

· 综述 ·

# 铁死亡机制与妇科恶性肿瘤的研究进展

赵航, 刘巍, 刘一鸣, 谭文华

哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科, 黑龙江 哈尔滨 150000

**摘要:** 妇科恶性肿瘤是全球妇女发病和死亡的重要原因。尽管疫苗预防、早期筛查、手术、放疗等临床手段不断发展, 妇科恶性肿瘤的治疗取得了很大进展。但在目前的医疗环境下, 机制不明、耐药敏感性低、早期诊断困难等因素限制了乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌等妇科恶性肿瘤的防治。因此, 阐明妇科恶性肿瘤的发病机制和耐药机制, 寻找有效的干预靶点和生物标志物对当前妇科恶性肿瘤的防治具有重要意义。铁死亡是由 Dixon 等于 2012 年首次发现并命名的, 它是一种新的细胞程序性死亡模式, 近年来不断有研究表明, 铁死亡发生机制与妇科肿瘤的发生、发展和治疗密切相关。因此, 本文从铁死亡的发病机制入手, 描述其在当前妇科恶性肿瘤的研究进展, 希望能为未来研究提供参考。

**关键词:** 铁死亡; 卵巢癌; 宫颈癌; 乳腺癌; 耐药; 铁稳态; 脂质代谢; 抗氧化

**中图分类号:** R737 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)09-1253-04

## Ferroptosis in gynecological malignant tumor

ZHAO Hang, LIU Wei, LIU Yi-ming, TAN Wen-hua

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of  
Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150000, China

Corresponding author: TAN Wen-hua, E-mail: tanwenhua1962@126.com

**Abstract:** Gynecological malignant tumor is an important cause of morbidity and mortality among women worldwide. Despite the continuous development of clinical means such as vaccine prevention, early screening, surgery, radiotherapy and chemotherapy, great progress has been made in the treatment of gynecological malignant tumors. However, in the current medical environment, unknown mechanisms, low sensitivity to drug resistance, difficulties in early diagnosis and other factors limit the prevention and treatment of gynecological malignant tumors such as breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer and so on. Therefore, it is of great significance to clarify the pathogenesis and drug resistance mechanism of gynecological malignant tumors and find effective intervention targets and biomarkers for the prevention and treatment of gynecological malignant tumors. Iron death was first discovered and named by Dixon in 2012. It is a new programmed cell death mode. In recent years, continuous studies have shown that the mechanism of iron death is closely related to the occurrence, development and treatment of gynecological tumors. Therefore, starting with the pathogenesis of iron death, this paper describes its current research progress in gynecological malignant tumors, hoping to provide reference for future research.

**Keywords:** Ferroptosis; Ovarian cancer; Cervical cancer; Breast cancer; Drug resistance; Iron homeostasis; Lipid metabolism; Antioxidant

妇科恶性肿瘤是全世界妇女患病和死亡的重要原因之一,严重影响女性的生活质量及生命健康。尽管疫苗预防、早期筛查及手术、放疗等临床手段的发展,使得妇科恶性肿瘤的防治有了长足的进步<sup>[1]</sup>。但在当前的医疗环境中,机制不明、铂类耐药、早期诊断困难等因素限制了妇科肿瘤的防治,乳腺癌的发病率仍在逐年攀升<sup>[2]</sup>,卵巢癌依旧缺乏早期可靠的症状和生物标志物<sup>[3]</sup>,宫颈癌、子宫内膜癌等始终面临着耐药、复发及预后差的困境<sup>[4]</sup>。因此,阐明妇科恶性肿瘤的发病及耐药机制,寻找有效的干预靶点及生物标志物,对于当前妇科恶性肿瘤的防治具有重要意义。

