争性结合, 抑制其与GXP4的结合, 促进GPX4的表达. 氯胺酮治疗可抑制肝癌细胞PVT1和GPX4的表达并诱导铁下垂. 同样, lncRNA HLA复合物组18(HCG18)在HCC中过度表达, 特别是在索拉非尼耐药HCC细胞中. 作为ceRNA, HCG18抑制miR-450b-5p, 同时增加GPX4的表达. 抑制HCG18可增强HCC细胞中MDA和ROS的积累, 从而增加其对索拉非尼的敏感性^[96]. Chen等^[97]发现, 在HCC中lncRNA癌易感性候选基因11(cancer susceptibility candidate 11, CASC11)的高表达促成了其对索拉非尼的耐药. CASC11直接与溶质载体家族7成员11, SLC7A11)mRNA相互作用, 增加了SLC7A11mRNA的稳定性和半

衰期. CASL11沉默导致HCC细胞中Fe²⁺、ROS和MDA水平升高, 这增强了索拉非尼的治疗作用. LncRNA NRAV(RNA基因)在不同HCC细胞系中高表达, 影响GPX4、SLC7A11、ACSL4的表达, 抑制铁下垂. Zhang等^[98]报道HEPFAL在HCC中的表达明显降低, HEPFAL表达较低的HCC细胞具有更强的侵袭和迁移能力. HCC细胞中HEPFAL的过表达增加了细胞内Fe²⁺和ROS水平以及HCC细胞对铁死亡诱导剂Erastin诱导的铁死亡的敏感性. 机制上, HEPFAL过表达导致SLC7A11泛素化, 降低其稳定性和半衰期, 但对FSP1无显著影响. 此外, HEPFAL可能抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路, 从而抑制GPX4的表达. 在另一项研究中, lncRNA测序显示, URB-AS1在HCC组织中的表达显著增加, 并与肿瘤大小、分级和索拉非尼耐药呈正相关^[99]. 索拉非尼耐药HCC细胞过度表达URB-AS1, 并表现出游离铁、ROS和脂质过氧化水平的降低.

尽管lncRNA不编码蛋白质, 但它们作为功能性RNA在多种细胞过程中发挥着关键作用. lncRNA在铁代谢、脂质代谢、抗氧化铁凋亡防御轴等主要方面发挥着至关重要的调节作用. LncRNAs可以直接靶向GPX4和SLC7A11等铁下垂相关关键因子的表达和稳定性, 或调节铁下垂调节因子p53和Nrf2的表达. 更常见的是, lncRNAs作为miRNA的分子海绵, 通过lncRNA-miRNA-mRNA通路发挥调节功能. 与铁中毒相关的lncRNAs通过调节HCC细胞中游离铁、ROS和MDA的水平, 在HCC的发生、进展、转移和耐药中发挥作用^[100].

5.3 HCC中铁下垂的治疗研究

5.3.1 化疗: 晚期HCC患者通常手术机会较少, 由于肝功能等原因, 介入治疗等干预措施往往受到限制. 因此, 靶向治疗通常是主要的治疗选择, 因其副作用小、疗效好、方便而广受欢迎. 目前, 中国晚期HCC的治疗主要有三种靶向药物. 其中, 一线治疗包括索拉非尼和lenvatinib, 二线治疗包括瑞尼^[101].

索拉非尼(sorafenib)是一种多靶点、多激酶抑制剂和一线分子靶点药物, 用于治疗晚期HCC, 可将中位总生存期延长至6.5个月. 铁凋亡是索拉非尼诱导的细胞死亡所必需的, 并与HCC的病理有关; 因此, 诱导铁下垂是一种很有前景的新型癌症治疗方法. 值得注意的是, 据报道, 除了众所周知的抑制许多血管生成相关激酶[如血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)]外, sorafenib还能阻断SLC7A11功能、随后的ROS积累和GSH消耗. 因此, 推测在HCC的发展或治疗过程中, 参与

铁调亡的基因改变可能调节索拉非尼敏感性并介导耐药, 这增加了索拉非尼抗肿瘤机制的复杂性. 一些研究已经探索了这一假设. Yes-相关蛋白/PDZ结合基序的转录共激活和C8orf7648肿瘤基因(核内的潜在转录因子)通过上调SLC7A11的转录, 作为铁调亡的负调控因子, 从而在肝细胞癌中驱动对索拉非尼的耐药性^[102]. 暴露于索拉非尼后, HCC细胞通过稳定的RNA干扰实现Rb肿瘤基因水平的降低, 促进了铁调亡的发生. 在一项研究中, 正向作用酶脂代谢调节酶ACSL4, 其在HCC细胞系中的表达独立于索拉非尼治疗, 可以作为一种有希望的预测和验证的生物标志物, 有助于HCC的精确治疗, 优于Rb^[103]. 此外, 索拉非尼调节一系列下游效应物的能力增加了对铁下垂的敏感性^[104]. 除了一些研究已经致力于解读增强索拉非尼诱导的铁死亡机制外, 确定耐药靶点和联合药物是当务之急, 这对于克服索拉非尼耐药的困境至关重要, 因为它们的生存期有限.

近年来, 新的靶向治疗药物lenvatinib已显示出良好的疗效, 特别是在治疗HBV相关性HCC方面, 已成为继索拉非尼之后治疗晚期肝癌的第二个一线药物. 与索拉非尼相比, 乐伐替尼(Lenvatinib)是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 在一项研究中显著提高了客观缓解率、无进展生存期和进展时间^[105]. 这一发现证明Lenvatinib优于sorafenib的抗肿瘤作用.

Lenvatinib已被批准作为对索拉非尼治疗无反应的患者的替代选择, 其靶点包括VEGFR、PDGFR、FGFR1/2/3/4、KIT和RET^[106]. FGFR4在癌细胞中的表达与Lenvatinib在HCC患者中的治疗效果有关. FGFR4阳性HCC患者的无进展生存时间比阴性患者更长. 此外, NRF2还参与了这一过程的调控^[107]. 与索拉非尼一样, Lenvatinib耐药是常见的. 因此, 迫切需要探索Lenvatinib在HCC中耐药的潜在机制. 最近的一项研究表明, HAND2-AS1促进铁调亡相关基因(TLR4、NOX2和DUOX2)的表达, 并促进铁调亡逆转HepG2 Lenvatinib耐药细胞和异种移植模型中的lenvatinib耐药^[108]. Lenvatinib可诱导铁下垂, 这也与Lenvatinib耐药有关, 但缺乏相关研究. 因此, 诱导铁下垂逆转Lenvatinib耐药是否是一种有前景的治疗策略, 还需要进一步的研究. 瑞戈非尼(Regorafenib)是HCC的二线靶向治疗药物, 通常用于肝癌患者在一线治疗失败后延长患者的生存期. Regorafenib是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 可以抑制肿瘤细胞增殖, 抑制肿瘤血管生成, 调节肿瘤微环境^[101].

