

铁死亡与泌尿系肿瘤的研究进展

熊波波¹, 何浩欣², 张劲松¹, 王海峰¹, 左毅刚¹, 王剑松¹

(1. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650000;

2. 普洱市思茅区人民医院, 云南 普洱 665000)

摘要:铁死亡是一种不同于细胞凋亡和坏死的新型死亡类型, 主要依赖细胞内铁和脂质氧自由增多、氧化还原稳态失衡而引起的细胞死亡。泌尿系肿瘤发展至中晚期后, 大部分患者手术效果不佳, 术后通常给予化疗, 但有些肿瘤细胞出现对化疗药物的耐受, 因此, 铁死亡的出现, 在泌尿系肿瘤治疗方面增加了新的思路。全文概述铁死亡机制和调节的知识, 及其在泌尿系肿瘤细胞生长和增殖中的作用, 以期对泌尿系肿瘤的治疗提供新策略。

关键词:铁死亡; 铁代谢; 脂质过氧化; 泌尿系肿瘤

中图分类号: R737.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)06-0546-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B015

Research Progress of Ferroptosis-death in Urinary Tumors

XIONG Bo-bo¹, HE Hao-xin², ZHANG Jin-song¹, WANG Hai-feng¹, ZUO Yi-gang¹, WANG Jian-song¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China;

2. Pu'er Simao District People's Hospital, Pu'er 665000, China)

Abstract: Ferroptosis is a new type of cell death different from apoptosis and necrosis, which is mainly caused by the increase of iron and lipid free radical in the cell and the imbalance of redox homeostasis. When the urinary tumors developed to the middle and late stage, most patients have poor surgical results and chemotherapy is usually given after surgery. However, some tumor cells are currently resistant to chemotherapy drugs. Therefore, the ferroptosis may throw light on the new therapeutic strategies for urinary tumors. This review outlines the mechanisms and regulation of ferroptosis, and its role in the proliferation of urinary tumor cells, to provide insights for the treatment of urological tumors.

Subject words: ferroptosis; iron metabolism; lipid peroxidation; urinary tumor

细胞死亡不但是一切生物细胞在时间轴上的生存终点, 而且对生物体在生长和发育等各方面体现了不可或缺的作用, 就像细胞分裂及增殖一样重要, 并与细胞分裂和增殖共同形成了生物细胞生死的自然规律。细胞死亡常见的类型有坏死和凋亡(apoptosis), 其中凋亡属于程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD), 包括自噬(autophagy)、坏死性凋亡(necroptosis)、细胞焦亡(pyroptosis)、细胞有丝分裂灾难(mitotic catastrophe)、胀亡(oncosis)及铁死亡(fer-

roptosis)等^[1]。铁死亡是目前研究的一种新型的细胞死亡方式, 其定义为在细胞内, 铁离子参与了脂质过氧化和线粒体氧化磷酸化的反应, 过多的铁离子可导致细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多, 一旦超过细胞自身抵抗氧能力的 ROS 将可能发生氧化应激反应, 从而损害了细胞内的线粒体、内质网及核酸等, 最后导致细胞的死亡^[2]。近年来大量研究提出细胞内铁代谢和铁依赖的脂质 ROS 代谢异常与肿瘤细胞死亡密切相关, 虽然铁死亡与肿瘤之间的具体联系目前尚不能清楚的解释, 但提供了治疗肿瘤的新思路^[3]。目前泌尿系肿瘤的发病率呈现逐年递增的模式, 肾细胞肿瘤、前列腺肿瘤、膀胱肿瘤为泌尿系常见肿瘤, 并影响了患者的生活质量, 威胁着患者的生命。在未来, 铁死亡可能成为泌尿系

基金项目: 国家自然科学基金(81660423; 81660422); 云南省科技厅-昆明医科大学联合基础研究面上项目(2017FE468-059)

共同第一作者: 何浩欣

通信作者: 张劲松, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 硕士; 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科一病区, 云南省昆明市五华区滇缅大道 374 号(650000); E-mail: zhangjinsongkm@163.com

