

朱大诚,刘燕,魏佳旭. 铁死亡介导急性白血病的机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(4): 150–158.

Zhu DC, Liu Y, Wei JX. Research progress on the mechanism of acute leukemia mediated by ferroptosis [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(4): 150–158.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.04.015

铁死亡介导急性白血病的机制研究进展

朱大诚*, 刘 燕, 魏佳旭

(江西中医药大学, 南昌 330004)

【摘要】 铁死亡主要与铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢等三大途径密切相关,这些途径有助于活性氧的产生,使线粒体损伤,致使细胞死亡。近年来,铁死亡在肿瘤发展过程中被认为是一种关键的调控机制,在急性白血病中也不例外。该综述综合分析发现药物通过调控铁死亡三大代谢途径的关键蛋白或因于干预脂质过氧化物的产生来抑制急性白血病发生发展,阐述了铁死亡在急性白血病临床试验中的应用,指出了目前研究存在的不足以及提出了今后该领域的研究方向,为未来针对白血病的治疗提供新的思路。

【关键词】 铁死亡;急性白血病;活性氧;脂质过氧化物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 04-0150-09

Research progress on the mechanism of acute leukemia mediated by ferroptosis

ZHU Dacheng*, LIU Yan, WEI Jiaxu

(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

【Abstract】 Ferroptosis is closely related to iron metabolism, lipid metabolism, and amino acid metabolism, which contribute to the production of reactive oxygen species, mitochondrial damage, and cell death. Ferroptosis has recently been recognized as a key regulatory mechanism during tumor development, including in acute leukemia. This review considers the inhibitory effects of drugs on the occurrence and development of acute leukemia, by regulating key proteins or factors involved in the above three metabolic pathways of ferroptosis and by interfering with the production of lipid peroxides. We also point out the deficiencies in current research and describe the role of ferroptosis in acute leukemia. The application of these findings in clinical trials will provide new ideas for future research and the treatment of leukemia.

【Keywords】 ferroptosis; acute leukemia; ROS; LPO

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性白血病 (acute leukemia, AL) 是一类高度恶性的造血系统疾病,源于造血干细胞失去正常增殖、分化的能力,白血病细胞在体内大量增

殖,使得免疫系统功能受损^[1]。虽然许多研究对急性白血病的发病机制进行了探索,但关于其具体机制至今尚不完全清楚,随着研究逐渐深入,

[基金项目] 江西中医药大学中西医结合一级学科 (江西省双一流学科) (zxylxk20220103)。

[作者简介] 朱大诚 (1964—),男,教授,博士生导师,研究方向:中医药抗肿瘤。E-mail:459067657@qq.com

越来越多的细胞死亡途径如凋亡、自噬等在白血病的发生发展中起作用,铁死亡(ferroptosis)为其中之一。

铁死亡已成为肿瘤研究的热门靶点,其关键机制之一是调控铁死亡相关的关键蛋白表达来抑制实体肿瘤的发生发展^[2]。铁死亡在血液系统肿瘤中的研究较多^[3-4],近年来发现铁过载会诱导急性白血病细胞的铁死亡,并参与 AL 的发生。在多种 AL 动物模型中,铁死亡诱导剂通过调控铁死亡相关通路中的调控因子及蛋白的表达来抑制肿瘤细胞增殖,改善患者治疗和预后效果,这提示铁死亡可能成为治疗急性白血病的新靶点^[5]。虽然当前的研究已经初步探索了铁死亡在 AL 中如何抑制其发生发展的机制,但尚未系统阐明。因此,深入探究铁死亡在 AL 中的具体机制,对于揭示其发生发展的机理具有重要的理论和临床意义。本综述旨在通过总结铁死亡发生的机制,综合分析已有文献和实验数据,阐述铁死亡在 AL 中的具体机理,为后续对 AL 理论与临床研究提供新的思路。

1 铁死亡机制

铁死亡一词是 DIXON 等^[6]在 2012 年最先提出的,作为一种新型的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式^[7],与自噬、凋亡、焦亡、坏死等细胞死亡形式有着显著的区别,在形态学呈现出自身的特征:线粒体形态变小、膜密度增加、外膜破损、嵴减少甚至消失^[8]。其发生主要与胞质内活性氧(reactive oxygen species, ROS)或脂质过氧化物(lipid peroxides, LPO)产生过多、堆积以及铁代谢的异常有关^[9],使得细胞膜发生破损。研究表明,在哺乳类动物中,细胞铁死亡主要通过铁代谢、脂质代谢和氨基酸代谢等途径中氧化还原平衡的调节^[10](图 1)。

1.1 铁代谢

铁代谢紊乱是铁死亡发生的重要因素。细胞对铁死亡的敏感性主要依赖于铁离子的转运、储存与利用。体内循环中铁以 Fe^{3+} 的形式通过食物摄入, Fe^{3+} 经十二指肠黏膜上皮细胞内十二指肠细胞色素 b (duodenal cytochrome b, Dcytb) 还原