铁死亡是一种在生化、形态学和遗传学上不同于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型的细胞程序性死亡方式,其特征是脂质过氧化、铁超载和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 缺乏<sup>[5]</sup>,形态学上线粒体体积缩小,线粒体膜密度增加,线粒体嵴减少或消失,但细胞膜完整,细胞核形态变化不明显。目前为止,铁死亡的具体机制以及其与不同疾病过程之间的潜在联系已经取得重大进展,尤其在肿瘤防治方面显示出巨大的潜力。研究显示,铁死亡机制与妇科肿瘤的发生发展及治疗等密切相关<sup>[6]</sup>,因此,本文就近年来铁死亡的发生机制及其在妇科肿瘤中的研究进展作一综述。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.014

通信作者: 谭文华, E-mail: tanwenhua1962@126.com

出版日期: 2022-09-20

## 1 铁死亡机制

**1.1 铁稳态** 铁死亡的发生涉及脂质代谢、氨基酸代谢和铁代谢三个方面,源于细胞膜磷脂氧化代谢障碍,当脂质氢过氧化物积累至谷胱甘肽过氧化物酶还原极限时,铁离子介导的芬顿(Fenton)反应即会催化其产生脂质自由基,并在细胞内大量积累导致细胞死亡,因此,细胞本身对于铁死亡的敏感性取决于铁离子的输入、输出、储存及转运,该过程受到多个关键蛋白的精细调控<sup>[7]</sup>。生理状态下,机体通过转铁蛋白(transferrin, TF)及其受体(transferrin receptor 1, TFR1)将小肠吸收或者红细胞降解产生的铁离子转运至细胞内。进入胞内的铁离子以血红素、铁硫簇等形式及储存在铁蛋白重链及轻链(ferritin H/L, FTH/FTL)形成的铁蛋白复合体中,其余部分则留存在细胞质中形成不稳定铁池,这也是在铁死亡发生时,起主导作用的部分。而细胞中多余的铁离子则通过铁泵蛋白(ferroportin 1, FPN1)转运至细胞外<sup>[8]</sup>。

机制方面,铁调节蛋白(iron regulatory protein, IRP) 1、IRP2 是参与铁代谢的主要转录因子,通常在细胞缺乏铁时激活并启动“铁饥饿反应”,通过促进 TFR1 的表达、下调 FTH 及 FPN 的水平来增加可利用的铁离子。相关研究显示,IRP2 能够通过抑制 FTH/FTL 的表达,从而增强细胞对 Eristin 诱导的铁死亡的敏感性<sup>[9]</sup>。此外,由铁硫簇合成酶(iron-sulfur cluster enzyme, NFS1)抑制所导致的铁硫簇缺乏同样能够激活“铁饥饿反应”,引发铁超载,增强肺癌细胞对铁死亡的敏感性<sup>[10]</sup>。

**1.2 脂质代谢** 脂质过氧化是铁死亡的重要标志之一,含多不饱和脂肪酸的磷脂(poly-unsaturated fatty acid-phosphatidyl ethanolamine, PUFA-PE)是最容易发生氧化的脂质,也是驱使细胞发生铁死亡的关键因子。Fenton 反应首先从 PUFA-PE 的酰基部分上去除一个氢原子。这导致了以碳为中心的磷脂自由基(PL·)的形成,随后 PL·与分子氧反应生成磷脂过氧化物自由基(PLOO·),它从另一个 PUFA 中除去氢,形成磷脂过氧化氢(PLOOH)。如果 PLOOH 不能及时被 Gpx4 等抗氧化机制转化为相应的醇,PLOOH 和脂质自由基将与 PUFA-PE 反应,来进一步促进 PLOOH 的产生<sup>[6]</sup>。最终,这将导致包括脂质过氧化产物(如 4-羟基壬烯醛和丙二醛)以及氧化和修饰蛋白质的分解产物等大量次级产物的形成。这种连锁反应造成持续广泛的脂质过氧化会导致细胞发生铁死亡。

