

· 综述 ·

RSL3 诱导铁死亡治疗结直肠癌的研究进展

卫奕凡¹, 叶超², 张少华¹, 蒋英杰^{2Δ}

1 海军军医大学第一附属医院肛肠外科 上海 200433

2 海军军医大学第一附属医院病理科 上海 200433

Δ通信作者, E-mail: jyj_blk059032@foxmail.com

[摘要] 结直肠癌的致死率在全球癌症中位居第二位, 且患者群体呈现年轻化趋势。除手术治疗外, 结直肠癌的临床治疗以化疗、免疫治疗和靶向治疗为主。近年来, 铁死亡作为一种铁依赖性脂质过氧化驱动的调控性细胞死亡方式, 其在结直肠癌发展和治疗中的关键作用被逐渐揭示, 成为了极具潜力的治疗靶点。RSL3作为一种谷胱甘肽过氧化物酶4抑制剂, 可以有效触发铁死亡机制, 展现出了良好的肿瘤抑制效果。本文系统梳理了RSL3诱导的铁死亡在结直肠癌治疗中的研究进展, 分析其诱导铁死亡的分子机制、与其他治疗方式的协同作用, 以及其与肿瘤微环境的关系, 探讨铁死亡治疗的挑战与未来研究方向。

[关键词] 结直肠癌; 铁死亡; RSL3; 谷胱甘肽过氧化物酶4

Research progress of RSL3-induced ferroptosis in the treatment of colorectal cancer

Wei Yifan¹, Ye Chao², Zhang Shaohua¹, Jiang Yingjie^{2Δ}

1 Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

2 Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

ΔCorresponding author; E-mail: jyj_blk059032@foxmail.com

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) ranks as the second leading cause of cancer-related mortality worldwide, with an increasing incidence among younger populations. Beyond surgical intervention, clinical management of CRC primarily involves chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy. In recent years, ferroptosis—a form of regulated cell death driven by iron-dependent lipid peroxidation—has emerged as a promising therapeutic target, with its critical role in CRC development and treatment gradually being uncovered. RSL3, an inhibitor of glutathione peroxidase 4, effectively triggers ferroptosis and demonstrates significant antitumor effects. This article reviews recent advances in RSL3-induced ferroptosis for CRC treatment, analyzing its molecular mechanisms, synergistic effects with other therapies, and relationship with the tumor microenvironment, while discussing challenges and future research directions.

[Keywords] colorectal cancer, ferroptosis, RSL3, glutathione peroxidase 4

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大常见癌症, 每年新发病例约190万, 且死亡率位居前列^[1]。近年来, CRC患者呈年轻化趋势, 与饮食结构改变、炎症性肠病增加及微生物群失衡等相关^[2-4]。尽管手术联合放化疗和免疫治疗改善了部分CRC患者的生存情况, 但对于晚期和耐药性的CRC患者, 目前仍缺乏有效的治疗手段。

铁死亡 (ferroptosis) 是一种依赖铁离子及脂质过氧化的程序性细胞死亡途径, 具有与凋亡、坏死、自噬等不同的分子特征^[5]。其核心过程是多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 被氧化形成脂质过氧化物, 并在抗氧化系统失衡时导致细胞死

亡。近年来, 铁死亡在肿瘤生物学特别是耐药性癌症调控中受到关注。在CRC中, 铁死亡不仅与肿瘤的发生和发展密切相关, 还被证明是调控肿瘤细胞对治疗敏感性的关键因素^[6-7]。与传统的细胞凋亡相比, 铁死亡通过其特定的分子途径诱导细胞死亡, 能够克服某些肿瘤细胞对凋亡的抵抗, 为难治性肿瘤提供了潜在的治疗策略^[5]。

谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase-4, GPX4) 抑制剂 (1S, 3R)-RSL3 (RSL3) 是一种强效的铁死亡诱导剂, 能够特异性抑制GPX4的活性, 诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[8-10]。目前, RSL3在CRC治疗中的探索取得了显著性进展, 如双特异性抗体药物偶