5.3.2 天然产物: 天然植物提取物和植物单体在抗HCC化合物的研究中占有相当大的比例. 其中, 草药是研究的重点涉及诱导铁死亡的提取物和化合物抑制HCC. 多项研究表明, 植物提取物和化合物能够诱导细胞内

ROS的产生, 并增加细胞对铁死亡的易感性. 例如, 诱导自噬通量的天然化合物重楼皂苷B通过下调铁蛋白重链1(FTH1)和上调核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)表达来抑制HCC的生长. 这导致铁蛋白自噬增加, 导致细胞内铁离子水平增加, 从而增加ROS水平, 诱导铁下垂^[109]. 异酮胺(Heteronemin)是从南海海绵中分离出来的一种海洋天然产物. 异酮胺(Heteronemin)诱导ROS形成, 导致p38/jnk活化和caspase相关的细胞凋亡和铁调亡, 从而诱导肝癌细胞死亡^[110]. Mycalols, 聚氧甘油烷基醚主要从南极海绵M. (Oxymycale) acerata中分离得到. Mycalol可降低GPX4的表达水平, 增加NCOA4的表达. NCOA4表达增强可诱导铁调亡, 这可能与Mycalol抑制肝癌细胞生长有直接关系^[111]. 茄碱是一种从茄属植物中分离得到的具有抗感染和促进神经发生作用的化合物. 代谢组学分析显示, 茄碱通过抑制GPX4和GSS增加HepG2细胞脂质ROS水平. 澳洲茄碱(Solasonine)还通过GPX4诱导的谷胱甘肽氧化还原系统的破坏促进HCC细胞铁调亡^[112]. 此外, 许多中草药还具有抗肝细胞致癌的能力. 例如, 黄芩(Scutellaria barbata)可通过显著降低裸鼠GPX4和SLC7A11的表达水平, 增加铁过氧化物相关基因IREB2和ACSL4的表达. 它还促进铁过氧化和脂质ROS代谢, 诱导HCC细胞铁调亡^[113]. 苍术素降低肝癌细胞GPX4和FTL蛋白表达, 上调ACSL4和TFR1蛋白表达, 增加ROS水平^[114]. 近年来, 一些研究报道了黄花蒿的活性成分可以诱导铁下垂, 抑制HCC. 其中, 青蒿素的半合成衍生物青蒿琥酯早前被报道具有抗癌活性. 较新的研究表明, 青蒿琥酯诱导的溶酶体活化与索拉非尼介导的促氧化作用协同, 通过促进溶酶体组蛋白蛋白酶B/L活化、铁蛋白自噬、脂质过氧化和随后的铁下垂. 青蒿琥酯联合索拉非尼治疗对HCC的抑制显著加重了一系列反应^[115]. 另一项研究表明, 青蒿素衍生物双氢青蒿素能增加ROS、丙二醛的表达, 降低GSH、GPX4、溶质载体家族(SLC)SLC7A11、SLC3A2的活性, 降低它们的表达, 并诱导缺铁. 此外, 本研究还发现DHA能够增强GSH降解阳离子转运蛋白1启动子的活性. 这种增强的活性被发现影响非折叠蛋白反应, 导致GSH活性降低并诱导铁下垂^[116].

5.3.3 新型药物技术: HCC早期难以发现, 临床诊断后常转化为晚期HCC. 由于晚期HCC往往对化疗有较强的耐药性, 常用化疗药物的疗效并不理想. 此外, 由于许多药物溶解度差、生物利用度低、代谢快, 临床应用受到一定限制. 因此, 迫切需要开发新技术来提高药物的生物利用度, 实现更好的治疗效果.

研究表明, 设计纳米颗粒和化学光动力疗法等新技术可以诱导铁下垂抑制HCC. 可生物降解的二氧化

硅纳米颗粒是一种可以被肾脏清除的无机纳米颗粒, 具有减少体内毒性积累以及促进药物传递和控制释放的优点. 研究发现, 通过制备掺杂锰的二氧化硅纳米颗粒(MnMSN)可以使谷胱甘肽枯竭. 靶向SFB负载的含锰的二氧化硅纳米粒子(MnMSN, FaPEG-MnMSN@SFB)一方面可以消耗GSH, 另一方面可以抑制System xc-, 实现对GSH的双重抑制, 从而诱导铁下垂^[117]. 金属-有机骨架复合材料(MOF)是一种高结晶的无机-有机杂化多孔材料. HKUST-1纳米催化剂是一种表面积大、孔隙率高、孔径均匀的MOF. 通过整合环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2), 抑制剂能够消耗GSH, 抑制GPX4活性, 并触发化学动力学治疗诱导的ROS积累脂质过氧化物诱导的铁下垂. 此外, COX-2下调还可诱导PINK1/Parkin介导的线粒体自噬与SOR协同, 实现抑制HCC活性的双重能力^[118]. 金属-有机框架化合物MIL-101(Fe)NPs具有载药、控释、过氧化物酶活性、生物相容性和T2磁共振成像能力. MIL-101(Fe)@sor NPs可以增加脂质过氧化和MDA水平, 降低GSH和GPX4, 并通过铁下垂抑制肿瘤进展^[119]. NF- κ B特异性启动子Cas13a或microRNA可选择性下调铁代谢相关基因fpn或lcn2. 这与铁纳米颗粒结合可显著诱导铁下垂.

研究还表明, LDL纳米颗粒和外泌体在诱导铁下垂抑制肝癌细胞生长中起关键作用. 外泌体是小的膜囊泡, 含有复杂的RNA和蛋白质. 小纳米胶囊是一种新型的通讯和药物递送介质, 可以通过多种生物分子(如蛋白质、核酸)在细胞间运输生物活性分子, 并调节细胞微环境和免疫系统. 外泌体是小的膜囊泡, 含有复杂的RNA和蛋白质. 小纳米胶囊是一种新型的通讯和药物递送介质, 可以通过多种生物分子(如蛋白质、核酸)在细胞间运输生物活性分子, 并调节细胞微环境和免疫系统^[120]. 由于外泌体容易被单核细胞吞噬系统(mononuclear-phagocyte system, MPS)吞噬, CD47在外泌体上的功能化(ExosCD47)有效地避免了MPS的吞噬作用. 这有助于将Erastin和光敏剂(rose bengal, RB)装载到外泌体中, 通过化学光动力学疗法靶向诱导铁凋亡来抑制HCC的生存能力^[121]. 综上所述, 纳米技术和化学光动力学疗法等新技术具有靶向和改善HCC治疗的潜力, 增强了药物诱导铁下垂的能力, 为开发新的药物治疗载体提供了新的可能性.

5.3.4 抗肿瘤免疫治疗: 近年来, 免疫治疗在HCC患者中的应用取得了突破性进展. Atezolizumab(一种抗pd-L1抗体, 是一种免疫治疗的药物, 可以激活免疫系统, 从而杀灭肿瘤细胞. 目前程序性死亡配体1(programmed cell death 1 ligand 1, pd-L1)联合贝伐单抗(一种VEGF拮抗剂)被批准用于晚期HCC的一线治疗. 然而, 免疫疗法作为一线治疗仍然需要更充分的

医学证据. 最近的研究表明, 铁下垂是一种免疫原性细胞死亡, 与其他类型的细胞死亡(包括凋亡、自噬和坏死)相比, 与免疫治疗有一定程度的串扰^[122]. 一方面, 嗜铁途径可以重塑肿瘤免疫微环境, 提高肝癌抗pd-L1免疫治疗水平. 利用单细胞RNA测序, 一项研究发现了一种差异表达基因APOC1, 该基因在HCC组织中TAM中过表达. APOC1抑制可通过嗜铁途径促进M2巨噬细胞向M1巨噬细胞转变^[88]. 此外, 最近的一项研究首次揭示了铁凋亡在免疫细胞激活的上游, 并证明由于遗传性GPX4消融引起的肝细胞铁凋亡引起复杂的免疫反应, 包括触发CD8⁺ T细胞募集和诱导CD8⁺ T细胞分泌IFN- γ , 从而增强肿瘤细胞上pd-L1的表达. 因此, 研究人员提出了一种新的HCC治疗方案, 即联合使用withaferin a(WFA)(一种铁凋亡抑制剂)、 α -pd-L1和SB225002(一种CXCR2抑制剂)^[123]. 另一方面, 免疫反应可引发肿瘤细胞铁下垂. 例如, 在抗pd-L1免疫治疗中, 活化的CD8⁺ T细胞分泌的IFN- γ 下调SLC3A2和SLC7A11的表达, 损害肿瘤细胞对胱氨酸的摄取, 从而促进肿瘤细胞中铁中毒特异性脂质过氧化^[124]. 此外, IFN- γ 刺激ACSL4并改变肿瘤细胞的脂质谱, 从而促进ACSL4依赖性肿瘤铁下垂^[125]. 因此, 癌症免疫检查点阻断与选择性脂肪酸配对是一种潜在的抗癌方法. 然而, 研究表明, CD8⁺ T细胞通过CD36摄取脂肪酸, 在TME中失去抗肿瘤效应功能, 导致铁下垂, 导致细胞产生细胞毒性细胞因子减少. 抑制CD36介导的铁凋亡, 联合免疫检查点抑制疗法(ICB)可大大增强CD8⁺ T细胞的抗肿瘤作用^[126]. 因此, 铁下垂在一定程度上也抑制抗肿瘤免疫, 促进肿瘤生长.