机制方面,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)及脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)是该过程中的关键调节蛋白。ACSL4 通过酰基化将 PUFA 与辅酶 A 结合,随后这些产物在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶的作用下发生酯化与磷脂酰乙醇胺反应,生成 PUFA-PE<sup>[7]</sup>。值得注意的是,ACSL4 在三阴性乳腺癌细胞亚群中的表达水平与它们对铁死亡诱导剂的敏感性有关<sup>[11]</sup>。因此,抑制 ACSL4 的表达可能是细胞对铁死亡抵抗的主要机制。LOX 是靶向 PUFA 的非血红素铁依赖的双加氧酶,可以直接氧化生物膜中的 PUFA 和含 PUFA 的脂质<sup>[12]</sup>。然而联合

下调所有人类 LOX 同工酶都不能预防 RSL3 诱导的铁死亡<sup>[13]</sup>。由此可见,LOX 虽然不具有广泛的铁死亡调控作用,但在特定的铁死亡机制中具有重要意义。

**1.3 抗氧化途径** 生理条件下,当细胞发生脂质过氧化以后,存在多条抗氧化通路对抗这种改变。目前的研究发现细胞内最主要的铁死亡抗氧化系统与 SLC7A11/GSH/GPX4 信号通路有关,膜转运蛋白 SLC7A11 将细胞外的胱氨酸转运入细胞内,胱氨酸被进一步转化为半胱氨酸,参与 GSH 的生成。在 GSH 存在的条件下,GPX4 催化 GSH 和脂质过氧化物反应高效地清除细胞内蓄积的脂质过氧化物,避免细胞发生铁死亡,维持细胞的正常生理功能<sup>[14]</sup>。两项发表于《Nature》的背靠背研究发现了 FSP1/CoQ10/NADPH 这一独立于上述通路的铁死亡抗氧化机制<sup>[15]</sup>。此外,2021 年 Mao 等<sup>[16]</sup>研究发现线粒体中存在以二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)为主的抗铁死亡系统,其同样通过促进 CoQ10 的还原以捕获线粒体膜中的脂质过氧化物来对抗铁死亡。

机制方面,当前研究仍主要集中于 SLC7A11/GSH/GPX4 信号通路。研究显示通过 RSL3、ml162 和 ml210 使 GPX4 失活,可以增加脂质活性氧的产生,从而诱导铁死亡的发生<sup>[17]</sup>。而关于 GPX4 在肿瘤中的作用,Zhang 等<sup>[18]</sup>发现,用 RSL3 抑制 GPX4 可以增强顺铂的抗肿瘤作用。此外,其他研究也表明 GPX4 的失活可以通过增加脂质过氧化增加肾透明细胞癌的对铁死亡的易感性。过表达的 SLC7A11 则提高了肿瘤细胞对 Erastin 诱导铁死亡的抗性 SLC7A11 还存在多个上游调节靶点。激活转录因子 3 能够与 SLC7A11 的启动子紧密结合,抑制 SLC7A11 的表达,促进细胞铁死亡的发生而激活转录因子 4 的作用则完全相反,其通过上调 SLC7A11 的表达,增强细胞对铁死亡的抗性<sup>[19]</sup>。最著名的肿瘤抑制基因 P53 则在高水平 ROS 状态下,通过直接抑制 SLC7A11 转录促进细胞铁死亡<sup>[20]</sup>。见图 1。