收稿日期: 2019-07-09; **修回日期:** 2019-11-16

肿瘤治疗和预测预后的一种新方式。

1 铁死亡的由来与生化机制

1.1 铁死亡的由来

在铁死亡被发现的历史中,铁死亡的诱导剂最先出现。诱导剂能引发肿瘤细胞的凋亡,属于非程序性细胞死亡(non-programmed cell death,NPCD)^[4]。最早在2003年出现的诱导剂是erastin,2008年又出现了RSL3和RSL5化合物诱导剂,都能引起肿瘤细胞发生非程序性细胞死亡,同时还发现当加入铁螯合剂、去铁胺B-甲磺酸盐(DFOM)、抗氧化剂、维生素E等后,可以抑制肿瘤细胞的死亡,进一步说明了这种非程序性细胞死亡与细胞内的铁离子和ROS相关^[4]。直到2012年,Dixon等^[5]认为ROS的积累和铁螯合剂抑制肿瘤细胞凋亡之间是密切相关的,当ROS积累增加,可导致肿瘤细胞死亡,与此同时,加入铁螯合剂去铁胺后,抑制了ROS积累和肿瘤细胞的凋亡,因此,将肿瘤细胞凋亡依赖铁敏感的ROS积累的新式细胞死亡方式命名为铁死亡。

1.2 生化机制

系统Xc—可以将细胞外的半胱氨酸转运到细胞内,半胱氨酸作为原料进行谷胱甘肽(GSH)的合成^[6]。细胞内GSH的合成对保护和维持细胞的稳定至关重要,因其能对抗细胞内的氧化应激反应。用¹⁴C标记半胱氨酸,使用erastin处理肿瘤细胞,可明显降低细胞摄取半胱氨酸和合成GSH的能力,证明系统Xc—参与了诱导剂erastin引发的铁死亡^[3]。另外,GPx4是一种可以分解H₂O₂的酶,GSH作为一种辅助因子参与其中,因此可通过消耗细胞内的GSH和降低GPx4的活性提高细胞内的脂质ROS,最终导致细胞铁死亡^[7]。相关研究还发现p53可以抑制系统Xc—,导致胱氨酸的摄取障碍^[8]。此外,近年来研究发现p53提高了细胞内ROS水平并触发细胞内应激反应,最终导致肿瘤细胞的铁死亡^[9]。铁死亡的机制众多而且复杂,通过不断的研究探索,每一种机制都可能成为肿瘤靶向治疗的方向。

2 铁死亡与凋亡、自噬、焦亡的差异

铁死亡是相对比较陌生的概念,它的典型特点

是铁依赖性的非程序性细胞死亡,发生铁死亡细胞具有线粒体萎缩^[5]、线粒体双层膜增厚、GSH耗尽^[10]、GPx4活性下降和多基因调控的特点^[11]。凋亡是细胞受到外界刺激后,在特定基因和信号通路下细胞自动发生程序性死亡,根据信号来源不同,将细胞凋亡分成内源性和外源性途径,内源性细胞凋亡是线粒体释放细胞色素C,结合凋亡蛋白酶激活因子,最后启动细胞凋亡;外源性细胞凋亡是受到外源性死亡信号后,诱发的细胞凋亡,两种途径最终必须经过caspases水解底物而导致细胞凋亡^[12]。自噬包括大自噬、小自噬及分子伴侣介导的自噬,在发生自噬时,胞浆内出现包裹细胞器的双层膜结构,形成自噬空泡,继而溶酶体膜与其结合,自噬溶酶体出现,溶酶体内的水解酶水解细胞器,释放营养物质供细胞再次利用^[13]。焦亡具有凋亡和坏死的特点,形态学和坏死类似,外界刺激后细胞膜破裂,细胞内分子物质释放到细胞外,引起局部的炎症反应,并遗留许多细胞核DNA片段,过程包括核碎裂、核溶解、细胞肿胀与破裂、胞质外泄、焦亡小体(pyroptosome)出现等^[4]。

3 铁死亡的调节

铁死亡的生化过程涉及复杂的多基因调控与信号途径的调节。对于肿瘤细胞,需要铁死亡的正调节,促进肿瘤细胞的铁死亡;对于正常细胞,可减少细胞内的铁离子和脂质ROS的累积,需要铁死亡的负调节。通过目前的大量研究,发现了细胞内存在许多调节铁死亡的途径及相关调节剂,这也为泌尿系肿瘤的治疗提供了研究方向。