许多研究已经确定了可以改变HCC患者免疫治疗疗效的关键分子和药物. 铁死亡抑制蛋白1(FSP1)抑制剂(iFSP1)比抗pd-L1具有更好的延长生存时间的作用, iFSP1与抗pd-L1联合使用可进一步抑制小鼠HCC的进展^[127]. 磷酸甘油酸突变酶1(phosphoglycerate mutase 1, PGAM 1)抑制和线粒体转位蛋白抑制剂PK11195通过促进铁凋亡发挥抗肿瘤作用, 这些化合物可以协同抗pd-L1免疫疗法治疗HCC^[128,129]. 因此, 在免疫治疗的基础上增加以凋亡为基础的疗法, 为HCC患者的个性化治疗提供了新的选择. 总之, 肝癌中铁下垂与免疫系统的交叉为新的抗肿瘤免疫治疗策略提供了肥沃的土壤, 但铁下垂与TME之间关系的详细机制尚不完全清楚, 并且缺乏在临床实践中如何安全有效地诱导铁下垂的广泛临床研究.

总之, 抑制铁下垂在HCC中具有很大的治疗潜力. 这种抑制涉及到铁下垂的直接诱导剂, 如SOR、Erastin、SAS等, 它们可以通过诱导或抑制相关靶点的活性来协同或拮抗铁下垂诱导剂. 以上也描述了近年来天然产物

在肝癌中诱导铁下垂抑制活性的作用, 揭示了天然产物在肝癌抑制中的潜在价值. 此外, 纳米和外泌体等新技术的快速发展在促进抑制HCC方面具有很高的潜力. 回顾现代药物诱导的铁下垂抑制肝癌细胞活力的研究, 可为后续针对铁下垂抑制肝癌细胞的研究开发提供指导.

6 结论

尽管近几年来对铁下垂的研究有重大进展与突破, 但在铁下垂的生化特性、发生机制、细胞因子通路、免疫与代谢、遗传学、诊断标准等方面尚需作更深入的进行研究和探讨, 以便为疾病的治疗提供更多的依据. 研究重点应该是从生物信息学提供的数据中找出最有价值的功能相关分类进行深入的机制研究, 挖掘出更多的调控铁下垂的机制. 研究结果将为开发相应的铁下垂抑制剂或诱导剂提供临床治疗策略和强有力的药理学依据. 目前最大的问题之一是难以精确定义体内铁下垂的存在, 特别是在人类中. 在这方面, 开发检测正在进行的铁下垂的方法很有意义. 更精确地了解铁中毒(非铁中毒死亡)的特定生物标志物和因素可能为铁超载相关疾病的治疗设计提供新的机会.

铁下垂在肿瘤治疗上的证据相当有说服力, 但临床结果数据仍然缺乏. 现在有必要更具体地确定, 在哪种疾病状态下, 铁下垂抑制有望受益, 并确定更有效的, 临床可用的铁下垂抑制剂. 在细胞凋亡抵抗时代, 铁下垂是一种新的治疗机会, 我们应该更加重视铁下垂生物标志物的鉴定, 这是提高铁下垂评估和临床应用的最重要前提之一.

铁下垂在许多肿瘤中是被抑制的, 针对铁下垂的治疗被认为是一种潜在的治疗癌症的策略. 一些癌症对铁的需求增加, 因此针对铁下垂的治疗可能是这些癌症的潜在策略. 许多铁下垂调节因子(如SLC7A11、FTH1、GPX4)在某些癌症中与正常组织相比表达明显增加; 因此, 针对这些调节因子的治疗可能对特定的癌症有效. 我们设想细胞内抗氧化状态的重编程需要被视为一种新的治疗方法.

铁下垂在肿瘤免疫治疗中的研究尚处于起步阶段. 未来我们需要进一步探索铁下垂相关免疫原性在肿瘤中的作用机制, 以寻找铁下垂在肿瘤患者免疫治疗中的更多证据.

铁下垂诱导与肿瘤免疫治疗的联合应用在临床治疗中显示出良好的前景. 然而, 铁下垂在免疫治疗中仍存在一定的局限性, 如铁下垂中抗/促免疫的双重作用、肿瘤细胞免疫特性的不同、TME的复杂性等, 都增加了应用难度, 未来还需进行更多的研究.

由于特定的分子特征, 一些肿瘤可能对铁下垂诱导

更敏感, 而另一些肿瘤可能具有耐药性. 肿瘤微环境, 包括缺氧、炎症和基质成分等因素, 可以调节铁下垂的敏感性. 需要探索调节肿瘤微环境以提高治疗反应性的策略. 胃癌、结直肠癌、食管癌和肝癌是最常见的肿瘤, 发病率和病死率高, 理想的治疗方法又不多, 严重威胁人类健康. 有关铁下垂与肿瘤发病的相关性正在广泛研究中, 研究显示铁下垂是一把双刃剑, 但已经开始显示在抑制肿瘤生长、迁徙、侵袭、提高抗癌化疗的敏感性、评估肿瘤预后等具有积极作用. 近年来, 关于铁下垂相关非编码lncRNA在胃肠肿瘤起始中的作用引起了广泛关注. lncRNA是一类多样化的RNA, 广泛参与生物过程, 并通过多种染色质靶向机制和与其他RNA物种的相互作用, 在染色质重塑、转录调控和转录后修饰中发挥关键作用. 作为一种新兴的程序性细胞死亡类型, 铁下垂也为胃肠癌的治疗提供了多种潜在的治疗靶点, 正成为肿瘤学和抗癌研究的研究热点. 它在肿瘤治疗中具有很大的优势和潜力, 因为诱导铁凋亡可以杀死对其他类型的程序性细胞死亡具有抗性的癌细胞, 为抗癌治疗带来新的策略和良好的前景.

7 参考文献

- 1 Xia J, Si H, Yao W, Li C, Yang G, Tian Y, Hao C. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its clinical application. *Exp Cell Res* 2021; 409: 112932 [PMID: 34800540 DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112932]
- 2 Wang Y, Yang L, Zhang X, Cui W, Liu Y, Sun QR, He Q, Zhao S, Zhang GA, Wang Y, Chen S. Epigenetic regulation of ferroptosis by H2B monoubiquitination and p53. *EMBO Rep* 2019; 20: e47563 [PMID: 31267712 DOI: 10.15252/embr.201847563]
- 3 Punziano C, Trombetti S, Cesaro E, Grosso M, Faraonio R. Antioxidant Systems as Modulators of Ferroptosis: Focus on Transcription Factors. *Antioxidants (Basel)* 2024; 13 [PMID: 38539832 DOI: 10.3390/antiox13030298]
- 4 Tang B, Zhu J, Wang Y, Chen W, Fang S, Mao W, Xu Z, Yang Y, Weng Q, Zhao Z, Chen M, Ji J. Targeted xCT-mediated Ferroptosis and Protumoral Polarization of Macrophages Is Effective against HCC and Enhances the Efficacy of the Anti-PD-1/L1 Response. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2203973 [PMID: 36442849 DOI: 10.1002/advs.202203973]
- 5 Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, Coussens LM, Gabilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Hedrick CC, Vonderheide RH, Pittet MJ, Jain RK, Zou W, Howcroft TK, Woodhouse EC, Weinberg RA, Krummel MF. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018; 24: 541-550 [PMID: 29686425 DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x]
- 6 Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31: 107-125 [PMID: 33268902 DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1]
- 7 Tasdogan A, Faubert B, Ramesh V, Ubellacker JM, Shen B, Solmonson A, Murphy MM, Gu Z, Gu W, Martin M, Kasitnon SY, Vandergriff T, Mathews TP, Zhao Z, Schadendorf D, DeBerardinis RJ, Morrison SJ. Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential. *Nature* 2020; 577: 115-120 [PMID: 31853067 DOI: 10.1038/s41586-019-1847-2]
- 8 Zhao Y, Li M, Yao X, Fei Y, Lin Z, Li Z, Cai K, Zhao Y, Luo