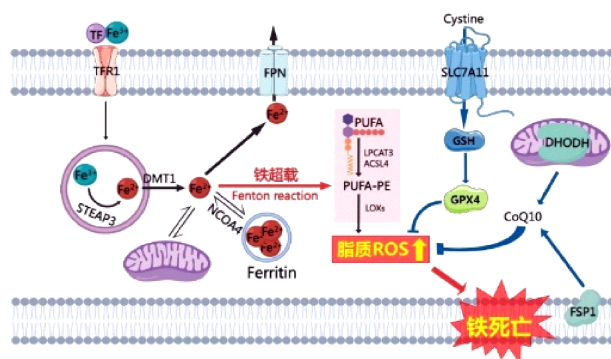


图 1 铁死亡调控机制

Fig. 1 Regulation mechanism of ferroptosis

## 2 铁死亡在妇科肿瘤中的研究进展

**2.1 铁死亡与卵巢癌** 卵巢癌是全球最致命的妇科恶性肿瘤。2012 年估计有 23.9 万例新发病例,其中 15.2 万例死亡,这种高死亡率主要是由于诊断较晚,75%的卵巢癌确诊时已

达晚期,超过70%的患者在治疗后复发<sup>[1]</sup>。近年来,研究表明铁死亡在卵巢癌发生发展起重要作用。与正常卵巢组织相比,恶性卵巢组织中铁代谢受到严重干扰。向“寻找铁”表型的转变似乎是恶性卵巢癌发展的早期事件,先兆病变中观察到的类似改变也进一步佐证了这一观点。虽然,肿瘤细胞对铁的依赖性增强,也就是“铁成瘾”,促进了其本身的生长以及侵袭。但肿瘤细胞内高铁水平的状态,同样为通过铁死亡进行靶向干预提供了契机。

相关研究显示,Zhang等<sup>[21]</sup>使用人血清孵育的超顺磁性氧化铁处理卵巢癌细胞,进一步增加细胞内铁含量,脂质过氧化,最终诱导卵巢癌细胞P53启动过程中的铁死亡。Ma等<sup>[22]</sup>发现miR-424-5p通过直接靶向卵巢癌细胞中ACSL4的3'-UTR来抑制ACSL4,这在随后减少了erastin和RSL3诱导的铁死亡。Chan等<sup>[23]</sup>发现苦瓜主要活性成分MAP30以剂量依赖的方式增加卵巢癌细胞内ROS的产生,降低GSH/GSSG的比例及Gpx4蛋白的表达,诱导卵巢细胞铁死亡的发生。而MAP30与顺铂联合应用时,对顺铂诱导的卵巢癌细胞细胞毒有协同作用,小剂量顺铂和MAP30联合腹腔注射可显著抑制卵巢癌小鼠肿瘤的扩散和生长。

目前铂类耐药是当前妇科恶性肿瘤治疗中仍待解决的主要问题之一,Wang等<sup>[24]</sup>在铂类耐药的卵巢癌细胞及人类组织样本中发现一类以Wnt受体Frizzled7(FZD7)高表达为特征的耐药细胞群,其可能的耐药机制与FZD7的过表达激活的致癌因子TP63,以及包括Gpx4在内的GSH代谢途径的上调高度相关。此外,Qi等<sup>[25]</sup>证实了erastin能够作为辅因子,通过促进活性氧的产生及诱导铁死亡从而与顺铂协同增强对卵巢癌细胞的毒性。药物抑制PARP是治疗缺乏同源重组途径晚期卵巢癌(BRCA1/2胚系突变)的有前途的治疗策略,Hong等<sup>[26]</sup>发现p53依赖的SLC7A11下调是其主要药理机制之一,而铁死亡诱导剂(FINS)能够逆转BRCA1/2卵巢癌细胞及异种移植瘤对PARP抑制剂的耐药。此外,Yang等<sup>[27]</sup>发现卵巢癌细胞的铁死亡的易感性与其细胞融合度呈负相关,而细胞密度相关的感受器蛋白TAZ的敲减可以增强卵巢癌细胞对铁死亡的抗性。

**2.2 铁死亡与乳腺癌** 乳腺癌目前已成为我国女性最常见的恶性肿瘤,治疗方法主要包括手术切除、化疗、内分泌治疗、放疗及靶向治疗。但乳腺癌因耐药导致的复发及转移概率仍较高。Sun等<sup>[28]</sup>发现利多卡因对乳腺癌和卵巢癌细胞生长和转移具有抑制作用。其机制是通过上调miR-382-5p,进而抑制SLC7A11水平,诱导铁死亡的发生。Li等<sup>[29]</sup>和Song等<sup>[30]</sup>基于用RNA序列技术分析发现姜黄素能够通过HO-1途径促进乳腺癌细胞内的铁超载,同时下调GPX4的表达触发乳腺癌细胞的铁死亡,且抑制GPX4会增强三阴性乳腺癌细胞对吉非替尼的敏感性。Wu等<sup>[31]</sup>研究表明,调节GSK-3 $\beta$ /Nrf2之间的平衡可以增强乳腺癌对Erastin引起的铁死亡的敏感性,是一种有前景的治疗方法。Zhang等<sup>[32]</sup>表示环状RNA RHOT1通过miR-106a-5p/STAT3轴促进乳腺癌进展并抑制铁下垂。研究表明铁死亡在乳腺癌治疗中的重要作用,尤其可