联物 (bispecific antibody drug conjugates, BsADC) 通过同时靶向肝肠钙粘蛋白 (liver-intestine cadherin, CDH17) /鸟苷酸环化酶C (guanylate cyclase C, GC-C) 受体, 高效递送 RSL3 至肿瘤细胞, 在 SW1463 移植瘤模型中, 它使肿瘤体积缩小了 82%, 且无肝毒性, 显著提升了靶向性^[11]; 西妥昔单抗可激活 p38 MAPK 抑制核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) /血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 抗氧化轴, 增强 RSL3 对 KRAS 突变的 CRC 细胞的敏感性, 二者联合使用可使脂质过氧化物和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的积累量增加 4.2 倍, 显著抑制了耐药性肿瘤的生长^[8]。然而, 目前 RSL3 诱导铁死亡治疗 CRC 仍面临着诸多挑战。例如, 药物特异性不足, 对正常组织产生毒性风险; 肿瘤微环境中抗铁死亡机制【如 Nrf2-溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 轴】的抵抗^[7,9]; 微生物代谢物 (如吡啶-3-乙酸) 对铁死亡的抑制作用^[10]。本文通过系统梳理 RSL3 诱导的铁死亡在结直肠癌治疗中的研究进展, 分析其诱导铁死亡的分子机制、与其他治疗方式的协同作用, 以及其与肿瘤微环境的关系, 探讨铁死亡治疗的挑战与未来研究方向, 以期为开发基于铁死亡的 RSL3 治疗提供理论依据。

1 RSL3 诱导铁死亡的分子机制

1.1 GPX4 抑制与脂质过氧化

铁死亡的特征为细胞膜脂质过氧化物的不可逆积累, 它与传统的细胞凋亡、坏死或自噬不同^[12]。这种氧化性死亡过程是通过多个信号通路来调控的, 包括铁代谢通路【如转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 介导的铁摄取、核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 依赖的铁自噬】、脂质过氧化通路【如长链酰基辅酶 A 合酶家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) /溶血磷脂酰转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 介导的多不饱和脂肪酸磷脂 (phospholipid containing polyunsaturated fatty acid chain, PUFA-PL) 合成、脂氧合酶 (lipoxygenases, LOXs) /细胞色素 P450 氧化还原酶 (ER-residing P450 oxidoreductase, POR) 催化的氧化损伤】、氨基酸代谢通路 (如 SLC7A11 调控的胱氨酸/谷氨酸转运) 等。其中, 铁代谢通过转铁蛋白受体介导的摄取、铁蛋白储存和膜铁转运蛋白外排来调节细胞内铁通量。过量的不稳定铁池 (labile iron

pool, LIP) 通过 Fenton 反应催化 ROS 生成, 启动脂质过氧化级联反应, 引发细胞死亡。脂质代谢则通过 ACSL4 和 LPCAT3 等酶的作用将 PUFAs 转化为磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE), 并在细胞膜中引发过氧化反应, 最终导致细胞膜损伤。

GPX4 作为铁死亡的核心调节因子, 它通过将谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 转化为氧化型谷胱甘肽 (glutathione oxidized, GSSG), 并利用其还原脂质过氧化物, 降低脂质过氧化物对细胞膜的损伤, 从而抑制铁死亡^[13-14]。GSH 是细胞内重要的抗氧化分子, 在铁死亡中起着关键的保护作用, 是 GPX4 发挥功能的关键辅助因子^[15]。氨基酸反转运系统 Xc-对 GSH 的合成有重要意义。Xc-系统将半胱氨酸转运至细胞内合成 GSH, 通过 GPX4 清除脂质过氧化物, 防止铁死亡的发生。当 Xc-系统功能受损或 GPX4 活性被抑制时, 细胞内 GSH 水平下降, 脂质过氧化物无法被有效清除, 在铁离子的催化下发生 Fenton 反应, 导致脂质过氧化物的积累和细胞膜损伤, 最终诱发铁死亡^[16-17]。

