

铁死亡在卵巢癌中的研究进展：从机制到治疗

张柳青¹, 王云飞^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²北京大学深圳医院妇产中心, 广东 深圳

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月25日

摘要

卵巢癌是全球女性生殖系统中死亡率最高的一种恶性肿瘤, 多数患者初次诊断即为晚期。现有的治疗方案是肿瘤细胞减灭术并辅以铂类为基础的联合化疗, 但容易出现耐药和复发, 因此迫切需要开发新的治疗方案。铁死亡是近年来发现的一种调节性细胞死亡形式, 是铁依赖性的、非凋亡形式的细胞死亡过程。现有多项研究表明, 铁死亡与卵巢癌相关。本文综述了铁死亡在卵巢癌中的发生机制、铁死亡诱导剂与抑制剂对卵巢癌的作用以及铁死亡在铂耐药卵巢癌中的应用, 以期为后续的卵巢癌治疗提供新的思路 and 方向。

关键词

铁死亡, 卵巢癌, p53, 青蒿素, 铂耐药

Research Advances in Ferroptosis in Ovarian Cancer: From Mechanism to Therapy

Liuqing Zhang¹, Yunfei Wang^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Center of Obstetrics and Gynecology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 25th, 2025

Abstract

Ovarian cancer is a malignant tumor with the highest rate of mortality in the female reproductive system globally, however, and most patients are diagnosed at an advanced stage at first. The current treatment strategy of tumor cytoreduction supplemented with platinum-based combination chemotherapy is prone to drug resistance and relapse, necessitating the urgent need to develop new treatment options.

*通讯作者。

文章引用: 张柳青, 王云飞. 铁死亡在卵巢癌中的研究进展: 从机制到治疗[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2394-2404.
DOI: 10.12677/acm.2025.153875

Ferroptosis is a form of regulated cell death (RCD) discovered in recent years, and it is an iron-dependent, non-apoptotic form of cell death process. Several existing studies have shown that ferroptosis is associated with ovarian cancer. Therefore, this article reviews the mechanism of ferroptosis in ovarian cancer, the role of inducers and inhibitors of ferroptosis in ovarian cancer, and the application of ferroptosis in platinum-resistant ovarian cancer, with a view to providing new ideas and directions for subsequent ovarian cancer treatment.

Keywords

Ferroptosis, Ovarian Cancer, p53, Artemisinin, Platinum Resistance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

卵巢癌是全球女性生殖系统中死亡率最高的一种恶性肿瘤,根据美国癌症协会在 2022 年的统计,卵巢癌是导致女性癌症死亡的常见原因的第五位,其中年龄在 40~80 岁的占 70%以上[1]。根据 2020 年全球癌症发病率和死亡率数据,卵巢癌的发病率为 3.4%,而死亡率为 4.7% [2]。

彻底的肿瘤细胞减灭术并辅以术后以铂类为基础的联合化疗,是针对晚期卵巢癌患者采用的标准治疗手段[3]。尽管大多数患者对联合化疗反应良好,可达到完全缓解(CR),但许多患者会复发,对于残留病灶 < 1 cm 者,复发风险大约为 60%~70%;而对于有大量残留病灶的女性,复发风险大约为 80%~85% [4]。目前针对卵巢癌铂耐药和复发尚无更好的治疗方法,因此,新的治疗方案仍然迫切需要。

铁死亡是一种以脂质活性氧积累、铁积累和谷胱甘肽耗竭为特征的铁依赖性的调节性细胞死亡(RCD)形式,与多种疾病有关,在抗肿瘤治疗中表现出了巨大的潜能[5]。为了实现生长,某些癌细胞表现出更明显的铁需求,但其缺点是依赖铁的同时,使癌细胞更容易受到铁死亡的影响,因此铁死亡被认为是肿瘤细胞的“致命靶点” [6]。铁代谢变化对卵巢癌的生长、扩散和转移有很大的影响,因此,诱导卵巢癌细胞发生铁死亡可能会是攻克卵巢癌的新治疗策略[7]。

铁死亡的发现

2003 年, Dolma 等首次发现一种新型化合物 Erastin 具有触发一种非凋亡形式的细胞死亡过程的能力 [8]。2008 年, Stockwell 等在研究 RSL3 和 RSL5 对 RAS 突变的肿瘤细胞的作用机制时,发现 RSL3 具有与 Erastin 相似的特性,并提出了这种非凋亡形式调节细胞死亡的过程是铁依赖性的氧化细胞死亡[9]。2012 年, Dixon 等才首次提出铁死亡(ferroptosis)的概念,并指出铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性细胞死亡方式,其特点是过度脂质活性氧(ROS)积累,它与细胞凋亡、坏死和自噬在形态、生化和遗传学特征上都不同,它的线粒体比正常细胞体积小,膜密度升高,无染色体浓缩、细胞质肿胀等[5]。目前关于铁死亡的调控机制主要分为四类:铁代谢调控机制、脂质代谢调控机制、System Xc⁻-GSH-GPX4 轴调控机制和 NADPH-FSP1-CoQ10 通路调控机制[10] [11]。