3.1 铁死亡负调节

甲基戊酸途径(mevalonate pathway,MVA)是硒蛋白合成的途径之一,含硒代半胱氨酸的硒蛋白组成了GPx4的活性中心,硒代半胱氨酸的tRNA能将硒代半胱氨酸精确地插入GPx4中,他汀类药物可以抑制MVA过程,导致硒代半胱氨酸的tRNA功能丧失和GPx4失活^[14],因此,MVA过程可以激活GPx4,抑制细胞发生铁死亡。最近研究发现,硫转移途径能阻碍erastin诱导的铁死亡,但不能阻碍RSL3诱导的铁死亡^[15]。热休克蛋白(HSPs)具有稳定异常折叠的蛋白质功能,热激因子(HSFs)作为转入因子参与HSPs的合成,研究表明,HSF1-HSPB1

通过复杂的途径可以抑制细胞内铁和 ROS 的增加,在多种肿瘤内起到负调节细胞的铁死亡^[16]。另外一项研究表明 MUC1-C/XCT 途径在乳腺癌中发挥负调节作用,阻碍 erastin 诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[17]。

3.2 铁死亡正调节

Ma 等^[18]研究铁代谢的机制中发现西拉美新(siramesine)或西拉美新(siramesine)联合拉帕替尼(lapatinib)可以控制转铁蛋白(transfer-rin)的表达,在乳腺癌细胞中,通过控制 transfer-rin 的表达来提高肿瘤细胞内 FeCl₃ 的浓度,最后导致肿瘤细胞的铁死亡。Lorincz 等^[19]研究 1,2-二氧戊环化合物(FI-NO₂)时,发现在 150℃下 FI-NO₂ 具有诱导肿瘤细胞发生铁死亡的作用。这些铁死亡的正调节剂的发现将在治疗肿瘤方面具有重大意义,其中的复杂过程和未发现的正调节剂诱导剂需通过更多的研究去探索。

4 铁死亡与泌尿系肿瘤

自从铁死亡发现以来,铁死亡与肿瘤关系的研究不断深入,希望能发现治疗肿瘤及肿瘤耐药新的方式。通过大量实验研究,铁死亡可以抑制肿瘤细胞的生长,并进一步引起肿瘤细胞死亡^[20]。在泌尿系肿瘤方面,相关研究报道,铁死亡也参与了泌尿系肿瘤细胞的死亡,这些发现提供了治疗泌尿系肿瘤的新思想。虽然铁死亡与泌尿系肿瘤的研究正处于起步阶段,铁死亡参与泌尿系肿瘤发生发展、治疗及预后等方面的机制未能完全阐述,但是目前在其它肿瘤方面已经出现铁死亡诱导剂,比如索拉非尼在肝癌、胰腺癌、肾癌中均可导致肿瘤细胞发生铁死亡^[21]。因此,通过不断地对铁死亡与泌尿系肿瘤之间关系的研究,在不久的将来,铁死亡可能有望成为泌尿系肿瘤精准治疗的新策略。

4.1 铁死亡与肾肿瘤

目前肾肿瘤有多种治疗方式,早期以手术为主,晚期以靶向药物为主,其中靶向药物治疗的病理机制中,细胞死亡是关键过程,研究发现铁死亡参与了肾肿瘤的靶向治疗中,认为铁死亡的机制可联合靶向治疗机制为肾肿瘤的新型治疗提供思路^[22]。Miess 等^[23]使用营养耗竭研究了肾肿瘤中的代谢依赖性,发现肾肿瘤细胞对谷氨酰胺或胱氨酸的消耗高度敏感,此外,依赖谷胱甘肽去除细胞氢过氧化物的谷胱