RSL3 是一种小分子化合物, 能够直接与 GPX4 的活性位点结合, 从而抑制 GPX4 的酶活性, 阻止其将脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇^[8-9]。GPX4 失活后, 脂质过氧化物不断积累, 突破细胞的抗氧化防御, 最终导致膜脂质损伤。此外, RSL3 还可增强细胞内活性铁与脂质过氧化反应的级联效应, 导致铁依赖性死亡信号放大, 最终引发不可逆的膜损伤和细胞死亡^[6]。

1.2 铁代谢异常与肿瘤细胞的敏感性

CRC 细胞常伴随 LIP 扩大、铁蛋白自噬增强等铁代谢异常, 这会导致细胞内游离铁含量升高, 并通过 Fenton 反应促进 ROS 生成, 从而增强细胞对铁死亡的敏感性^[5,18]。研究显示, KRAS 突变型 CRC 细胞依赖高水平 GPX4 清除脂质过氧化物, 当 GPX4 被抑制时, 这类细胞因铁负荷高而迅速发生不可逆膜氧化损伤^[19-20]。铁死亡的选择性毒性对正常组织的影响小于肿瘤组织。相关体外研究显示, 在等剂量 RSL3 作用下, CRC 细胞的存活率下降约 70%, 而正常结肠上皮细胞的存活率下降不到 30%, 这表明铁代谢差异是 RSL3 具有选择性的重要基础^[6,21]。此外, 铁死亡可触发损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 的释放, 促进 CD8⁺ T 细胞浸润, 增强肿瘤对免疫治疗的敏感性和易感性, 进而增强免疫杀伤作用^[21]。

铁自噬又称铁蛋白自噬, 是一种由 NCOA4 介导的铁蛋白选择性自噬, 也是铁死亡的重要因素。NCOA4 介导的铁自噬可通过降解细胞内的铁蛋白,

释放其中储存的铁，进而提升细胞内的铁水平。近期研究指出，铁蛋白自噬在CRC细胞中的持续激活，放大了RSL3驱动的脂质过氧化级联反应^[22-23]。此外，单细胞转录组数据揭示，转铁蛋白受体1 (transferrin receptor protein 1, TFR1) 高表达的CRC亚群对铁死亡诱导剂极度敏感^[24-25]，为通过分子分型预测RSL3治疗反应提供了可能。因此，深入分析CRC中铁代谢异常现象并揭示其分子机制，有助于筛选对铁死亡敏感的患者，为RSL3的精准靶向治疗提供理论依据。

1.3 氧化应激在铁死亡中的作用

在脂质过氧化积累的过程中，CRC细胞可通过激活抗氧化防御网络对抗铁死亡，其中Nrf2-SLC7A11轴发挥核心作用。Nrf2可上调SLC7A11的表达，增强半胱氨酸摄取和GSH合成，从而间接稳定GPX4活性，阻断脂质过氧化链式反应^[10,26]。RSL3触发的ROS积累可抑制该通路，但在部分CRC细胞中Nrf2过度活跃会削弱RSL3的作用^[26-27]。此外，脂质代谢相关酶ACSL4促进PUFAs进入膜磷脂，可增加细胞对铁死亡敏感性；而硬脂酰辅酶A去饱和酶1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 催化饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFAs)，降低了可被氧化的PUFAs比例，从而增强了细胞对铁死亡的耐受性^[28-29]。Bersuker等^[30]研究表明，CRC细胞可在RSL3处理后，可同时激活铁死亡抑制蛋白1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) /辅酶Q10 (co-enzyme Q10, CoQ10) 抗氧化轴和Nrf2-SLC7A11轴形成“双重防御”，延缓脂质过氧化积累。因此，联合干预ROS清除路径与脂质代谢重塑可能可以更有效地突破耐药屏障，从而提高RSL3在CRC中的杀伤效率和持久性。