2. 卵巢癌与铁死亡

2.1. 卵巢癌中铁死亡的主要机制

2.1.1. 卵巢癌细胞内的铁积累

铁(Fe)是维持哺乳动物健康所必需的微量元素,铁可作为几乎所有细胞的基本生化活动的辅助因子,

例如通过血红蛋白运输氧气、参与代谢反应以及 DNA 合成[12]。铁积累可以导致多项疾病的发生发展, 如肿瘤、神经系统退行性疾病、视网膜退行性病变、血色沉着病、慢性心血管疾病等。细胞中铁的运输可以分为三个过程: 摄入、利用和排出, 见图 1。细胞摄入铁主要以转铁蛋白(transferrin, TF)为中心, TF 与 Fe^{3+} 结合后与膜表面的铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 对接, 再由凝集素介导的内吞作用将 TF-TFR1 复合物导入细胞内。细胞摄入铁还可以通过非转铁蛋白结合铁(non-transferrin bound iron, NTBI)、以血红蛋白的形式摄取与卟啉结合的铁和受体摄取铁储存蛋白铁蛋白实现。细胞利用铁主要通过转运蛋白线粒体铁蛋白 1 和 2 将铁转移入线粒体以协助细胞呼吸, 并合成 Fe-S 簇和血红素, 而多余的铁则通过铁蛋白和不稳定铁池(LIP)进行储存。细胞排出铁几乎完全由铁转运输出蛋白(ferroportin, FPN)实现[13]。FPN 是目前已知唯一的哺乳动物铁排出转运体, 可能是细胞排出铁的关键, FPN 低表达可导致铁排出减少和细胞内铁含量增加[14]。

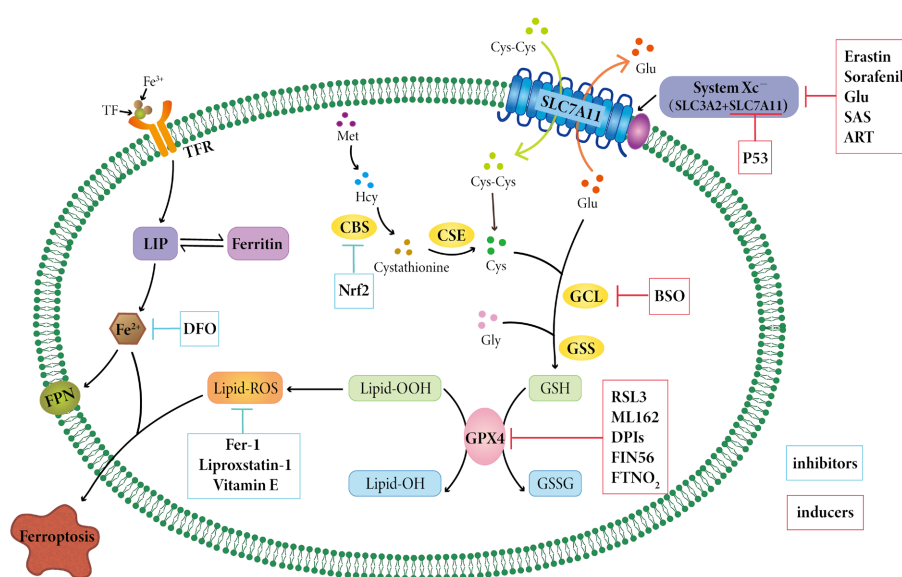


Figure 1. Main mechanisms of ferroptosis
图 1. 铁死亡的主要机制

Basuli 等对卵巢癌原始细胞(TICs)的遗传模型的研究表明, 高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)癌组织中的铁代谢产生了明显的变化, 具体表现为 TFR1 的含量增加, 而 FPN 的含量降低, 这些变化导致卵巢癌组织细胞内的铁水平升高。而促使细胞内铁的减少可在体外降低卵巢癌 TICs 的增殖, 在体内抑制肿瘤生长和肿瘤细胞的腹腔播散[7]。逆行月经也可能增加上皮性卵巢癌的风险, 其机制为逆行月经期间, 盆腔巨噬细胞裂解红细胞溶血产生过量的催化铁, 从而铁诱导氧化应激。研究推测输卵管是大多数上皮性卵巢癌中的浆液性卵巢癌的发生部位, 而输卵管中也发现了铁积累[15]。子宫内膜异位症与卵巢癌有一定的关系, 在子宫内膜异位性囊肿中, 暴露于高浓度游离铁, 会诱发持续的氧化应激, 导致囊肿的上皮细胞氧化 DNA 损伤增加, 并可能促进致癌作用[16]。所以持续的铁刺激是影响卵巢癌发生发展的重要因素之一。