- Z. HCARI1/MCT1 Regulates Tumor Ferroptosis through the Lactate-Mediated AMPK-SCD1 Activity and Its Therapeutic Implications. *Cell Rep* 2020; 33: 108487 [PMID: 33296645 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108487]
- 9 Yu B, Choi B, Li W, Kim DH. Magnetic field boosted ferroptosis-like cell death and responsive MRI using hybrid vesicles for cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2020; 11: 3637 [PMID: 32686685 DOI: 10.1038/s41467-020-17380-5]
- 10 Wen Q, Liu J, Kang R, Zhou B, Tang D. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510: 278-283 [PMID: 30686534 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.090]
- 11 Ye F, Chai W, Xie M, Yang M, Yu Y, Cao L, Yang L. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis via RAS-JNK/p38 signaling in HL-60/NRAS(Q61L) cells. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 730-739 [PMID: 31105999]
- 12 Rohr-Udilova N, Bauer E, Timelthaler G, Eferl R, Stolze K, Pinter M, Seif M, Hayden H, Reiberger T, Schulte-Hermann R, Peck-Radosavljevic M, Stoiber D, Trauner M. Impact of glutathione peroxidase 4 on cell proliferation, angiogenesis and cytokine production in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2018; 9: 10054-10068 [PMID: 29515790 DOI: 10.18632/oncotarget.24300]
- 13 Li D, Li Y. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 108 [PMID: 32606298 DOI: 10.1038/s41392-020-00216-5]
- 14 Ubellacker JM, Tasdogan A, Ramesh V, Shen B, Mitchell EC, Martin-Sandoval MS, Gu Z, McCormick ML, Durham AB, Spitz DR, Zhao Z, Mathews TP, Morrison SJ. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis. *Nature* 2020; 585: 113-118 [PMID: 32814895 DOI: 10.1038/s41586-020-2623-z]
- 15 Le J, Pan G, Zhang C, Chen Y, Tiwari AK, Qin JJ. Targeting ferroptosis in gastric cancer: Strategies and opportunities. *Immunol Rev* 2024; 321: 228-245 [PMID: 37903748 DOI: 10.1111/imr.13280]
- 16 Zhao L, Peng Y, He S, Li R, Wang Z, Huang J, Lei X, Li G, Ma Q. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2021; 24: 642-654 [PMID: 33544270 DOI: 10.1007/s10120-021-01159-8]
- 17 Zhang C, Liu X, Jin S, Chen Y, Guo R. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer* 2022; 21: 47 [PMID: 35151318 DOI: 10.1186/s12943-022-01530-y]
- 18 Guan Z, Chen J, Li X, Dong N. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32776119 DOI: 10.1042/BSR20201807]
- 19 Ouyang S, Li H, Lou L, Huang Q, Zhang Z, Mo J, Li M, Lu J, Zhu K, Chu Y, Ding W, Zhu J, Lin Z, Zhong L, Wang J, Yue P, Turkson J, Liu P, Wang Y, Zhang X. Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer. *Redox Biol* 2022; 52: 102317 [PMID: 35483272 DOI: 10.1016/j.redox.2022.102317]
- 20 Li D, Wang Y, Dong C, Chen T, Dong A, Ren J, Li W, Shu G, Yang J, Shen W, Qin L, Hu L, Zhou J. CST1 inhibits ferroptosis and promotes gastric cancer metastasis by regulating GPX4 protein stability via OTUB1. *Oncogene* 2023; 42: 83-98 [PMID: 36369321 DOI: 10.1038/s41388-022-02537-x]
- 21 Lee JY, Nam M, Son HY, Hyun K, Jang SY, Kim JW, Kim MW, Jung Y, Jang E, Yoon SJ, Kim J, Kim J, Seo J, Min JK, Oh KJ, Han BS, Kim WK, Bae KH, Song J, Kim J, Huh YM, Hwang GS, Lee EW, Lee SC. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 32433-32442 [PMID: 33288688]
- 22 Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
- 23 Yang F, Sun SY, Wang S, Guo JT, Liu X, Ge N, Wang GX. Molecular regulatory mechanism of ferroptosis and its role in gastrointestinal oncology: Progress and updates. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 1-18 [PMID: 35116100 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i1.1]
- 24 Sun X, Yang S, Feng X, Zheng Y, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Sun H, He C. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2020; 23: 241-259 [PMID: 31520166 DOI: 10.1007/s10120-019-01004-z]
- 25 Yao L, Hou J, Wu X, Lu Y, Jin Z, Yu Z, Yu B, Li J, Yang Z, Li C, Yan M, Zhu Z, Liu B, Yan C, Su L. Cancer-associated fibroblasts impair the cytotoxic function of NK cells in gastric cancer by inducing ferroptosis via iron regulation. *Redox Biol* 2023; 67: 102923 [PMID: 37832398 DOI: 10.1016/j.redox.2023.102923]
- 26 Ziani L, Safta-Saadoun TB, Gourbeix J, Cavalcanti A, Robert C, Favre G, Chouaib S, Thiery J. Melanoma-associated fibroblasts decrease tumor cell susceptibility to NK cell-mediated killing through matrix-metalloproteinases secretion. *Oncotarget* 2017; 8: 19780-19794 [PMID: 28423623 DOI: 10.18632/oncotarget.15540]
- 27 Humphreys LM, Smith P, Chen Z, Fouad S, D'Angiolella V. The role of E3 ubiquitin ligases in the development and progression of glioblastoma. *Cell Death Differ* 2021; 28: 522-537 [PMID: 33432111 DOI: 10.1038/s41418-020-00696-6]
- 28 Chen Q, Zhang T, Zeng R, Zhang K, Li B, Zhu Z, Ma X, Zhang Y, Li L, Zhu J, Zhang G. The E3 ligase TRIM7 suppresses the tumorigenesis of gastric cancer by targeting SLC7A11. *Sci Rep* 2024; 14: 6655 [PMID: 38509147 DOI: 10.1038/s41598-024-56746-3]
- 29 Shi Z, Naowarajna N, Pan Z, Zou Y. Multifaceted mechanisms mediating cystine starvation-induced ferroptosis. *Nat Commun* 2021; 12: 4792 [PMID: 34373463 DOI: 10.1038/s41467-021-25159-5]
- 30 Liu X, Chen C, Han D, Zhou W, Cui Y, Tang X, Xiao C, Wang Y, Gao Y. SLC7A11/GPX4 Inactivation-Mediated Ferroptosis Contributes to the Pathogenesis of Triptolide-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 3192607 [PMID: 35757509 DOI: 10.1155/2022/3192607]
- 31 Wang J, Jia Q, Jiang S, Lu W, Ning H. POU6F1 promotes ferroptosis by increasing lncRNA-CASC2 transcription to regulate SOCS2/SLC7A11 signaling in gastric cancer. *Cell Biol Toxicol* 2024; 40: 3 [PMID: 38267746 DOI: 10.1007/s10565-024-09843-y]
- 32 Kang L, Sun J, Liu J, Xu F, Zhu Q, Shi X. Long Non-Coding RNA CASC2 Functions as A Tumor Suppressor in Colorectal Cancer via Modulating The miR-18a-5p/BTG3 Pathway. *Cell J* 2022; 24: 665-672 [PMID: 36377216 DOI: 10.22074/cellj.2022.8036]
- 33 Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 713-732 [PMID: 31455888 DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8]
- 34 Guo C, Liu P, Deng G, Han Y, Chen Y, Cai C, Shen H, Deng G, Zeng S. Honokiol induces ferroptosis in colon cancer cells by regulating GPX4 activity. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3039-3054 [PMID: 34249443]
- 35 Chaudhary N, Choudhary BS, Shah SG, Khapare N, Dwivedi N, Gaikwad A, Joshi N, Raichanna J, Basu S, Gurjar M, P K S, Saklani A, Gera P, Ramadwar M, Patil P, Thorat R, Gota V, Dhar SK, Gupta S, Das M, Dalal SN. Lipocalin 2 expression promotes tumor progression and therapy resistance by inhibiting ferroptosis in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2021; 149: 1495-1511 [PMID: 34146401 DOI: 10.1002/ijc.33711]
- 36 Zhang L, Liu W, Liu F, Wang Q, Song M, Yu Q, Tang K, Teng T, Wu D, Wang X, Han W, Li Y. IMCA Induces Ferroptosis

- Mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR Pathway in Colorectal Cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1675613 [PMID: 32322334 DOI: 10.1155/2020/6901472]
- 37 Lu D, Yang Z, Xia Q, Gao S, Sun S, Luo X, Li Z, Zhang X, Li X. ACADSB regulates ferroptosis and affects the migration, invasion, and proliferation of colorectal cancer cells. *Cell Biol Int* 2020; 44: 2334-2343 [PMID: 32776663 DOI: 10.1002/cbin.11443]
 - 38 Singhal R, Mitta SR, Das NK, Kerk SA, Sajjakulnukit P, Solanki S, Andren A, Kumar R, Olive KP, Banerjee R, Lyssiotis CA, Shah YM. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33914705 DOI: 10.1172/JCI143691]
 - 39 Luengo A, Gui DY, Vander Heiden MG. Targeting Metabolism for Cancer Therapy. *Cell Chem Biol* 2017; 24: 1161-1180 [PMID: 28938091 DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.08.028]
 - 40 Gao W, Huang Z, Duan J, Nice EC, Lin J, Huang C. Elesclomol induces copper-dependent ferroptosis in colorectal cancer cells via degradation of ATP7A. *Mol Oncol* 2021; 15: 3527-3544 [PMID: 34390123 DOI: 10.1002/1878-0261.13079]
 - 41 Liang X, You Z, Chen X, Li J. Targeting Ferroptosis in Colorectal Cancer. *Metabolites* 2022; 12: 745 [PMID: 36005616 DOI: 10.3390/metabo12080745]
 - 42 Liu L, Yao H, Zhou X, Chen J, Chen G, Shi X, Wu G, Zhou G, He S. MiR-15a-3p regulates ferroptosis via targeting glutathione peroxidase GPX4 in colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2022; 61: 301-310 [PMID: 34727409 DOI: 10.1002/mc.23367]
 - 43 Sun J, Cheng X, Pan S, Wang L, Dou W, Liu J, Shi X. Dichloroacetate attenuates the stemness of colorectal cancer cells via triggering ferroptosis through sequestering iron in lysosomes. *Environ Toxicol* 2021; 36: 520-529 [PMID: 33166055 DOI: 10.1002/tox.23057]
 - 44 Xu X, Zhang X, Wei C, Zheng D, Lu X, Yang Y, Luo A, Zhang K, Duan X, Wang Y. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis. *Eur J Pharm Sci* 2020; 152: 105450 [PMID: 32621966 DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105450]
 - 45 Wang R, Su Q, Yin H, Wu D, Lv C, Yan Z. Inhibition of SRSF9 enhances the sensitivity of colorectal cancer to erastin-induced ferroptosis by reducing glutathione peroxidase 4 expression. *Int J Biochem Cell Biol* 2021; 134: 105948 [PMID: 33609745 DOI: 10.1016/j.biocel.2021.105948]
 - 46 Hu Q, Wei W, Wu D, Huang F, Li M, Li W, Yin J, Peng Y, Lu Y, Zhao Q, Liu L. Blockade of GCH1/BH4 Axis Activates Ferritinophagy to Mitigate the Resistance of Colorectal Cancer to Erastin-Induced Ferroptosis. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 810327 [PMID: 35223839 DOI: 10.3389/fcell.2022.810327]
 - 47 Yang J, Mo J, Dai J, Ye C, Cen W, Zheng X, Jiang L, Ye L. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2021; 12: 1079 [PMID: 34775496 DOI: 10.1038/s41419-021-04367-3]
 - 48 Lorenzato A, Magri A, Matafoa V, Audrito V, Arcella P, Lazzari L, Montone M, Lamba S, Deaglio S, Siena S, Bertotti A, Trusolino L, Bachi A, Di Nicolantonio F, Bardelli A, Arena S. Vitamin C Restricts the Emergence of Acquired Resistance to EGFR-Targeted Therapies in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32183295 DOI: 10.3390/cancers12030685]
 - 49 Wang Y, Zhang Z, Sun W, Zhang J, Xu Q, Zhou X, Mao L. Ferroptosis in colorectal cancer: Potential mechanisms and effective therapeutic targets. *Biomed Pharmacother* 2022; 153: 113524 [PMID: 36076606 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113524]
 - 50 Karmi O, Sohn YS, Zandalinas SI, Rowland L, King SD, Nechushtai R, Mittler R. Disrupting Cisd2 function in cancer cells primarily impacts mitochondrial labile iron levels and triggers TXNIP expression. *Free Radic Biol Med* 2021; 176: 92-104 [PMID: 34547371 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.013]
 - 51 Wei R, Zhao Y, Wang J, Yang X, Li S, Wang Y, Yang X, Fei J, Hao X, Zhao Y, Gui L, Ding X. Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 2703-2717 [PMID: 34345202 DOI: 10.7150/ijbs.59404]
 - 52 Sang M, Luo R, Bai Y, Dou J, Zhang Z, Liu F, Feng F, Xu J, Liu W. Mitochondrial membrane anchored photosensitive nano-device for lipid hydroperoxides burst and inducing ferroptosis to surmount therapy-resistant cancer. *Theranostics* 2019; 9: 6209-6223 [PMID: 31534546 DOI: 10.7150/thno.36283]
 - 53 Phipps O, Brookes MJ, Al-Hassi HO. Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer. *Nutr Rev* 2021; 79: 88-97 [PMID: 32679587 DOI: 10.1093/nutrit/nuaa040]
 - 54 Hashemzaei M, Delarami Far A, Yari A, Heravi RE, Tabrizian K, Taghdisi SM, Sadegh SE, Tsarouhas K, Kouretas D, Tzanakakis G, Nikitovic D, Anisimov NY, Spandidos DA, Tsatsakis AM, Rezaee R. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2017; 38: 819-828 [PMID: 28677813 DOI: 10.3892/or.2017.5766]
 - 55 Tian J, Mo J, Xu L, Zhang R, Qiao Y, Liu B, Jiang L, Ma S, Shi G. Scoulerine promotes cell viability reduction and apoptosis by activating ROS-dependent endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer cells. *Chem Biol Interact* 2020; 327: 109184 [PMID: 32590070 DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109184]
 - 56 Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med* 2017; 104: 144-164 [PMID: 28088622 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004]
 - 57 Estêvão D, da Cruz-Ribeiro M, Cardoso AP, Costa ÂM, Oliveira MJ, Duarte TL, da Cruz TB. Iron metabolism in colorectal cancer: a balancing act. *Cell Oncol (Dordr)* 2023; 46: 1545-1558 [PMID: 37273145 DOI: 10.1007/s13402-023-00828-3]
 - 58 Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 177-184 [PMID: 21209396 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0113]
 - 59 Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1599-1600 [PMID: 26514947 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1]
 - 60 Aglago EK, Cross AJ, Riboli E, Fedirko V, Hughes DJ, Fournier A, Jakszyn P, Freisling H, Gunter MJ, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A, Kyro C, Boutron-Ruault MC, Rothwell JA, Severi G, Katzke V, Srouf B, Schulze MB, Wittenbecher C, Palli D, Sieri S, Pasanisi F, Tumino R, Ricceri F, Bueno-de-Mesquita B, Derksen JWG, Skeie G, Jensen TE, Lukic M, Sánchez MJ, Amiano P, Colorado-Yohar S, Barricarte A, Ericson U, van Gueelpen B, Papier K, Knuppel A, Casagrande C, Huybrechts I, Heath AK, Tsilidis KK, Jenab M. Dietary intake of total, heme and non-heme iron and the risk of colorectal cancer in a European prospective cohort study. *Br J Cancer* 2023; 128: 1529-1540 [PMID: 36759722 DOI: 10.1038/s41416-023-02164-7]
 - 61 Cao LL, Liu H, Yue Z, Liu L, Pei L, Gu J, Wang H, Jia M. Iron chelation inhibits cancer cell growth and modulates global histone methylation status in colorectal cancer. *Biomaterials* 2018; 31: 797-805 [PMID: 29951879 DOI: 10.1007/s10534-018-0123-5]
 - 62 Aksan A, Farrag K, Aksan S, Schroeder O, Stein J. Flipside of the Coin: Iron Deficiency and Colorectal Cancer. *Front Immunol* 2021; 12: 635899 [PMID: 33777027]
 - 63 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72: 7-33 [PMID: 35020204 DOI: 10.3322/caac.21708]
 - 64 Miyauchi W, Shishido Y, Matsumi Y, Matsunaga T, Makinoya M, Shimizu S, Miyatani K, Sakamoto T, Umekita Y, Hasegawa T, Fujiwara Y. Simultaneous regulation of ferroptosis suppressor