2 RSL3与其他治疗方法的协同作用

2.1 RSL3与化疗

化疗药物 (如多柔比星、奥沙利铂) 能够通过诱导DNA损伤和ROS生成，触发细胞应激反应，而RSL3可抑制GPX4活性和GSH代谢，阻断脂质过氧化物的清除，从而放大化疗药物造成的氧化损伤。Zhang等^[31]研究表明，在奥沙利铂耐药的HCT116-OxaR细胞系中，联合RSL3处理可显著上调ACSL4和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的水平，使细胞存活率下降约50%。在KRAS突变型CRC中，RSL3与西妥昔单抗联合应用可显著抑制肿瘤的生长^[9]。RSL3可抑制Nrf2信号通路活化，阻断化疗药物触发的癌细胞

抗氧化防御机制^[32-33]。此外，RSL3通过抑制脂肪细胞外泌体诱导的铁死亡耐受性，增强肿瘤细胞对氟尿嘧啶及伊立替康的敏感性^[31]。同样地，化疗也可增加CRC细胞对铁死亡的敏感性。Qiao等^[34]研究发现，使用顺铂或奥沙利铂处理后，CRC细胞中的SLC7A11表达下调，同时GSH水平也有所降低，从而增强了RSL3诱导的脂质过氧化链式反应。上述结果提示，在化疗方案中引入RSL3，有望提高化疗耐药的CRC患者的治疗效果。

2.2 RSL3与放疗

放疗主要通过诱导DNA双链断裂及ROS大量增加而杀伤肿瘤细胞，但部分CRC细胞可通过SLC7A11介导的半胱氨酸摄取及GSH再生来抵御放疗诱导的脂质过氧化。研究表明，放疗还会抑制SLC7A11及相关抗氧化酶HO-1的表达，导致促炎细胞因子干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 释放，进而增加ACSL4的水平，促进PUFAs并入膜磷脂，从而提高肿瘤细胞铁死亡的敏感性^[35-37]。Niu等^[38]研究提示，铁死亡诱导剂可作为一种新型的放疗增敏策略，适用于放疗效果欠佳或放疗耐受的患者群体。Yan等^[39]研究显示，脂质组成的重塑通过双重机制促进了放疗与RSL3的协同效应：一方面，RSL3通过抑制GPX4-GSH羟化系统削弱肿瘤细胞的抗氧化防御；另一方面，放疗通过增加脂质过氧化底物敏感性，进一步放大铁死亡效应。此外，动物实验结果显示，使用RSL3与放疗联合处理的CRC异种移植模型在治疗三周后，肿瘤体积缩小超过70%，这一效果显著优于单纯放疗组 (抑制率约为30%)，且未观察到明显增加的全身毒性。二者在机制上的互补性为联合治疗提供了理论基础，未来有望为放疗耐药的CRC患者提供更具靶向性的精准治疗策略。

2.3 RSL3与免疫治疗

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 在部分CRC患者中显示出显著疗效，特别是对于微卫星高度不稳定 (microsatellite Instability-high, MSI-H) /错配修复功能缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) 型患者，但在大多数微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) /错配修复功能完整 (proficient mismatch repair, pMMR) 型患者中的疗效有限。铁死亡诱导可释放DAMPs (如HMGB1、ATP)，促进树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 成熟和抗原呈递，激活CD8⁺ T细胞，提高肿瘤免疫原性^[27-28]。铁死亡过程中积累的脂质过氧化产物可促进

I型干扰素 (type I interferons, IFN-I) 信号通路激活, 增强DCs抗原交叉递呈能力, 并驱动外周未成熟DCs分化为有效抗原递呈细胞^[40]。RSL3可上调肿瘤微环境中促炎细胞因子【IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)】的水平, 减少免疫抑制相关分子【如程序性死亡配体1 (programmed cell death 1- ligand 1, PD-L1)】的表达, 从而与程序性死亡受体1 (programmed death 1, PD-1) /PD-L1抗体形成免疫协同效应^[3,41]。此外, RSL3通过诱导铁死亡触发免疫原性细胞死亡, 增加 $\gamma\delta$ T细胞和NK细胞在肿瘤部位的浸润。这些细胞在早期阶段分泌大量IFN- γ , 为后续CD8⁺ T细胞应答奠定“免疫预热”基础^[42]。Chen等^[40]研究显示, 在小鼠CRC同系移植模型中, RSL3与抗PD-1联合使用将肿瘤抑制率从单药治疗的约40%提升至70%以上。该策略通过增强肿瘤免疫原性, 为MSS/pMMR等免疫难治型CRC提供了新的治疗方向。