2.1.2. System Xc⁻-GSH-GPX4 轴与铁死亡

胱氨酸-谷氨酸反向转运体(cystine-glutamate antiporter, System Xc⁻)是一种不依赖 Na^+ 的反向转运蛋白体, 以 1:1 的比例将胱氨酸转运至胞内的同时, 将谷氨酸转运至胞外。System Xc⁻ 位于细胞膜上, 由通过二硫键连接的两个亚基组成: 轻链亚基 SLC7A11 (又称 xCT) 和重链亚基 SLC3A2。SLC7A11 是一种多通道跨膜蛋白, 介导 System Xc⁻ 的转运活性, 而 SLC3A2 是一种单跨膜蛋白, 主要维持 SLC7A11 蛋白的

稳定性和进行膜定位[17]。胱氨酸通过 System Xc⁻ 进入细胞内, 在细胞内经过酶促反应形成半胱氨酸。半胱氨酸是谷胱甘肽的限速底物, 谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸通过 ATP 依赖性的细胞溶质酶谷氨酸-半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase, GCL)和谷胱甘肽合成酶(GSS)分两步合成谷胱甘肽(glutathione, GSH) [18]。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione peroxidase 4, GPX4)是一种含硒半胱氨酸的酶, 是目前已知的唯一依赖 GSH 的酶, 也是唯一一种接受膜中的脂质氢过氧化物作为氧化底物的谷胱甘肽过氧化物酶, 负责将脂质氢过氧化物还原为脂质醇[19]。GPX4 是哺乳动物生命所必需的重要抗氧化剂, 降低细胞内半胱氨酸和谷胱甘肽水平的因素可影响 GPX4 活性, 导致脂质过氧化物在细胞内积累, 在铁存在的条件下, 积聚的脂质过氧化物可转化成有毒的脂质活性氧(ROS), 最终诱导铁死亡的发生[20]。卵巢透明细胞癌在生长过程中严重依赖半胱氨酸, 通过抑制 System Xc⁻可抑制卵巢透明细胞癌的增殖[21]。

p53 是抑癌基因, 一般认为其通过调控细胞周期、细胞生长凋亡和 DNA 修复来影响肿瘤的生长发展[22]。但 p53 也能通过代谢调节对肿瘤起到抑制作用, p53 在铁积累的肿瘤中经常发生突变, 表明突变的 p53 可能通过调节铁代谢来发挥其功能[23]。p53 可以直接抑制 System Xc⁻的轻链亚基 SLC7A11 的转录, 减少胱氨酸的摄取, 从而诱导肿瘤细胞发生铁死亡[24]。

研究推测输卵管远端是高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)的起源部位。96%的 HGSOC 存在 p53 基因突变, p53 蛋白过表达的输卵管源性的 HGSOC 的潜在前体病变, 这表明 p53 基因突变在早期浆液性卵巢癌发生发展中起重要作用。仅有 p53 基因突变时引起小鼠输卵管上皮细胞发生迁移; 当 p53 突变与 Kras 突变联合发生作用时, 小鼠输卵管上皮细胞转化为肿瘤细胞[25]。

Erastin 是目前公认的铁死亡诱导剂中最常用的一种, 是一种靶向 SLC7A11 的新型化合物。有研究表明, Erastin 可上调 p53 基因的表达, 下调 SCL7A11 的表达, 从而抑制 System Xc⁻, 诱导铁死亡的发生[26]。PARP 抑制剂除了通过传统的抑制 DNA 修复和促进细胞凋亡来治疗 BRCA 突变型卵巢癌, 还能以 p53 依赖性的方式抑制 SLC7A11 表达, 抑制胱氨酸摄取并显著降低 GSH 水平, 从而诱导卵巢癌细胞发生铁死亡[27]。