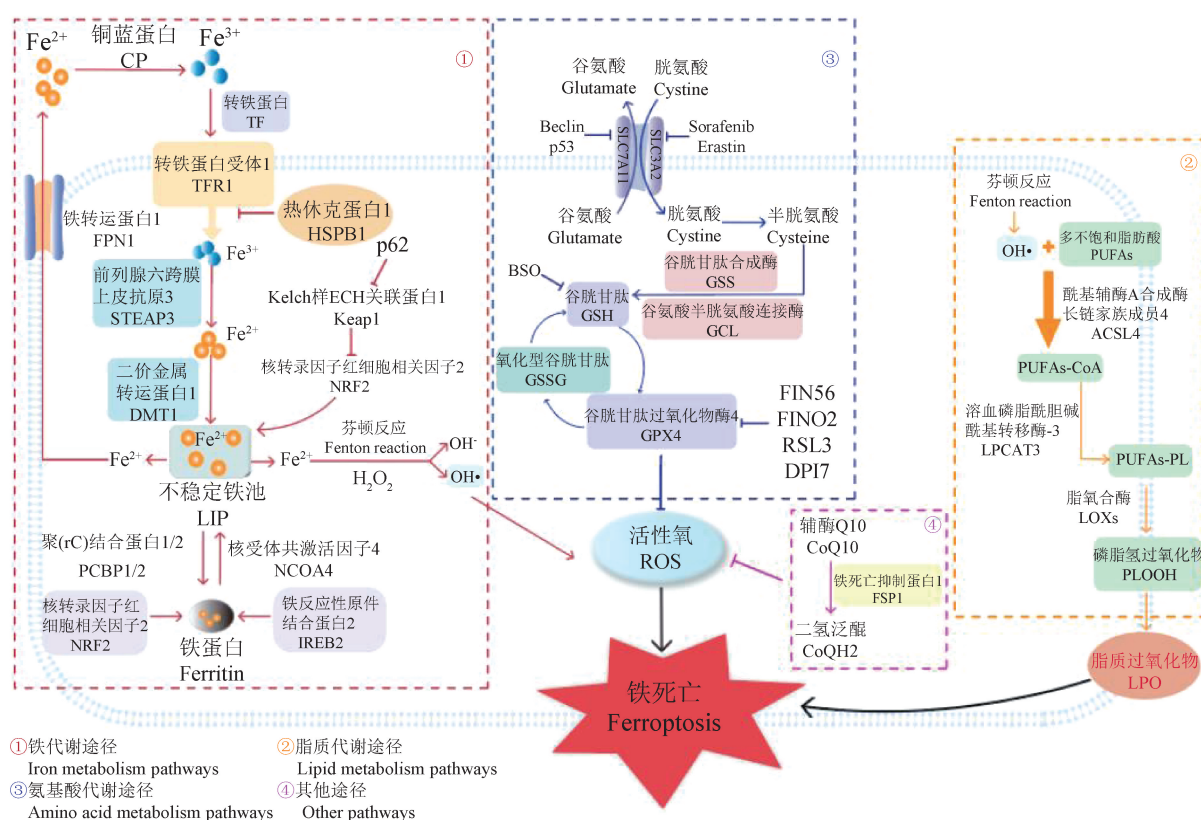


图 1 铁死亡的发生机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the mechanism of ferroptosis

为 Fe^{2+} ^[11], Fe^{2+} 经铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 进入循环系统, 通过铁氧化酶铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) 氧化成 Fe^{3+} ^[12], 在转铁蛋白 (transferrin, TF) 与转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor protein 1, TFR1) 作用下输送至全身^[13], 随后被膜泡表面的氧化还原酶前列腺六跨膜上皮抗原 3 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3) 还原为 Fe^{2+} ^[14]。一部分 Fe^{2+} 经二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 转运到不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 内; 另一部分 Fe^{2+} 则进入线粒体, 参与铁硫簇化和血红素的合成。

1.2 脂质代谢

细胞发生铁死亡与脂质代谢也密切相关。细胞膜基本构架是磷脂 (phospholipid, PL) 双分子层, 磷脂中含有多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 和单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFAs)。芬顿反应中生成的羟基自由基引起细胞膜上 PUFAs 的非酶自由基链氧化反应。在酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 与溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶-3 (lyso-phosphatidylcholine acyltransferase-3, LPCAT3) 的作用下合成含磷脂的多不饱和脂肪酸链 (PUFAs-PL), 随后在脂氧合酶 (lipoxygenase, LOXs) 的作用下生成磷脂氢过氧化物 (phospholipid hydroperoxides, PLOOH), 在膜内反应催生 LPO, 破坏细胞膜引发铁死亡^[15-16]。