3 RSL3与肿瘤微环境的关系

RSL3通过抑制GPX4活性诱导CRC细胞铁死亡, 导致脂质过氧化物和ROS累积, 触发DAMPs释放, 促进DCs成熟及抗原呈递, 进而激活CD8⁺ T细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 从而增强抗肿瘤效应^[27-28]。然而, 过度氧化应激在损伤免疫细胞的同时, 可能激活肿瘤微环境中的成纤维细胞、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 等的抗氧化防御, 从而削弱铁死亡效应^[29]。肿瘤微环境中活跃的抗氧化信号通路是限制RSL3诱导铁死亡的重要因素之一。Nrf2-SLC7A11轴激活增强了胱氨酸摄取及GSH代谢, 促进肿瘤细胞对RSL3诱导的铁死亡耐受, 这一效应在富含免疫抑制细胞和成纤维细胞的局部微环境中尤为突出^[10,26]。此外, Nodal-Smad2/3信号可上调SCD1的表达, 促进MUFAs生成, 减少PUFAs氧化, 从而降低脂质过氧化水平^[29]。研究提示, 肿瘤微环境通过抗氧化通路 (如SLC7A11-GSH-GPX4) 的动态协同网络形成适应性防御, 导致单一铁死亡诱导剂耐药^[10,29,43]。因此, 在CRC治疗中, 联合抑制Nrf2-SLC7A11轴与SCD1信号通路, 或同时靶向脂质代谢关键节点 (如ACSL4) 增加PUFAs比例, 可能显著提升RSL3的抗肿瘤效应。未来值得深入探索RSL3与ICI及肿瘤微环境靶向调控策略的三联疗法, 通过协同诱导铁死亡和重塑免疫抑制性微环境, 有助于突破

肿瘤耐药屏障, 为调控肿瘤微环境提供潜在的分子靶点。

4 铁死亡治疗的挑战与未来研究方向

RSL3作为一种铁死亡诱导剂在CRC治疗中展现出了显著的抗癌潜力, 但其对正常组织的脱靶毒性严重限制其临床应用。RSL3同样可抑制正常细胞GPX4的活性, 易引发肝肾等高代谢器官的毒性反应^[5,26]。此外, 药物体内分布不均、稳定性与代谢特性不理想等均限制了其应用。铁死亡的发生受到铁代谢、脂质代谢以及细胞抗氧化防御体系 (包括Nrf2-SLC7A11-GSH-GPX4通路及FSP1/CoQ10轴等) 的多重调控^[23-32]。其中, Nrf2-SLC7A11轴和SCD1通路可独立或协同发挥作用, 通过增强GSH合成或促进MUFAs生成来抑制脂质过氧化, 从而阻断铁死亡; 而ACSL4促进PUFAs进入膜磷脂则会增强细胞对铁死亡诱导的敏感性。这些通路之间存在动态反馈和补偿调节机制, 例如在Nrf2被抑制时, SCD1通路可被上调以部分抵消铁死亡压力。这意味着单一通路抑制常被肿瘤细胞通过代偿机制逃逸, 提示临床策略需结合多靶点联合干预, 才能显著提高铁死亡诱导的抗肿瘤疗效^[44]。因此, 未来可以从以下几个方面提升RSL3作为铁死亡诱导剂在CRC治疗中的临床应用潜力: (1) 开发纳米/抗体偶联等靶向递送系统, 提高肿瘤特异性; (2) 联合多通路抑制剂 (如Nrf2、SCD1抑制剂或ACSL4调节剂) 克服耐药; (3) 结合免疫治疗利用铁死亡诱导的免疫激活; (4) 调节肠道菌群及其代谢产物, 以优化肿瘤微环境中的铁死亡敏感性。