- protein 1 and glutathione peroxidase 4 as a new therapeutic strategy of ferroptosis for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 2023; 20: 492-501 [PMID: 36576648 DOI: 10.1007/s10388-022-00982-x]
- 65 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
 - 66 Yamamoto S, Kato K. Immuno-oncology for esophageal cancer. *Future Oncol* 2020; 16: 2673-2681 [PMID: 32777942 DOI: 10.2217/fon-2020-0545]
 - 67 Asakawa A, Kawade G, Kurata M, Fukuda S, Onishi I, Kinowaki Y, Ishibashi S, Ikeda M, Watabe S, Kobayashi M, Ishibashi H, Okubo K, Kitagawa M, Yamamoto K. Stratification of lung squamous cell carcinoma based on ferroptosis regulators: Potential for new therapeutic strategies involving ferroptosis induction. *Lung Cancer* 2022; 165: 82-90 [PMID: 35101731 DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.01.012]
 - 68 Shishido Y, Amisaki M, Matsumi Y, Yakura H, Nakayama Y, Miyauchi W, Miyatani K, Matsunaga T, Hanaki T, Kihara K, Yamamoto M, Tokuyasu N, Takano S, Sakamoto T, Honjo S, Hasegawa T, Fujiwara Y. Antitumor Effect of 5-Aminolevulinic Acid Through Ferroptosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 3996-4006 [PMID: 33210267 DOI: 10.1245/s10434-020-09334-4]
 - 69 Fan X, Fan YT, Zeng H, Dong XQ, Lu M, Zhang ZY. Role of ferroptosis in esophageal cancer and corresponding immunotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2023; 15: 1105-1118 [PMID: 37546564 DOI: 10.4251/wjgo.v15.i7.1105]
 - 70 Lei G, Zhang Y, Koppula P, Liu X, Zhang J, Lin SH, Ajani JA, Xiao Q, Liao Z, Wang H, Gan B. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cell Res* 2020; 30: 146-162 [PMID: 31949285 DOI: 10.1038/s41422-019-0263-3]
 - 71 Luo H, Wang X, Song S, Wang Y, Dan Q, Ge H. Targeting stearyl-coa desaturase enhances radiation induced ferroptosis and immunogenic cell death in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2022; 11: 2101769 [PMID: 35859734 DOI: 10.1080/2162402X.2022.2101769]
 - 72 Zhang J, Wang N, Zhou Y, Wang K, Sun Y, Yan H, Han W, Wang X, Wei B, Ke Y, Xu X. Oridonin induces ferroptosis by inhibiting gamma-glutamyl cycle in TE1 cells. *Phytother Res* 2021; 35: 494-503 [PMID: 32869425 DOI: 10.1002/ptr.6829]
 - 73 Ballout F, Lu H, Chen Z, Hu T, Chen L, Washington MK, El-Rifai W, Peng D. Targeting NRF2 Sensitizes Esophageal Adenocarcinoma Cells to Cisplatin through Induction of Ferroptosis and Apoptosis. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 [PMID: 36290582 DOI: 10.3390/antiox11101859]
 - 74 Fujihara KM, Zhang BZ, Jackson TD, Ogunkola MO, Nijagal B, Milne JV, Sallman DA, Ang CS, Nikolic I, Kearney CJ, Hogg SJ, Cabalag CS, Sutton VR, Watt S, Fujihara AT, Trapani JA, Simpson KJ, Stojanovski D, Leimkühler S, Haupt S, Phillips WA, Clemons NJ. Eprenetapopt triggers ferroptosis, inhibits NFS1 cysteine desulfurase, and synergizes with serine and glycine dietary restriction. *Sci Adv* 2022; 8: eabm9427 [PMID: 36103522 DOI: 10.1126/sciadv.abm9427]
 - 75 Zhong R, Chen Z, Mo T, Li Z, Zhang P. Potential Role of circPVT1 as a proliferative factor and treatment target in esophageal carcinoma. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 267 [PMID: 31636510 DOI: 10.1186/s12935-019-0985-9]
 - 76 Yao W, Wang J, Meng F, Zhu Z, Jia X, Xu L, Zhang Q, Wei L. Circular RNA CircPVT1 Inhibits 5-Fluorouracil Chemosensitivity by Regulating Ferroptosis Through MiR-30a-5p/FZD3 Axis in Esophageal Cancer Cells. *Front Oncol* 2021; 11: 780938 [PMID: 34966683 DOI: 10.3389/fonc.2021.780938]
 - 77 Maimaitizunong R, Wang K, Li H. Ferroptosis and its emerging role in esophageal cancer. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 1027912 [PMID: 36237575 DOI: 10.3389/fmolb.2022.1027912]
 - 78 Sun J, Zhou C, Zhao Y, Zhang X, Chen W, Zhou Q, Hu B, Gao D, Raatz L, Wang Z, Nelson PJ, Jiang Y, Ren N, Bruns CJ, Zhou H. Quiescin sulphydryl oxidase 1 promotes sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving EGFR endosomal trafficking and inhibiting NRF2 activation. *Redox Biol* 2021; 41: 101942 [PMID: 33770521 DOI: 10.1016/j.redox.2021.101942]
 - 79 Li L, Xu H, Qu L, Xu K, Liu X. Daidzin inhibits hepatocellular carcinoma survival by interfering with the glycolytic/gluconeogenic pathway through downregulation of TP11. *Biofactors* 2022; 48: 883-896 [PMID: 35118741 DOI: 10.1002/biof.1826]
 - 80 Krishnan MS, Rajan Kd A, Park J, Arjunan V, Garcia Marques FJ, Bermudez A, Girvan OA, Hoang NS, Yin J, Nguyen MH, Kothary N, Pitteri S, Felsner DW, Dhanasekaran R. Genomic Analysis of Vascular Invasion in HCC Reveals Molecular Drivers and Predictive Biomarkers. *Hepatology* 2021; 73: 2342-2360 [PMID: 33140851 DOI: 10.1002/hep.31614]
 - 81 Huang Y, Wang S, Ke A, Guo K. Ferroptosis and its interaction with tumor immune microenvironment in liver cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2023; 1878: 188848 [PMID: 36502929 DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188848]
 - 82 Chen J, Li X, Ge C, Min J, Wang F. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death Differ* 2022; 29: 467-480 [PMID: 35075250 DOI: 10.1038/s41418-022-00941-0]
 - 83 Paganoni R, Lechel A, Vujic Spasic M. Iron at the Interface of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33921027 DOI: 10.3390/ijms22084097]
 - 84 Liang JY, Wang DS, Lin HC, Chen XX, Yang H, Zheng Y, Li YH. A novel ferroptosis-related gene signature for overall survival prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 2430-2441 [PMID: 32760210 DOI: 10.7150/ijbs.45050]
 - 85 Ohshima T, Yamamoto H, Sakamaki Y, Saito C, Mizushima N. NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy. *J Cell Biol* 2022; 221 [PMID: 36066504 DOI: 10.1083/jcb.202203102]
 - 86 Liu Z, Wang J, Li S, Li L, Li D, Guo H, Gao D, Liu S, Ruan C, Dang X. Prognostic prediction and immune infiltration analysis based on ferroptosis and EMT state in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2022; 13: 1076045 [PMID: 36591279 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1076045]
 - 87 Gao J, Li Z, Lu Q, Zhong J, Pan L, Feng C, Tang S, Wang X, Tao Y, Lin J, Wang Q. Single-cell RNA sequencing reveals cell subpopulations in the tumor microenvironment contributing to hepatocellular carcinoma. *Front Cell Dev Biol* 2023; 11: 1194199 [PMID: 37333982 DOI: 10.3389/fcell.2023.1194199]
 - 88 Hao X, Zheng Z, Liu H, Zhang Y, Kang J, Kong X, Rong D, Sun G, Sun G, Liu L, Yu H, Tang W, Wang X. Inhibition of APOC1 promotes the transformation of M2 into M1 macrophages via the ferroptosis pathway and enhances anti-PD1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma based on single-cell RNA sequencing. *Redox Biol* 2022; 56: 102463 [PMID: 36108528 DOI: 10.1016/j.redox.2022.102463]
 - 89 Xia W, Zeng C, Zheng Z, Huang C, Zhou Y, Bai L. Development and Validation of a Novel Mitochondrion and Ferroptosis-Related Long Non-Coding RNA Prognostic Signature in Hepatocellular Carcinoma. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 844759 [PMID: 36036006 DOI: 10.3389/fcell.2022.844759]
 - 90 Chen Y, Shang H, Wang C, Zeng J, Zhang S, Wu B, Cheng W. RNA-seq explores the mechanism of oxygen-boosted sonodynamic therapy based on all-in-one nanobubbles to enhance