1.3 氨基酸代谢

在 GPXs 家族中, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 对铁死亡的调节起着至关重要的作用^[17]。GSH 是维持 GPX4 活性的还原底物, 是生成 GPX4 的一个必要辅助因子^[18], 作为这条通路的上游调控靶基因, 可将 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽 (glutathione disulfide, GSSG), 使得 GPX4 的表达增加。GPX4 作为谷胱甘肽过氧化物酶家族成员之一^[19], 属于氧化还原酶^[20], 促进 GPX4 的表达可拮抗氧化应激并减少细胞自由基的表达, 起到抗氧化防御作用, 抑制铁死亡发生。因此, GSH 和 GPX4 都是氨基酸代谢中的关键调控点。

1.4 其他

抗氧化防御中, 除了氨基酸代谢途径外, 还可通过铁抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 来调节。FSP1 具备高效的泛醌氧化还原反应能力, 可将辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 还原为二氢泛醌 (coenzyme QH2, CoQH2), CoQH2 作为一种抗氧化剂, 直接还原脂质自由基以终止脂质过氧化, 有效抑制脂质过氧化物的生成, 通过激活 GPX4 非依赖性轴, 在抑制细胞铁死亡发生中发挥着重要作用^[21]。

2 铁死亡介导 AL 的机制

2.1 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)

AML 作为血液恶性肿瘤, 会破坏正常的造血过程并促进骨髓内造血细胞过度增殖与分化, 是成人中最常见的 AL^[22]。AML 发生发展机制与铁死亡代谢途径有关。

2.1.1 铁代谢与 AML

许多生物功能活动依赖于铁^[23], 但铁平衡状态的失调与多种疾病的发生发展有关, 如铁死亡的发生, 很大程度上是因为铁离子浓度升高, 产生 ROS 使得细胞引起氧化应激和细胞膜的损伤^[24-27]。

近年来, 越来越多的研究人员从铁死亡途径来研究 AML 的发生机制。DU 等^[28]发现, 双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA) 能抑制 AML 细胞的活性。从机制上讲, DHA 通过调节 AMPK/mTOR/70 kDa 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70s6k) 信号转导通路来诱导细胞自噬^[29], 进而加速铁蛋白的降解, 并增加 LIP 不稳定性并进一步促进 ROS 在细胞内的累积并最终导致铁死亡。核转录因子红细胞相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 在铁代谢中起重要作用。在正常情况下, NRF2 会被 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 复合体泛素化修饰并在细胞质中降解, 使 NRF2 保持稳定的状态^[30] (图 1)。YU 等^[31]研究发现, NRF2 表达下调会抑制铁储存蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 和溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 的表达, 从而促进 LIP 不稳定性 and 脂质过氧化, 减少

AML 中 MV411、MOLM13、HL60、THP1 和 NB4 等细胞的增殖(图 1)。抑制 NRF2 时,可降低 AML 的耐药性,这说明 NRF2 对 AML 的发生发展起着重要调控作用。

游离 Fe^{2+} 过量会引起氧化应激^[32],而由重链 FTH1 和轻链(ferritin light chain, FTL)组成的铁储存蛋白能够维持铁平衡以阻止这一情况发生。除了铁储存蛋白之外,还有其他分子也参与到铁代谢过程中。高迁移率族蛋白盒 1(high-mobility group protein box 1, HMGB1)属于损伤相关分子模式家族,与细胞的死亡、损伤或炎症状态密切相关,可由死亡或受伤的细胞释放^[33]。HMGB1 在细胞外铁死亡激动剂 RSL3 和 erastin 诱导的铁死亡过程中会触发炎症和免疫反应^[34],YE 等^[35]通过研究证明 HMGB1 的表达与 erastin 诱导 HL-60 铁死亡的结果呈正相关,HMGB1 的敲低通过 RAS-JNK/p38 途径来降低 HL-60 细胞中的 TFR1 水平表达,从而抑制铁死亡。

2.1.2 脂代谢与 AML

脂代谢过程中产生的脂质过氧化物是检测铁死亡的金指标。多不饱和脂肪酸的可用性和空间定位决定了脂质氧化的程度,直接诱导铁死亡发生^[36]。PUFAs 作为脂质信号介质合成的底物,在酯化成膜磷脂后,经过氧化才能引发铁死亡级联反应^[37]。在限制 PUFAs-PL 合成的因子中,硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)可限制 MUFAs 合成,是脂质代谢的重要调节因子^[38]。SABATIER 等^[39]提出,FLT3-ITD 突变的 MOLM-14 细胞可通过 CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α)和 SCD1 来调节 PUFAs 和 MUFAs 的合成。当 C/EBP α 在 FLT3-ITD 突变的 AML 细胞中被抑制时,SCD1 表达下调,导致 MUFAs 减少而 PUFAs 产生增加,从而导致铁细胞死亡。YUSUF 等^[40]研究表明敲低 Aldh3a2 时,其氧化脂质过氧化物下游产物醛的作用减弱,AML 细胞系 HL60、MOLM-14、MONOMAC-6、NB4、NOMO-1 和 THP1 被氧化应激反应损伤细胞膜而发生铁死亡。此外,Aldh3a2 耗竭引起的铁死亡与 GPX4 的抑制具有协同作用,可为 Aldh3a2 抑制剂与细胞毒性治疗的联合应用提供理论依据。酰基辅酶 A 合成酶长链家族(acyl-CoA

synthetase long-chain family member, ACSL)能上调 PUFAs 的表达,促进脂质代谢,产生 LPO 破坏细胞膜以抑制肿瘤细胞增殖。ACSL 家族有 5 个亚型,分别为 ACSL1、3、4、5 和 6,而 CHEN 等^[41]研究发现 ACSL6 在急性髓系白血病中存在,但 AML 患者预后却不理想,其原因与 ACSL6 低表达有关,脂质代谢途径不能被激活,因此 AML 细胞增殖不受铁死亡影响,患者预后差。