甘肽生物合成途径的酶或者谷胱甘肽过氧化物酶的沉默,降低了肾肿瘤细胞的活力,当抑制谷胱甘肽的合成时,触发了铁死亡,与脂质过氧化作用增强有关。Kerins 等^[24]认为肾肿瘤细胞中的富马酸盐水合酶失活是诱发铁死亡的人工合成杀伤力,其归因于功能失调的 GPX4,GPX4 的 C93 易被富马酸在富马酸盐水合酶失活条件下积累的翻译后修饰,而 C93 的修饰抑制了 GPX4 的活性,故在富马酸盐水合酶失活的肾肿瘤中诱发铁死亡,有望成为肿瘤治疗的有效疗法。Zou 等^[25]认为肾脏透明细胞癌以脂质和糖原的异常积累为特征,并且对多种抗癌疗法均具有耐药性,通过抑制小分子谷胱甘肽过氧化物酶,确定了缺氧诱导因子途径是独特的代谢状态的驱动因素,缺氧诱导因子 2 α 通过激活缺氧诱导的表达来选择性富集多不饱和脂质(脂质过氧化的限速底物),提出了将 GPX4 定位为肾脏透明细胞癌的治疗上。Yang 等^[10]研究发现谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)表达过低可导致肿瘤细胞发生铁死亡,其中肾肿瘤细胞相对其它肿瘤在 erastin 诱导下更容易发生 GPX4 的活性下降,因此,铁死亡在肾肿瘤细胞中的发现至关重要,为治疗肾肿瘤的方法提供了新的策略。Garg 等^[26]研究了不同细胞死亡途径及其调节剂在治疗肾肿瘤方面的作用,其中包括铁死亡,研究认为细胞的存活与死亡对于维持生物体的发育和成长十分重要,由于不同的人群肾肿瘤的复杂性,提出了经典的凋亡途径的不足和铁死亡作为凋亡的新途径的光明前景,认为铁死亡有望成为肾肿瘤可能治愈的治疗方案。

4.2 铁死亡与前列腺肿瘤

Sun 等^[16]研究热休克蛋白 β -1(HSPB1)与前列腺肿瘤细胞铁死亡的关系,发现了 HSPB1 的过度表达抑制了 erastin 诱导的前列腺肿瘤细胞的铁死亡,原因可能是 HSPB1 磷酸化导致了由铁依赖的细胞内 ROS 物质减少,从而避免了铁死亡的发生,另外研究发现,前列腺肿瘤细胞内铁增加,可以增加肿瘤细胞的增殖,当加入铁螯合剂(Deferiprone, DFP)后,可以抑制肿瘤细胞的生长。Jiang 等^[27]研究发现,前列腺癌中,ZNF217 的表达明显增加,进一步研究发现,ZNF217 能导致细胞中转铁蛋白(Ferroportin, FPN)的含量降低,结果是细胞内铁含量增加,增加了前列腺肿瘤细胞的生长。Koutcher 等^[28]研究了细

胞内 DFP 不同浓度对前列腺癌细胞系的影响,研究发现随着 DFP 的浓度增加,肿瘤细胞内的代谢及生长被抑制。Zhou 等^[29]研究认为可溶性鸟苷基环化酶 $\alpha 1$ (sGC $\alpha 1$) 在促进前列腺癌细胞的存活和生长方面很重要,设计针对 sGC $\alpha 1$ 的 B-8R 肽以阻断其癌变功能,B-8R 肽杀死了表达 sGC $\alpha 1$ 的雄激素依赖性和非雄激素依赖性前列腺癌细胞,B-8R 肽在前列腺癌细胞中诱导了较高水平的活性氧(ROS),同时诱导了 p53 和磷酸化 p38 的升高水平,从而诱导前列腺癌细胞的铁死亡。杨艳荣等^[30]研究 erastin 铁死亡抑制剂是否对去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)细胞具有抑制作用,作为铁死亡诱导剂,erastin 作用已明确,同时 erastin 在诱导铁死亡机制中是通过细胞发生脂质过氧化途径,当前列腺癌细胞发生脂质过氧化后,肿瘤细胞中雄激素受体 (Androgen Receptor,AR) 的蛋白水平下降,提出了 erastin 是否也同样会影响 AR 的活化,通过一系列的实验发现 erastin 可以靶向 AR,抑制 CRPC 细胞的存活,当与多西紫杉醇联用时,具有显著的增敏作用,可用于 CRPC 的治疗。通过以上的研究发现,肿瘤细胞内的铁含量增加,并不一定导致细胞的铁死亡,可能细胞内并没有产生铁依赖的 ROS 物质。根据目前的研究,细胞的铁死亡依赖细胞内铁含量的增加,另外,细胞内铁含量降低,同样也可以抑制肿瘤细胞的生长,因此,控制细胞内铁的有效含量,可能达到治疗肿瘤的目的。