为今后耐药性乳腺癌的治疗提供新的策略。

**2.3 铁死亡与宫颈癌** 宫颈癌是全世界女性癌症死亡的主要原因之一。Wu等<sup>[33]</sup>发现宫颈癌组织中CircEPSTI1表达明显上调,并通过miR375/409-3P/515-5P-SLC7A11轴促进宫颈癌细胞增殖。提示CircEPSTI1可能是宫颈癌的治疗靶点或候选预后标记物。Qi等<sup>[34]</sup>通过综合分析60例宫颈癌组织的基因组数据,发现高表达的TFRC、ACACA及SQLE,与低表达的PHKG2的基因图谱与宫颈癌患者的不良预后高度相关。其中,TFRC编码的TFR1是细胞铁吸收不可或缺的转运蛋白。

**2.4 铁死亡与其他妇科肿瘤** 目前铁死亡在其他妇科肿瘤中的研究较少。Yin等<sup>[35]</sup>的研究确定了8FRG(MDM2、GPX4、PRKAA2、PRNP、SLC11A2、ATP5MC3、PHKG2和ACO1)的新预后特征,可以潜在地预测子宫内膜癌的预后。此外,Wang等<sup>[36]</sup>发现与多种人类癌症的发生发展有关的蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员PTPN18的沉默可能通过靶向p-p38/Gpx4/XCT轴而诱导子宫内膜癌的铁死亡。

### 3 展望

在过去的几年,对铁死亡机制的探索已经取得了实质性的进展。铁稳态、脂质代谢及抗氧化途径构成的调控网络,为人类攻克肿瘤这一世界性难题提供了新的思路。当前妇科恶性肿瘤中与铁死亡的研究,主要集中在抗氧化途径的SLC7A11/GSH/GPX4上,铁稳态、脂质代谢以及FSP1、DHODH相关的机制仍待进一步探索及研究。此外,基于铁死亡调控网络的预后模型的构建对未来改善患者远期生存率具有重要意义,但仍有两个方面的需要在未来解决,一是应用更大样本量的验证模型的普适性,二是需要纳入除铁死亡机制外的其他诊断标准,避免单一类型指标的局限性。综上所述,在现有妇科恶性肿瘤传统防治手段的基础上,针对不同患者病因类型、耐药机制及预后,干预铁死亡调控网络中的不同节点并结合其他治疗手段,有望在未来得到有效合理的应用,从而实现妇科恶性肿瘤的个体化治疗。

**利益冲突** 无

### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(8): 417-436.
- [3] van Baal JOAM, van Noorden CJF, Nieuwland R, et al. Development of peritoneal carcinomatosis in epithelial ovarian cancer: a review[J]. J Histochem Cytochem, 2018, 66(2): 67-83.
- [4] del Carmen MG, Rice LW, Schmeler KM. Global health perspective on gynecologic oncology[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(2): 329-334.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [6] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, bio-