5 小结

RSL3在CRC (尤其是KRAS突变型及耐药病例) 治疗中展现了显著的抗肿瘤活性, 并与化疗、放疗、免疫治疗存在协同效应。然而, 非特异性毒性、肿瘤微环境抗性及药代动力学局限等问题, 限制了其直接进入临床的可行性。结合靶向递送、多靶点抑制及肿瘤微环境调控的综合策略, 有望提升RSL3诱导铁死亡的疗效与安全性。未来需通过系统临床前验证并设计合理的临床试验, 推动其向CRC精准治疗转化。同时, 多学科融合有望加速RSL3从实验室走向临床, 为CRC治疗提供新方案。

利益冲突声明 全体作者均声明不存在与本文相关的利益冲突。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] ENG C, JÁCOME A A, AGARWAL R, et al. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research[J]. *The Lancet oncology*, 2022, 23(3): e116-e128.
- [3] WU Z, FANG Z X, HOU Y Y, et al. Review of ferroptosis in colorectal cancer: friends or foes?[J]. *World journal of gastroenterology*, 2023, 29(3): 469-486.
- [4] LIU M Y, LI H M, WANG X Y, et al. TIGAR drives colorectal cancer ferroptosis resistance through ROS/AMPK/SCD1 pathway[J]. *Free radical biology and medicine*, 2022, 182: 219-231.
- [5] LI S B, HE Y P, CHEN K X, et al. RSL3 drives ferroptosis through NF- κ B pathway activation and GPX4 depletion in glioblastoma[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 2021(1): 2915019.
- [6] SUI X B, ZHANG R N, LIU S P, et al. RSL3 drives ferroptosis through GPX4 inactivation and ROS production in colorectal cancer[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2018, 9: 1371.
- [7] QIAO Y Y, SU M, ZHAO H F, et al. Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/GPX4 expression[J]. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 2024, 43(1): 108.
- [8] YANG J W, MO J J, DAI J J, et al. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer[J]. *Cell death & disease*, 2021, 12(11): 1079.
- [9] WU W L, ZHAO Y Y, QIN B F, et al. Non-canonical role of UCKL1 on ferroptosis defence in colorectal cancer[J]. *EBio-Medicine*, 2023, 93: 104650.
- [10] ZHANG Q M, GOSWAMI S, YILMAZ O. Microbial regulation of ferroptosis in cancer[J]. *Nature cell biology*, 2024, 26(1): 41-42.
- [11] ZHANG Y, DU J, CUI X H, et al. Development of a bispecific CDH17-GUCY2C ADC bearing the ferroptosis inducer RSL3 for the treatment of colorectal cancer[J]. *Cell death discovery*, 2025, 11(1): 347.
- [12] ZENG K X, LI W H, WANG Y, et al. Inhibition of CDK1 overcomes oxaliplatin resistance by regulating ACSL4-mediated ferroptosis in colorectal cancer[J]. *Advanced science*, 2023, 10(25): 2301088.
- [13] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4[J]. *Free radical biology and medicine*, 2020, 152: 175-185.
- [14] CONRAD M, KAGAN V E, BAYIR H, et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species[J]. *Genes & development*, 2018, 32(9-10): 602-619.
- [15] LUO Y S, TIAN G P, FANG X, et al. Ferroptosis and its potential role in glioma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2123.
- [16] LI Y L, YAN J R, ZHAO Q Q, et al. ATF3 promotes ferroptosis in sorafenib-induced cardiotoxicity by suppressing Slc7a11 expression[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2022, 13: 904314.
- [17] RICHARDSON D R, PONKA P. The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells[J]. *Biochimica et biophysica acta (BBA) - Reviews on biomembranes*, 1997, 1331(1): 1-40.
- [18] LIU C, ZHAO Y, WANG J N, et al. FoxO3 reverses 5-fluorouracil resistance in human colorectal cancer cells by inhibiting the Nrf2/TR1 signaling pathway[J]. *Cancer letters*, 2020, 470: 29-42.
- [19] ZHU G M, PEI L J, XIA H W, et al. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. *Molecular cancer*, 2021, 20(1): 143.
- [20] MORAN D M, TRUSK P B, PRY K, et al. KRAS mutation status is associated with enhanced dependency on folate metabolism pathways in non-small cell lung cancer cells[J]. *Molecular cancer therapeutics*, 2014, 13(6): 1611-1624.
- [21] WANG Y H, ZHANG Z Y, SUN W C, et al. Ferroptosis in colorectal cancer: potential mechanisms and effective therapeutic targets[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2022, 153: 113524.
- [22] GAO M H, MONIAN P, PAN Q H, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell research*, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [23] HOU W, XIE Y C, SONG X X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [24] WANG X Y, ZHOU Y J, Ning L J, et al. Knockdown of ANXA10 induces ferroptosis by inhibiting autophagy-mediated TFRC degradation in colorectal cancer[J]. *Cell death and disease*, 2023, 4(19): 588.
- [25] XING P, CHEN J B, HAO H, et al. MTCH2 deficiency promotes E2F4/TFRC-mediated ferroptosis and sensitizes colorectal cancer liver metastasis to sorafenib[J]. *Advanced science*, 2025: e00019.
- [26] CUI Y, ZHANG Z L, ZHOU X, et al. Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression[J]. *Journal of neuroinflammation*, 2021, 18(1): 249.
- [27] LIU T, JIANG L, TAVANA O, et al. The deubiquitylase OTUB1 mediates ferroptosis via stabilization of SLC7A11[J]. *Cancer research*, 2019, 79(8): 1913-1924.
- [28] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nature chemical biology*, 2017, 13(1): 91-98.
- [29] WU T Q, WAN J, QU X, et al. Nodal promotes colorectal cancer survival and metastasis through regulating SCD1-mediated ferroptosis resistance[J]. *Cell death & disease*, 2023, 14(3): 229.
- [30] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [31] ZHANG Q M, DENG T, ZHANG H D, et al. Adipocyte-derived exosomal MTTP suppresses ferroptosis and promotes chemoresistance in colorectal cancer[J]. *Advanced science*, 2022, 9(28): 2203357.
- [32] SHIN D, KIM E H, LEE J, et al. Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and