4.3 铁死亡与膀胱肿瘤

膀胱肿瘤的增殖和死亡与铁死亡同样存在复杂的分子生物联系。Martin-Sanchez 等^[22]分析在 1993 年科学家研究细胞内铁离子浓度与膀胱肿瘤的增殖关系,发现当转铁蛋白与铁结合后,肿瘤细胞内的游离铁离子浓度下降,有利于膀胱癌细胞增殖,当用金属镓(Ga)作用于转铁蛋白后,干扰了铁与转铁蛋白结合,细胞内游离铁增加,抑制膀胱肿瘤细胞的增殖,虽然没有继续研究细胞内游离铁增加是否导致肿瘤细胞发生铁死亡,但为后面的研究提供了新思路。Mazdak 等^[31]研究微量元素在膀胱肿瘤中的作用,在 51 例膀胱肿瘤患者和 58 名健康志愿者的血清中测定铁浓度,研究发现膀胱肿瘤患者血清铁水平明显低于对照组,提示血清铁水平降低可能是膀胱肿瘤发生的重要原因。血清铁下降后是否会影响

肿瘤细胞内的游离铁离子下降及抑制细胞发生铁死亡的机制仍需要更多的研究证实。Tang 等^[32]研究提出了铁蛋白吞噬现象,具体涉及了铁蛋白释放细胞内游离铁,从而细胞内游离铁的含量增加,可能起着抑制膀胱肿瘤的作用,认为激活或者抑制铁死亡可以在膀胱肿瘤的治疗上取得理想的治疗效果。Jasim 等^[33]最新研究报告了新型靶向肿瘤的共轭聚合物纳米粒子(CPNPs)携带铁的化学动力学治疗(CDT),肿瘤细胞的杀伤作用是通过铁死亡来进行的,铁死亡是一种活性氧(ROS)机制,与光动力疗法一样,但它不依赖于光的外部激活,具体过程为携带铁的 CPNP 通过内皮素 3 表面部分(EDN3-CPNP)靶向内皮素 B 受体(EDNBR),结果表明,针对过表达 EDNBR 的肿瘤细胞具有精准的靶向性,特别是针对膀胱肿瘤细胞,在这些情况下,发现在较高剂量下有效杀死细胞的比例超过 80%,相反,没有被 EDN3-CPNP 靶向的肿瘤细胞几乎没有反应,这也为肿瘤治疗提供了新的治疗途径。

5 小 结

泌尿系肿瘤早期可通过手术治疗,晚期肿瘤已失去手术机会,大部分患者选择化疗。多数化疗药物的机理是破坏肿瘤细胞,最后导致肿瘤细胞发生凋亡。然而,随着化疗药物使用时间延长,部分肿瘤细胞对化疗药物产生耐药,形成了肿瘤耐药,导致了化疗药物失去疗效,不能有效控制肿瘤的进展。近年来,研究者不断寻找肿瘤细胞凋亡的新途径。铁死亡的出现具有重大意义,在肿瘤治疗和耐药方面提供了新思路。研究者可以研发针对某种肿瘤的铁死亡诱导剂,成为发现治疗肿瘤新药的另一个途径。虽然目前对铁死亡的研究不断深入,但是铁死亡的机制及调控信号复杂,涉及许多生化反应,比如,铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢是如何调控铁死亡发生的过程,因此,需要通过大量研究探索铁死亡调控信号通路的分子机制,同时也对研发治疗肿瘤新药具有重要意义。

参考文献:

- [1] Xia X,Fan X,Zhao M,et al. The relationship between ferroptosis and tumors:a novel landscape for therapeutic ap-