- ogy and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282.
- [7] 王梅芳, 李德冠. 铁死亡及其在心脑血管疾病中的研究进展[J]. *生命科学*, 2019, 31(9): 886–893.
- Wang MF, Li DG. Research progress of ferroptosis in cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2019, 31(9): 886–893.
- [8] Lane DJR, Merlot AM, Huang MLH, et al. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: key molecules and mechanisms and their roles in disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(5): 1130–1144.
- [9] Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, et al. Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 230182.
- [10] Alvarez SW, Sviderskiy VO, Terzi EM, et al. NFS<sub>1</sub> undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis[J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 639–643.
- [11] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91–98.
- [12] Kuhn H, Banthiya S, van Leyen K. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 308–330
- [13] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E4966–E4975.
- [14] Green DR. The coming decade of cell death research: five riddles [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094–1107.
- [15] Bersuker K, Hendricks JM, Li ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688–692.
- [16] Mao C, Liu XG, Zhang YL, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586–590.
- [17] Wang H, Lin DF, Yu QQ, et al. A promising future of ferroptosis in tumor therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 629150.
- [18] Zhang XF, Sui SY, Wang LL, et al. Inhibition of tumor propellant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3425–3437.
- [19] Chen D, Fan Z, Rauh M, et al. ATF<sub>4</sub> promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner[J]. *Oncogene*, 2017, 36(40): 5593–5608.
- [20] Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57–62.
- [21] Zhang YH, Xia MH, Zhou ZZ, et al. p53 promoted ferroptosis in ovarian cancer cells treated with human serum incubated-superparamagnetic iron oxides[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 283–296.
- [22] Ma LL, Liang L, Zhou D, et al. Tumor suppressor miR-424-5p abrogates ferroptosis in ovarian cancer through targeting ACSL4[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(1): 165–173.
- [23] Chan DW, Yung MM, Chan YS, et al. MAP30 protein from *Morinda charantia* is therapeutic and has synergic activity with cisplatin against ovarian cancer *in vivo* by altering metabolism and inducing ferroptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105157.
- [24] Wang YN, Zhao GY, Condello S, et al. Frizzled-7 identifies platinum-tolerant ovarian cancer cells susceptible to ferroptosis [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(2): 384–399.
- [25] Cheng Q, Bao LJ, Li MQ, et al. Erastin synergizes with cisplatin via ferroptosis to inhibit ovarian cancer growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(7): 2481–2491.
- [26] 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.
- [27] Yang WH, Huang ZQ, Wu JL, et al. A TAZ-ANGPTL4-NOX2 axis regulates ferroptotic cell death and chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 79–90.
- [28] Sun D, Li YC, Zhang XY. Lidocaine promoted ferroptosis by targeting miR-382-5p/SLC7A11 axis in ovarian and breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681223.
- [29] Li RH, Zhang J, Zhou YF, et al. Transcriptome investigation and *in vitro* verification of curcumin-induced HO-1 as a feature of ferroptosis in breast cancer cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3469840.
- [30] Song X, Wang X, Liu Z, et al. Role of GPX4-mediated ferroptosis in the sensitivity of triple negative breast cancer cells to gefitinib[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 597434.
- [31] Wu XH, Liu CL, Li Z, et al. Regulation of GSK3 $\beta$ /Nrf2 signaling pathway modulated erastin-induced ferroptosis in breast cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 473(1/2): 217–228.
- [32] Zhang HM, Ge ZC, Wang ZH, et al. Circular RNA RHOT1 promotes progression and inhibits ferroptosis via mir-106a-5p/STAT3 axis in breast cancer[J]. *Aging*, 2021, 13(6): 8115–8126.
- [33] Wu P, Li CX, Ye DM, et al. Circular RNA circEPSTI1 accelerates cervical cancer progression via miR-375/409-3P/515-5p-SLC7A11 axis[J]. *Aging*, 2021, 13(3): 4663–4673.
- [34] Qi XL, Fu YP, Sheng J, et al. A novel ferroptosis-related gene signature for predicting outcomes in cervical cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1813–1825.
- [35] Yin WJ, Liao FC, Chen MJ, et al. Immune infiltration and a ferroptosis-associated gene signature for predicting the prognosis of patients with endometrial cancer[J]. *Aging*, 2021, 13(12): 16713–16732.
- [36] Wang HB, Peng SY, Cai JH, et al. Silencing of PTPN18 Induced Ferroptosis in Endometrial Cancer Cells Through p-P38-Mediated GPX4/xCT Down-Regulation[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1757–1765.

收稿日期:2021-12-29 修回日期:2022-01-22 编辑:石嘉莹