- ferroptosis for the treatment of HCC. *Int J Nanomedicine* 2022; 17: 105-123 [PMID: 35027829 DOI: 10.21203/rs.3.rs-936685/v1]
- 91 Chen ZA, Tian H, Yao DM, Zhang Y, Feng ZJ, Yang CJ. Identification of a ferroptosis-related signature model including mRNAs and lncRNAs for predicting prognosis and immune activity in hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 738477 [PMID: 34568075 DOI: 10.3389/fonc.2021.738477]
 - 92 Xu Z, Peng B, Liang Q, Chen X, Cai Y, Zeng S, Gao K, Wang X, Yi Q, Gong Z, Yan Y. Construction of a ferroptosis-related nine-lncrna signature for predicting prognosis and immune response in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2021; 12: 719175 [PMID: 34603293 DOI: 10.3389/fimmu.2021.719175]
 - 93 You L, Han Z, Chen H, Chen L, Lin Y, Wang B, Fan Y, Zhang M, Luo J, Peng F, Ma Y, Wang Y, Yuan L, Han Z. The role of N6-methyladenosine (m(6)A) in kidney diseases. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1247690 [PMID: 37841018 DOI: 10.3389/fmed.2023.1247690]
 - 94 Liao X, Chen J, Luo D, Luo B, Huang W, Xie W. Prognostic value of long non-coding RNA MALAT1 in hepatocellular carcinoma: A study based on multi-omics analysis and RT-PCR validation. *Pathol Oncol Res* 2022; 28: 1610808 [PMID: 36685103 DOI: 10.3389/pore.2022.1610808]
 - 95 Liang Z, Wu Q, Wang H, Tan J, Wang H, Gou Y, Cao Y, Li Z, Zhang Z. Silencing of lncRNA MALAT1 facilitates erastin-induced ferroptosis in endometriosis through miR-145-5p/MUC1 signaling. *Cell Death Discov* 2022; 8: 190 [PMID: 35399101 DOI: 10.1038/s41420-022-00975-w]
 - 96 Li X, Li Y, Lian P, Lv Q, Liu F. Silencing lncRNA HCG18 regulates GPX4-inhibited ferroptosis by adsorbing miR-450b-5p to avert sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Hum Exp Toxicol* 2023; 42: 9603271221142818 [PMID: 36786348 DOI: 10.1177/09603271221142818]
 - 97 Chen F, Wang L. Long noncoding RNA CASC11 suppresses sorafenib-triggered ferroptosis via stabilizing SLC7A11 mRNA in hepatocellular carcinoma cells. *Discov Oncol* 2023; 14: 145 [PMID: 37552314 DOI: 10.1007/s12672-023-00761-9]
 - 98 Zhang B, Bao W, Zhang S, Chen B, Zhou X, Zhao J, Shi Z, Zhang T, Chen Z, Wang L, Zheng X, Chen G, Wang Y. LncRNA HEPFAL accelerates ferroptosis in hepatocellular carcinoma by regulating SLC7A11 ubiquitination. *Cell Death Dis* 2022; 13: 734 [PMID: 36008384 DOI: 10.1038/s41419-022-05173-1]
 - 99 Gao Y, Tong M, Wong TL, Ng KY, Xie YN, Wang Z, Yu H, Loh JJ, Li M, Ma S. Long noncoding RNA URB1-antisense RNA 1 (AS1) suppresses sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving ferritin phase separation. *ACS Nano* 2023; 17: 22240-22258 [PMID: 37966480 DOI: 10.1021/acsnano.3c01199]
 - 100 Chen H, Han Z, Su J, Song X, Ma Q, Lin Y, Ran Z, Li X, Mou R, Wang Y, Li D. Ferroptosis and hepatocellular carcinoma: the emerging role of lncRNAs. *Front Immunol* 2024; 15: 1424954 [PMID: 38846953 DOI: 10.3389/fimmu.2024.1424954]
 - 101 Zhu X, Sha X, Zang Y, Ren Q, Zhang S, Ma D, Wang L, Yao J, Zhou X, Yu L, Li T. Current Progress of Ferroptosis Study in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Biol Sci* 2024; 20: 3621-3637 [PMID: 38993573 DOI: 10.7150/ijbs.96014]
 - 102 Gao R, Kalathur RKR, Coto-Llerena M, Ercan C, Buechel D, Shuang S, Piscuoglio S, Dill MT, Camargo FD, Christofori G, Tang F. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis. *EMBO Mol Med* 2021; 13: e14351 [PMID: 34664408 DOI: 10.15252/emmm.202114351]
 - 103 Feng J, Lu PZ, Zhu GZ, Hooi SC, Wu Y, Huang XW, Dai HQ, Chen PH, Li ZJ, Su WJ, Han CY, Ye XP, Peng T, Zhou J, Lu GD. ACSL4 is a predictive biomarker of sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 160-170 [PMID: 32541921 DOI: 10.1038/s41401-020-0439-x]
 - 104 Zhang L, Li XM, Shi XH, Ye K, Fu XL, Wang X, Guo SM, Ma JQ, Xu FF, Sun HM, Li QQ, Zhang WY, Ye LH. Sorafenib triggers ferroptosis via inhibition of HBXIP/SCD axis in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2023; 44: 622-634 [PMID: 36109580 DOI: 10.1038/s41401-022-00981-9]
 - 105 Nair A, Reece K, Donoghue MB, Yuan WV, Rodriguez L, Keegan P, Pazdur R. FDA Supplemental Approval Summary: Lenvatinib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist* 2021; 26: e484-e491 [PMID: 33044793 DOI: 10.1002/onco.13566]
 - 106 Kudo M. Lenvatinib May Drastically Change the Treatment Landscape of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7: 1-19 [PMID: 29662829 DOI: 10.1159/000487148]
 - 107 Iseda N, Itoh S, Toshida K, Tomiyama T, Morinaga A, Shimokawa M, Shimagaki T, Wang H, Kurihara T, Toshima T, Nagao Y, Harada N, Yoshizumi T, Mori M. Ferroptosis is induced by lenvatinib through fibroblast growth factor receptor-4 inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2022; 113: 2272-2287 [PMID: 35466502 DOI: 10.1111/cas.15378]
 - 108 Song Z, Zhang Y, Luo W, Sun C, Lv C, Wang S, He Q, Xu R, Bai Z, Chang X, Yang Y. HAND2-AS1 Promotes Ferroptosis to Reverse Lenvatinib Resistance in Hepatocellular Carcinoma by TLR4/NOX2/DUOX2 Axis. *Curr Cancer Drug Targets* 2024 [PMID: 38465433 DOI: 10.2174/0115680096279597240219055135]
 - 109 Lin PL, Tang HH, Wu SY, Shaw NS, Su CL. Saponin Formosanin C-induced Ferritinophagy and Ferroptosis in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32751249 DOI: 10.3390/antiox9080682]
 - 110 Chang WT, Bow YD, Fu PJ, Li CY, Wu CY, Chang YH, Teng YN, Li RN, Lu MC, Liu YC, Chiu CC. 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 [PMID: 33488943 DOI: 10.1155/2021/7689045]
 - 111 Riccio G, Nuzzo G, Zazo G, Coppola D, Senese G, Romano L, Costantini M, Ruocco N, Bertolino M, Fontana A, Ianora A, Verde C, Giordano D, Lauritano C. Bioactivity Screening of Antarctic Sponges Reveals Anticancer Activity and Potential Cell Death via Ferroptosis by Mycalols. *Mar Drugs* 2021; 19 [PMID: 34436298 DOI: 10.3390/md19080459]
 - 112 Jin M, Shi C, Li T, Wu Y, Hu C, Huang G. Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110282 [PMID: 32531676 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110282]
 - 113 Li Y, Xia J, Shao F, Zhou Y, Yu J, Wu H, Du J, Ren X. Sorafenib induces mitochondrial dysfunction and exhibits synergistic effect with cysteine depletion by promoting HCC cells ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 534: 877-884 [PMID: 33162029 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.083]
 - 114 He Y, Fang D, Liang T, Pang H, Nong Y, Tang L, Yang Z, Lu C, Han X, Zhao S, Mo S, Meng Y, Han C, Peng T. Atractylodin may induce ferroptosis of human hepatocellular carcinoma cells. *Ann Transl Med* 2021; 9: 1535 [PMID: 34790741 DOI: 10.21037/atm-21-4386]
 - 115 Li ZJ, Dai HQ, Huang XW, Feng J, Deng JH, Wang ZX, Yang XM, Liu YJ, Wu Y, Chen PH, Shi H, Wang JG, Zhou J, Lu GD. Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 301-310 [PMID: 32699265 DOI: 10.1038/s41401-020-0478-3]
 - 116 Wang Z, Li M, Liu Y, Qiao Z, Bai T, Yang L, Liu B. Dihydroartemisinin triggers ferroptosis in primary liver cancer cells by promoting and unfolded protein response-induced upregulation of CHAC1 expression. *Oncol Rep* 2021; 46 [PMID: 34558645 DOI: 10.3892/or.2021.8191]
 - 117 Tang H, Li C, Zhang Y, Zheng H, Cheng Y, Zhu J, Chen X, Zhu Z, Piao JG, Li F. Targeted Manganese doped silica nano