2.1.3 氨基酸代谢与 AML

GPX4 作为抗氧化剂,是能将脂质过氧化物还原成脂质的酶,由于 GPX4 是硒蛋白,在合成过程中需要借助硒代半胱氨酸,具有高活性。因此,GPX4 是很多铁死亡诱导剂的靶点^[40]。程霖等^[42]研究证明 RSL3 诱导急性髓系白血病 MOLM13 细胞铁死亡是通过诱导 GPX4 降低蛋白表达量来实现的。BIRSEN 等^[43]研究发现铁死亡激动剂 RSL3 和 FINO2 直接或间接抑制 GPX4 功能(图 1),与新型治疗剂 APR-246 结合可协同抑制 AML 细胞系的细胞增殖,同时细胞发生铁死亡,增强了 AML 中 APR-246 的抗白血病活性。白藜芦醇通过 Hsa-miR-335-5p/NFS1/GPX4 通路下调 NFS1 和 GPX4 表达水平,促进 ROS 积累,导致 AML-193 和 OCI-AML-3 细胞铁死亡^[44]。重楼皂苷 I(Polyphyllin I)靶向 PI3K/SREBP-1/SCD1 轴诱导细胞凋亡,下调 GPX4 表达,减弱细胞的抗氧化能力并增加脂质过氧化,抑制 MOLM-13 细胞增殖^[45]。WANG 等^[46]研究了核长非编码 RNA LINC00618 对诱导 HL60 和 MV4-11 细胞发生铁死亡的影响,通过减弱淋巴特异性解旋酶(lymphoid-specific helicase, LSH)的表达、增加 ROS 和铁的水平、降低 SLC7A11 的表达,促进脂质过氧化物产生,加速铁死亡^[47]。p53 作为氨基酸代谢上游因子,通过抑制谷氨酸-胱氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, System Xc-)来达到促进铁死亡的目的,p53 是 hsa-let-7b-5p 的靶基因,CircKDM4C 在 AML 细胞系中抑制 hsa-let-7b5p 的表达,导致 p53 上调,SLC7A11 的转录受到 p53 抑制,从而促进 AML 细胞发生铁死亡^[48]。

2.2 急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)

ALL 是发病率高的恶性肿瘤^[49]。目前铁死

亡在 ALL 的研究中报道较少,在现有文献中,ALL 主要是通过氨基酸代谢途径诱导白血病细胞铁死亡。

白血病细胞可通过以 FSP1 为中心的 GPX4 非依赖轴来防御铁死亡的发生^[50],但 PONTEL 等^[51]研究发现 FSP1 在 ALL 细胞系中的表达几乎缺失,而 ALL 会通过 System Xc⁻/GSH/GPX4 这条通路发生铁死亡。TIAN 等^[52]证实 ALL 是通过氨基酸代谢途径引发细胞死亡,当沉默脂质运载蛋白 2(lipocalin 2,LCN2)时,会增加 RSL3 的表达,而 GSH 和 GPX4 的水平降低,使得急性 T 淋巴细胞白血病(acute T lymphoblastic leukemia, T-ALL)Jurkat 和 Molt-4 细胞发生铁死亡。NRF2 作为抗氧化转录因子,上调其表达会增加 SLC7A11、GSH 和 GPX4 等氨基酸代谢途径中的蛋白表达,抑制脂质过氧化物的产生。JIN 等^[53]发现抑癌因子 PAQR3 通过抑制 NRF2 以及 NRF2 下游靶标 GSH、GPX4 诱导 T-ALL CEM-C1 和 Jurkat 细胞发生铁死亡。

GPX4 依赖性通路其抑制剂有 BSO、RSL3、erastin、Sorafenib、FIN56 等^[54],其作用是抑制 System Xc⁻、GSH、GPX4 的表达,最终诱导铁死亡发生。DÄCHERT 等^[55]证明铁死亡激动剂 RSL3 和 erastin 可诱导 Jurkat 和 Molt-4 细胞产生 ROS,而铁死亡抑制剂 α -Toc 和 Fer-1 则减少 ROS 产生。HONG 等^[56]研究表明索拉非尼(Sorafenib)能够提高 Ph-neg B-ALL 患者的治愈率,其机制可能是索拉非尼作为铁死亡激动剂,能够抑制 System Xc⁻/GSH/GPX4 通路,增加 ROS 的产生,诱导铁死亡。