- neck cancer[J]. *Free radical biology and medicine*, 2018, 129: 454-462.
- [33] FU D Z, WANG C X, YU L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling[J]. *Cellular & molecular biology letters*, 2021, 26(1): 26.
- [34] QIAO Y Y, SU M, ZHAO H F, et al. Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/GPX4 expression[J]. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 2024, 43(1): 108.
- [35] LANG X T, GREEN M D, WANG W M, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11[J]. *Cancer discovery*, 2019, 9(12): 1673-1685.
- [36] LEI G, MAO C, YAN Y L, et al. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies[J]. *Protein & cell*, 2021, 12(11): 836-857.
- [37] KONG P Z, YANG M M, WANG Y, et al. Ferroptosis triggered by STAT1-IRF1-ACSL4 pathway was involved in radiation-induced intestinal injury[J]. *Redox biology*, 2023, 66: 102857.
- [38] NIU B Y, LIAO K X, ZHOU Y X, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121110.
- [39] YAN H, TALTY R, ALADELOKUN O, et al. Ferroptosis in colorectal cancer: a future target?[J]. *British journal of cancer*, 2023, 128(8): 1439-1451.
- [40] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: The role of ferroptosis in cancer[J]. *Nature reviews clinical oncology*, 2021, 18(5): 280-296.
- [41] ZHAO L, ZHOU X X, XIE F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy[J]. *Cancer communications*, 2022, 42(2): 88-116.
- [42] HOEKSTRA M E, SLAGTER M, URBANUS J, et al. Distinct spatiotemporal dynamics of CD8⁺ T cell-derived cytokines in the tumor microenvironment[J]. *Cancer cell*, 2024, 42(1): 157-167. e9.
- [43] RU Q, LI Y S, CHEN L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2024, 9(1): 271.
- [44] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.

[收稿日期: 2025-03-12]

(责任编辑: 朱慧芳)