- GSH-cleaner for treatment of Liver Cancer by destroying the intracellular redox homeostasis. *Theranostics* 2020; 10: 9865-9887 [PMID: 32863964 DOI: 10.7150/thno.46771]
- 118 Tian H, Zhao S, Nice EC, Huang C, He W, Zou B, Lin J. A cascaded copper-based nanocatalyst by modulating glutathione and cyclooxygenase-2 for hepatocellular carcinoma therapy. *J Colloid Interface Sci* 2022; 607: 1516-1526 [PMID: 34592546 DOI: 10.1016/j.jcis.2021.09.049]
 - 119 Liu X, Zhu X, Qi X, Meng X, Xu K. Co-Administration of iRGD with Sorafenib-Loaded Iron-Based Metal-Organic Framework as a Targeted Ferroptosis Agent for Liver Cancer Therapy. *Int J Nanomedicine* 2021; 16: 1037-1050 [PMID: 33603367 DOI: 10.2147/ijn.S29252]
 - 120 Chen R, Xu X, Tao Y, Qian Z, Yu Y. Exosomes in hepatocellular carcinoma: a new horizon. *Cell Commun Signal* 2019; 17: 1 [PMID: 30616541 DOI: 10.1186/s12964-018-0315-1]
 - 121 Du J, Wan Z, Wang C, Lu F, Wei M, Wang D, Hao Q. Designer exosomes for targeted and efficient ferroptosis induction in cancer via chemo-photodynamic therapy. *Theranostics* 2021; 11: 8185-8196 [PMID: 34373736 DOI: 10.7150/thno.59121]
 - 122 Efimova I, Catanzaro E, Van der Meeren L, Turubanova VD, Hammad H, Mishchenko TA, Vedunova MV, Fimognari C, Bachert C, Coppieters F, Lefever S, Skirtach AG, Krysko O, Krysko DV. Vaccination with early ferroptotic cancer cells induces efficient antitumor immunity. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33188036 DOI: 10.1136/jitc-2020-001369]
 - 123 Conche C, Finkelmeier F, Pešić M, Nicolas AM, Böttger TW, Kennel KB, Denk D, Ceteci F, Mohs K, Engel E, Canli Ö, Dabiri Y, Peiffer KH, Zeuzem S, Salinas G, Longerich T, Yang H, Greten FR. Combining ferroptosis induction with MDSC blockade renders primary tumours and metastases in liver sensitive to immune checkpoint blockade. *Gut* 2023; 72: 1774-1782 [PMID: 36707233 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327909]
 - 124 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
 - 125 Liao P, Wang W, Wang W, Kryczek I, Li X, Bian Y, Sell A, Wei S, Grove S, Johnson JK, Kennedy PD, Gijón M, Shah YM, Zou W. CD8(+) T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4. *Cancer Cell* 2022; 40: 365-378.e6 [PMID: 35216678 DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.003]
 - 126 Ma X, Xiao L, Liu L, Ye L, Su P, Bi E, Wang Q, Yang M, Qian J, Yi Q. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8(+) T cell effector function and impairs their antitumor ability. *Cell Metab* 2021; 33: 1001-1012.e5 [PMID: 33691090 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.02.015]
 - 127 Cheu JW, Lee D, Li Q, Goh CC, Bao MH, Yuen VW, Zhang MS, Yang C, Chan CY, Tse AP, Sit GF, Liu CX, Ng IO, Wong CM, Wong CC. Ferroptosis Suppressor Protein 1 Inhibition Promotes Tumor Ferroptosis and Anti-tumor Immune Responses in Liver Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2023; 16: 133-159 [PMID: 36893885 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.001]
 - 128 Zhang D, Man D, Lu J, Jiang Y, Ding B, Su R, Tong R, Chen J, Yang B, Zheng S, Chen D, Wu J. Mitochondrial TSPO Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression through Ferroptosis Inhibition and Immune Evasion. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2206669 [PMID: 36994647 DOI: 10.1002/advs.202206669]
 - 129 Zheng Y, Wang Y, Lu Z, Wan J, Jiang L, Song D, Wei C, Gao C, Shi G, Zhou J, Fan J, Ke A, Zhou L, Cai J. PGAM1 Inhibition Promotes HCC Ferroptosis and Synergizes with Anti-PD-1 Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2301928 [PMID: 37705495 DOI: 10.1002/advs.202301928]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