当药物作用于细胞时,并非只发生铁死亡。LOU 等^[57]研究水芸香素 D 作用于 Jurkat、Molt-4 细胞时,发现它最先诱导的是细胞凋亡与周期阻滞,诱导自噬,同时 ROS 含量增加、GSH 含量减少,GPX4 表达下降,最终引发细胞铁死亡,证明了细胞自噬可促进铁死亡。除此之外,CHEN 等^[58]发现茯苓酸增加 ROS 含量引发 T-ALL 细胞凋亡,通过 AMPK/mTOR 和 LC3 信号通路诱导自噬,同时下调 GSH 和上调丙二醛的表达,导致铁死亡。大豆氯化铵通过 Caspase3、7、8 和 9 激活和改变线粒体膜电位,增加 ROS 生成引发铁死亡抑制 CCRF-CEM 白血病细胞增殖,进一步诱导

CCRF-CEM 细胞凋亡^[59]。朱婷等^[60]发现自噬可以增强 ALL 细胞对 erastin 的敏感性,表明自噬和铁死亡的激活剂联合运用对于 AL 化疗耐药可作为新的治疗方法。因此,药物抗 ALL 可能是通过细胞凋亡、自噬与铁死亡共同作用而导致。

3 铁死亡在 AL 中的临床实验研究

AL 的临床治疗多以化疗为主,但目前化疗后存在不断复发的情况,其原因主要为抗肿瘤药物长时间作用于白血病细胞后,细胞对该药物甚至其它未接触的抗肿瘤药物产生耐药,即多药耐药(multidrug resistance, MDR)。而 MDR 产生的重要原因是白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)在患者体内作祟。白血病干细胞是导致白血病发生、复发、治疗产生耐药性的具有自我更新、分化能力的细胞^[61]。在现有研究中发现铁死亡相关基因可作为治疗因白血病干细胞导致 MDR 的靶点,如 GPX4、GSH、SLC7A11^[62-64],这些靶点能大大增强疗效及改善患者生存质量。在 BIRSEN 等^[43]的一项研究中,APR-246 通过降低 GSH 浓度和增加 ROS 和脂质过氧化物来诱导 AML 细胞铁死亡,在临床 II 期研究中,APR-246 联合阿扎胞苷能有效缓解 AML 患者耐药^[65]。还有研究表明,铁死亡激动剂可以抑制肿瘤细胞的增殖,耐药肿瘤细胞对铁死亡的敏感度会高于普通肿瘤细胞,可能与其自身氧化产物量有关,因此铁死亡激动剂抑制耐药细胞株增殖更为明显,如 erastin 联合顺铂通过抑制 System Xc⁻通路来增强治疗耐顺铂患者的疗效^[66],RSL3 可通过抑制 GPX4 活性诱导 AML 细胞株铁死亡^[42]。

传统中药在抑制肿瘤发生发展、减少耐药性、提高患者机体免疫力等方面,联合铁死亡激动剂能增强疗效,提高治愈率。在此前已有研究有毒中药运用“以毒攻毒”理论通过诱导细胞凋亡、自噬等途径显著抑制 AL 细胞增殖^[67-71]。同时研究可见有毒中药从不同靶点、途径诱导 AL 细胞发生铁死亡。如雷公藤甲素等^[72]化合物能通过铁死亡氨基酸代谢途径影响 GPX4 含量诱导 AML 细胞铁死亡,克服细胞多药耐药。此外,青蒿琥酯(artemisinin, ART)也可通过增强细胞毒性和 ROS 的表达抵抗 ALL 耐药^[73]。因此,有毒中药有效成分诱导 AL 细胞发生铁死亡方面的研究

具有巨大的潜力。

4 小结与展望

AL 是一种复杂且易危及患者生命的疾病,具有病死率高及预后差等特点,患者需依靠化疗和骨髓移植等方法才能生存。因此,探索新的靶点和药物来治疗 AL,改善预后,减少耐药等诱发因素,对患者具有十分重要的意义。综述讨论了通过调控铁死亡各代谢途径中的关键蛋白或因子来平衡 AL 细胞内的 ROS 产生和代谢,增强 AL 细胞对铁死亡的敏感以抑制细胞增殖,提示铁死亡可能成为干预 AL 发生和发展的重要靶点。然而目前关于铁死亡在 AL 中作用的研究更多聚焦于 AML 上,涉及的 ALL 细胞系较少,且研究 ALL 发生铁死亡主要局限于氨基酸代谢途径中的 GPX4 依赖性通路。