- proach[J]. *Curr Gene Ther*, 2019, 19(2): 117-124.
- [2] Li YQ, Yang M, Li XT. Biochemical processes of ferroptosis and its roles in tumors[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 34 (8): 838-843. [李瑶琪, 杨敏, 李晓天. 铁死亡的生化过程及对肿瘤的影响[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(8): 838-843.]
- [3] Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4): 648-657.
- [4] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [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] Guo YQ, Chen G. Research on regulatory mechanism of ferroptosis and progress in tumorigenesis and therapy[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2019, 50 (02): 88-93. [郭仪青, 陈广. 铁死亡调控机制与肿瘤发生与治疗的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2019, 50(02): 88-93.]
- [7] Sun J, Dai ZH, Shen YK, et al. Molecular regulatory mechanism and clinical application strategy of cell ferroptosis[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2019, 32(18): 2883-2885. [孙杰, 戴振航, 沈义凯, 等. 细胞铁死亡的分子调控机制及临床应用策略 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(18): 2883-2885.]
- [8] Su Z, Wang YF, Shan YD, et al. The related mechanism of ferroptosis and its research progress in clinical diseases[J]. *Jilin Medical Journal*, 2019, 40(10): 2382-2384. [苏展, 王蕴凤, 单奕迪, 等. 铁死亡的相关机制及其在临床疾病中的研究进展[J]. *吉林医学*, 2019, 40(10): 2382-2384.]
- [9] Zhou WB, Kong CF, Qin GW, et al. Research progress on mechanism of ferroptosis[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2018, 45(1): 16-22. [周文博, 孔晨飞, 秦高伟, 等. 铁死亡发生机制的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(1): 16-22.]
- [10] Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.
- [11] Li BW, Wang ZW. Ferroptosis is a new form of regulatory cell death [J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2019, 39(2): 247-251. [李博文, 王志维. 铁死亡是一种新的调节性细胞死亡形式[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(2): 247-251.]
- [12] Biktasova A, Hajek M, Sewell A, et al. Demethylation therapy as a targeted treatment for human papillomavirus-associated head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23): 7276-7287.
- [13] Jing X, Yang F, Shao C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157.
- [14] Schwenzer H, Jühling F, Chu A, et al. Oxidative stress triggers selective tRNA retrograde transport in human cells during the integrated stress response [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(12): 3416-3428.e5.
- [15] Hayano M, Yang WS, Corn CK, et al. Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(2): 270-278.
- [16] 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.
- [17] Hasegawa M, Takahashi H, Rajabi H, et al. Functional interactions of the cystine/glutamate antiporter, CD44v and MUC1-C oncoprotein in triple-negative breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11756-11769.
- [18] Ma S, Henson ES, Chen Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2307.
- [19] Lörincz T, Jemnitz K, Kardon T, et al. Ferroptosis is involved in acetaminophen induced cell death [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(4): 1115-1121.
- [20] Torii S, Shintoku R, Kubota C, et al. An essential role for functional lysosomes in ferroptosis of cancer cells [J]. *Biochem J*, 2016, 473(6): 769-777.
- [21] Ma ZH, Lian M, SU Cl, et al. Research progress of ferroptosis-death and cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34 (11): 1247-1251. [马志红, 廉猛, 苏才丽, 等. 铁死亡与肿瘤的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(11): 1247-1251.]
- [22] Martin-Sanchez D, Fontecha-Barriuso M, Sanchez-Niño MD, et al. Cell death-based approaches in treatment of the urinary tract-associated diseases: a fight for survival in the killing fields[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 118.
- [23] Miess H, Dankworth B, Gouw AM, et al. The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(40): 5435-5450.
- [24] Kerins MJ, Milligan J, Wohlschlegel JA, et al. Fumarate hydratase inactivation in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer is synthetic lethal with ferroptosis induction[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2757-2766.
- [25] Zou Y, Palte MJ, Deik AA, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1617.
- [26] Garg JP, Vucic D. Targeting cell death pathways for therapeutic intervention in kidney diseases[J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(3): 153-161.
- [27] Jiang X, Zhang C, Qi S, et al. Elevated expression of ZNF217 promotes prostate cancer growth by restraining ferroptosis-induced iron egress [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (51): 84893-84906.
- [28] Simões RV, Veeraperumal S, Serganova IS, et al. Inhibition of prostate cancer proliferation by Deferiprone [J]. *NMR Biomed*, 2017, 30(6): e3712.
- [29] Zhou J, Gao S, Hsieh CL, et al. Peptide B targets soluble guanylyl cyclase $\alpha 1$ and kills prostate cancer cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0184088.
- [30] Yang YR. Erastin downregulates androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer[D]. Jilin: Jilin University, 2019. [杨艳荣. Erastin 通过下调 AR 表达治疗去势抵抗性前列腺癌的实验研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2019.]
- [31] Mazdak H, Yazdekhashti F, Movahedian A, et al. The comparative study of serum iron, copper, and zinc levels between bladder cancer patients and a control group [J]. *Int Urol Nephrol*, 2010, 42(1): 89-93.
- [32] Tang M, Chen Z, Wu D, et al. Ferritinophagy/ferroptosis: iron-related newcomers in human diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9179-9190.
- [33] Jasim KA, Gesquiere AJ. Ultrastable and biofunctionalizable conjugated polymer nanoparticles with encapsulated iron for ferroptosis assisted chemodynamic therapy[J]. *Mol Pharm*, 2019. [Epub ahead of print]