当前研究现状存在不足,其一,通过调控铁死亡通路抑制 AL 细胞增殖的研究,目前局限于动物实验和细胞基础实验,临床研究较少。其二,临床上仍使用常规化疗药如长春新碱、阿糖胞苷等,安全有效的铁死亡激动剂较少,APR-246 也仍处于临床试验中。今后可进一步阐明铁死亡的机制,明确更多的针对铁死亡关键代谢点的调节剂,进一步开发靶向化合物并转化临床使用。此外也可考虑从有毒中药中提取有效成分作为铁死亡诱导剂,并与临床常用化疗药物联合使用,以诱导患者体内白血病细胞发生铁死亡起到逆转 MDR 作用,弥补现有治疗方案的不足,以期提高 AL 治愈率及患者生存质量。

参考文献:

- [1] KUEK V, HUGHES A M, KOTTECHA R S, et al. Therapeutic targeting of the leukaemia microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6888.
- [2] HE H, QIAO Y, ZHOU Q, et al. Iron overload damages the endothelial mitochondria via the ROS/ADMA/DDAHII/ENOS/NO pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2340392.
- [3] 王雨淦, 封蔚莹, 王福佛, 等. 髓系肿瘤中铁代谢及铁死亡的研究进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2024, 53(6): 735-746.
WANG Y D, FENG W Y, WANG F D, et al. Research progress of iron metabolism and ferroptosis in myeloid neoplasms [J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2024, 53(6): 735-746.
- [4] 韩炯萍, 方泽浩, 封蔚莹. 铁死亡在多发性骨髓瘤中作用的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(4): 748-754.
HAN J P, FANG Z H, FENG W Y. Progress in role of ferroptosis in multiple myeloma [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2024, 40(4): 748-754.
- [5] CHEN Z, ZHU Q, QI X, et al. Dual role of Nrf2/HO-1 pathway in Z-ligustilide-induced ferroptosis against AML cells [J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155288.
- [6] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [7] TAN S, SCHUBERT D, MAHER P. Oxytosis: a novel form of programmed cell death [J]. *Curr Top Med Chem*, 2001, 1(6): 497-506.
- [8] WANG H, CHENG Y, MAO C, et al. Emerging mechanisms and targeted therapy of ferroptosis in cancer [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(7): 2185-2208.
- [9] TANG X, WANG Y, ZHU Y, et al. Basic mechanisms and novel potential therapeutic targets for ferroptosis in acute myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(8): 1985-1999.
- [10] SUN S, SHEN J, JIANG J, et al. Targeting ferroptosis opens new avenues for the development of novel therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 372.
- [11] STEELE T M, FRAZER D M, ANDERSON G J. Systemic regulation of intestinal iron absorption [J]. *IUBMB Life*, 2005, 57(7): 499-503.
- [12] FRAZER D M, ANDERSON G J. The regulation of iron transport [J]. *Biofactors*, 2014, 40(2): 206-214.
- [13] 姜懿洋, 刘帅, 张静涛, 等. 中医药通过诱导铁死亡治疗肺癌的研究进展 [J]. *中医药学报*, 2024, 52(3): 100-108.
JIANG Y Y, LIU S, ZHANG J T, et al. Progress in the treatment of lung cancer by iron death induced by traditional Chinese medicine [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2024, 52(3): 100-108.
- [14] 董佩, 袁普卫, 康武林, 等. 铁死亡相关肌肉骨骼系统疾病的概述及中医药干预进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7202-7212.
DONG P, YUAN P W, KANG W L, et al. Overview of ferroptosis-related musculoskeletal system diseases and progress of traditional Chinese medicine intervention [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(21): 7202-7212.
- [15] XU R, WANG W, ZHANG W. Ferroptosis and the bidirectional regulatory factor p53 [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 197.
- [16] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, et al.

- Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273–285.
- [17] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282.
- [18] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175–185.
- [19] XIE Y, KANG R, KLIONSKY D J, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease [J]. *Autophagy*, 2023, 19(10): 2621–2638.
- [20] LI C, DENG X, ZHANG W, et al. Novel allosteric activators for ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(1): 266–275.
- [21] YANG M, TSUI M G, TSANG J K W, et al. Correction: Involvement of FSP1-CoQ₁₀-NADH and GSH-GPx-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(3): 197.
- [22] VAGO L, GOJO I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1552–1564.
- [23] LI T, LIN T, ZHU J, et al. Prognostic and therapeutic implications of iron-related cell death pathways in acute myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1222098.
- [24] LIU R, ZHOU Y, CAO Y. CircRNA and ferroptosis in human disease: insights for new treatments [J]. *Anim Model Exp Med*, 2023, 6(6): 508–517.
- [25] WEBER S, PARMON A, KURRLE N, et al. The clinical significance of iron overload and iron metabolism in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 627662.
- [26] MLECZKO-SANECKA K, SILVESTRI L. Cell-type-specific insights into iron regulatory processes [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(1): 110–127.
- [27] 刘玉倩, 杨雯茜, 王海涛. GSH/GPx4 介导的铁死亡通路在有氧运动预防自然衰老小鼠模型肝过氧化损伤中的作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(12): 1581–1587.
- LIU Y Q, YANG W Q, WANG H T. Role of the ferroptosis pathway mediated by GSH/GPx4 in preventing hepatocyte peroxidative injury following aerobic exercise in an elderly mouse model [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(12): 1581–1587.
- [28] DU J, WANG T, LI Y, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 356–369.
- [29] GRIGNANO E, CANTERO-AGUILAR L, TUERDI Z, et al. Dihydroartemisinin-induced ferroptosis in acute myeloid leukemia: links to iron metabolism and metallothionein [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 97.
- [30] PANIERI E, BUHA A, TELKOPARAN-AKILLILAR P, et al. Potential applications of NRF2 modulators in cancer therapy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(3): 193.
- [31] YU X, WANG Y, TAN J, et al. Inhibition of NRF2 enhances the acute myeloid leukemia cell death induced by venetoclax *via* the ferroptosis pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 35.
- [32] GRIGNANO E, BIRSEN R, CHAPUIS N, et al. From iron chelation to overload as a therapeutic strategy to induce ferroptosis in leukemic cells [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 586530.
- [33] WEN Q, LIU J, KANG R, et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 278–283.
- [34] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1135–1148.
- [35] YE F, CHAI W, XIE M, et al. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis *via* RAS-JNK/p38 signaling in HL-60/NRAS^{G61L} cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 730–739.
- [36] SHARMA A, FLORA S J S. Positive and negative regulation of ferroptosis and its role in maintaining metabolic and redox homeostasis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9074206.
- [37] ZHANG H, SUN C, SUN Q, et al. Susceptibility of acute myeloid leukemia cells to ferroptosis and evasion strategies [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1275774.
- [38] YI J, ZHU J, WU J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis *via* SREBP-mediated lipogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(49): 31189–31197.
- [39] SABATIER M, BIRSEN R, LAUTURE L, et al. C/EBP α confers dependence to fatty acid anabolic pathways and vulnerability to lipid oxidative stress-induced ferroptosis in FLT3-mutant leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(7): 1720–1747.
- [40] YUSUF R Z, SAEZ B, SHARDA A, et al. Aldehyde dehydrogenase 3a2 protects AML cells from oxidative death and the synthetic lethality of ferroptosis inducers [J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1303–1316.
- [41] CHEN W C, WANG C Y, HUNG Y H, et al. Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes for long-chain acyl-coenzyme A synthetase family in cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155660.
- [42] 程霖, 金鑫, 卢文艺, 等. RSL3 诱导急性白血病细胞株 MOLM13 及其耐药细胞株发生铁死亡的作用及相关机制

- 研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1109-1118.
- CHENG L, JIN X, LU W Y, et al. Effect and involved mechanism of RSL3-induced ferroptosis in acute leukemia cells MOLM13 and drug-resistant cell lines [J]. J Exp Hematol, 2021, 29(4): 1109-1118.
- [43] BIRSEN R, LARRUE C, DECROOCQ J, et al. APR-246 induces early cell death by ferroptosis in acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2022, 107(2): 403-416.
- [44] LIU J, GAO W, SHENG Y, et al. Resveratrol drives ferroptosis of acute myeloid leukemia cells through Hsa-miR-335-5p/NFS1/GPX4 pathway in a ROS-dependent manner [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(7): 131-137.
- [45] ZHOU X, ZHANG D, LEI J, et al. Polyphyllin I induces rapid ferroptosis in acute myeloid leukemia through simultaneous targeting PI3K/SREBP-1/SCD1 axis and triggering of lipid peroxidation [J]. J Nat Med, 2024, 78(3): 618-632.
- [46] WANG Z, CHEN X, LIU N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis [J]. Mol Ther, 2021, 29(1): 263-274.
- [47] BALIHODZIC A, PRINZ F, DENGLER M A, et al. Non-coding RNAs and ferroptosis: potential implications for cancer therapy [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(6): 1094-1106.
- [48] DONG L H, HUANG J J, ZU P, et al. CircKDM4C upregulates P53 by sponging hsa-let-7b-5p to induce ferroptosis in acute myeloid leukemia [J]. Environ Toxicol, 2021, 36(7): 1288-1302.
- [49] 陈霞, 雷小英, 管贤敏, 等. CCG-ALL-2015 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病复发的危险因素分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(7): 701-707.
- CHEN X, LEI X Y, GUAN X M, et al. Risk factors for recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with the Chinese Children's Cancer Group ALL-2015 protocol [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2024, 26(7): 701-707.
- [50] COCCARO N, ANELLI L, ZAGARIA A, et al. Next-generation sequencing in acute lymphoblastic leukemia [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 2929.
- [51] PONTEL L B, BUENO-COSTA A, MORELLATO A E, et al. Acute lymphoblastic leukemia necessitates GSH-dependent ferroptosis defenses to overcome FSP1-epigenetic silencing [J]. Redox Biol, 2022, 55: 102408.
- [52] TIAN C, ZHENG M, LAN X, et al. Silencing LCN2 enhances RSL3-induced ferroptosis in T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Gene, 2023, 879: 147597.
- [53] JIN L, TONG L. PAQR3 inhibits proliferation and aggravates ferroptosis in acute lymphoblastic leukemia through modulation Nrf2 stability [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(3): 827-839.
- [54] LIU Y, WAN Y, JIANG Y, et al. GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(3): 188890.
- [55] DÄCHERT J, SCHOENEBERGER H, ROHDE K, et al. RSL3 and Erastin differentially regulate redox signaling to promote Smac mimetic-induced cell death [J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 63779-63792.
- [56] HONG Y, ZHANG L, TIAN X, et al. Identification of immune subtypes of Ph-neg B-ALL with ferroptosis related genes and the potential implementation of Sorafenib [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1331.
- [57] LOU S, HONG H, MAIHESUTI L, et al. Inhibitory effect of hydnocarpin D on T-cell acute lymphoblastic leukemia *via* induction of autophagy-dependent ferroptosis [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(13): 1541-1553.
- [58] CHEN L, FANG W, LIU J, et al. Poricoic acid A (PAA) inhibits T-cell acute lymphoblastic leukemia through inducing autophagic cell death and ferroptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 608: 108-115.
- [59] MBAVENG A T, NOULALA C G T, SAMBA A R M, et al. The alkaloid, soyauxinium chloride, displays remarkable cytotoxic effects towards a panel of cancer cells, inducing apoptosis, ferroptosis and necroptosis [J]. Chem Biol Interact, 2021, 333: 109334.
- [60] 朱婷, 范洋. 自噬通过影响铁稳态调节急性淋巴细胞白血病细胞对铁死亡激活剂的敏感性 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1380-1386.
- ZHU T, FAN Y. Autophagy regulates the sensitivity of acute lymphoblastic leukemia cells to ferroptosis activator by influencing iron homeostasis [J]. J Exp Hematol, 2021, 29(5): 1380-1386.
- [61] 章美玲, 崔亚茹, 陈抒鹏, 等. 中医药干预白血病干细胞免疫逃逸研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 137-143.
- ZHANG M L, CUI Y R, CHEN S P, et al. Mechanism of leukemia stem cells immune escape by Traditional Chinese Medicine intervention [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(2): 137-143.
- [62] ZENG C, NIE D, WANG X, et al. Combined targeting of GPX4 and BCR-ABL tyrosine kinase selectively compromises BCR-ABL+ leukemia stem cells [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 240.
- [63] CAO K, DU Y, BAO X, et al. Glutathione-bioimprinted nanoparticles targeting of N6-methyladenosine FTO demethylase as a strategy against leukemic stem cells [J].

- Small, 2022, 18(13): e2106558.
- [64] ZHOU H, QIN D, XIE C, et al. Combinations of HDAC inhibitor and PPAR agonist induce ferroptosis of leukemic stem cell-like cells in acute myeloid leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(23): 5430–5444.
- [65] SALLMAN D A, DEZERN A E, GARCIA-MANERO G, et al. Eprenetapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(14): 1584–1594.
- [66] SATO M, KUSUMI R, HAMASHIMA S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system x_c^- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 968.
- [67] ZHU H Y, HUANG Z X, CHEN G Q, et al. Typhaneoside prevents acute myeloid leukemia (AML) through suppressing proliferation and inducing ferroptosis associated with autophagy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(4): 1265–1271.
- [68] LAI X, SUN Y, ZHANG X, et al. Honokiol induces ferroptosis by upregulating HMOX1 in acute myeloid leukemia cells [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 897791.
- [69] BAI W, LIU D, CHENG Q, et al. Tetraarsenic tetrasulfide triggers ROS-induced apoptosis and ferroptosis in B-cell acute lymphoblastic leukaemia by targeting HK2 [J]. Transl Oncol, 2024, 40: 101850.
- [70] 朱大诚, 刘振帅, 吴慧婷, 等. 川楝子提取物抑制白血病细胞增殖的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 4–8, 259–261.
- ZHU D C, LIU Z S, WU H T, et al. Study on mechanism of Chuanlianzi (toosendan fructus) extract inhibiting proliferation of leukemia cells [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(4): 4–8, 259–261.
- [71] 海洋, 李建银, 王欣, 等. 雄黄微生物浸出液通过线粒体途径诱导人急性髓系白血病细胞 HL60 细胞凋亡 [J]. 药物生物技术, 2018, 25(4): 283–287.
- HAI Y, LI J Y, WANG X, et al. Apoptosis mechanism of realgar bioleaching solution on HL-60 cell line via mitochondrial membrane potential [J]. Pharm Biotechnol, 2018, 25(4): 283–287.
- [72] 安丽娟, 郝征. 铁死亡在白血病耐药中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 157–167.
- AN L J, HAO Z. Research progress on roles of ferroptosis in chemotherapy resistance in leukemia [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 157–167.
- [73] ISHIKAWA C, SENBA M, MORI N. Evaluation of artesunate for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 872: 172953.

[收稿日期]2024-08-27