GPX4 是哺乳动物中唯一可以减少细胞膜内磷脂氢过氧化物的过氧化物酶, 已被确定为铁死亡的中枢调节因子。因此, GPX4 活性被认为是铁死亡分子标志物, 直接或者间接抑制 GPX4 活性, 从而使脂质过氧化物在细胞内积累, 均可诱导铁死亡的发生[28]。RSL3 是一种经典的 GPX4 抑制剂, 它能够与 GPX4 直接结合, 不影响胱氨酸和 GSH 水平, 使 GPX4 的过氧化物酶活性失活, 从而诱导细胞发生铁死亡[29]。其他 GPX4 抑制剂包括 ML162、DPI 化合物(DPIs)、FIN56 和 FINO₂, 其中, ML162 和 DPIs 也通过共价结合的方式使 GPX4 失活, FIN56 可诱导 GPX4 降解, 降低其在细胞中的浓度, FINO₂ 可间接灭活 GPX4, 并且特异性地氧化亚铁离子[30]。Li 等证明了 GPX4 和细胞内铁的水平与卵巢癌细胞的细胞增殖呈正相关, 并发现 GPX4 基因敲除对脂质过氧化的还原有抑制作用, 抑制卵巢癌细胞中的 GPX4, 可增加卵巢癌细胞对铁死亡的易感性, 这表明直接抑制 GPX4 是卵巢癌的一个治疗靶点[31]。

半胱氨酸是 GSH 生物合成的限速底物, GSH 是 GPX4 的辅因子和底物, 所以通过抑制 System Xc⁻、减少胱氨酸摄取或降低细胞内 GSH 水平, 导致脂质过氧化物的积累, 可以间接抑制 GPX4, 从而诱导铁死亡的发生[20]。Erastin、丁硫氨酸亚硫酸(BSO)、索拉非尼、柳氮磺胺吡啶(SAS)、青蒿琥酯和谷氨酸等可降低胞内胱氨酸水平或诱导 GSH 耗竭引起 GPX4 的抑制, 从而诱导铁死亡的发生[32]。与良性肿瘤相比, 卵巢癌患者的总游离半胱氨酸和同型半胱氨酸的水平更高[33], 因此降低卵巢癌细胞中的半胱氨酸或 GSH 水平是治疗卵巢癌的一个重要靶点。

2.1.3. 转硫途径与铁死亡

在哺乳动物中, 半胱氨酸不仅可以通过 System Xc⁻合成, 还可以通过转硫途径进行生物合成。来源

于膳食蛋氨酸的同型半胱氨酸经胱硫醚 β -合成酶(CBS)转化为胱硫醚, 胱硫醚在胱硫醚 γ -裂解酶(CSE)的作用下生成半胱氨酸。转硫途径产生的半胱氨酸约有 50%用于肝细胞中 GSH 的合成, 所以转硫途径可以通过调控半胱氨酸和 GSH 的量进而调控铁死亡[34]。Erastin 可通过抑制 System Xc⁻从而诱导铁死亡的发生, 延长 Erastin 使用时间可诱导卵巢癌细胞产生对铁死亡的抗性, 从而产生对 Erastin 的耐药性。其机制可能是卵巢癌细胞通过核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)转录上调转硫途径关键酶 CBS 的活性水平为细胞持续提供半胱氨酸, 以弥补由 System Xc⁻抑制所引起的半胱氨酸缺乏, 从而维持细胞内 GSH 的含量。Nrf2 是抗氧化转录因子, 抑制 Nrf2 基因, 可增加细胞铁死亡的易感性, 进一步表明可以通过转硫途径调控铁死亡, 提供了卵巢癌治疗新思路[35]。

2.1.4. 不同机制间的相关作用

铁代谢和脂质代谢在铁死亡过程中能相互影响, 铁离子可以通过芬顿反应直接催化 H₂O₂ 分解为羟基自由基, 促进 ROS 的产生, 引发脂质过氧化, 从而诱导铁死亡[36]。铁离子能以血红素铁的形式通过合成超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)来参与 ROS 的清除过程[37]。

脂质过氧化产生的脂质过氧化物是 GPX4 的底物, 当脂质过氧化物积累过多时, 会消耗大量的 GSH 和 GPX4, 从而使细胞的防御能力下降, 更容易发生铁死亡[38]。

p53 也可通过脂质过氧化诱导铁死亡, 细胞膜上的多不饱和脂肪酸可以通过 LOXs (含铁酶)进行过氧化反应, 而 p53 能激活 LOX 酶的花生四烯酸 12-脂氧合酶(ALOX12)以诱导独立于 GPX4 活性的细胞中的铁死亡[39]。而抑制或敲低 ALOX12 可能是中断铁死亡的新方法[40]。

2.2. 铁死亡的诱导剂与抑制剂

2.2.1. 铁死亡诱导剂

将铁死亡诱导剂根据其靶点不同分为四大类, 见表 1: 第一大类是 System Xc⁻抑制剂, 主要化合物和药物为: Erastin 及其衍生物、索拉非尼、谷氨酸和柳氮磺胺吡啶。Erastin 是经典诱导剂, 抑制胱氨酸摄取[41]。第二大类是 GPX4 抑制剂, 其中又细分为三类, 第一类直接靶向结合 GPX4, 抑制 GPX4 活性, 以 RSL3、ML162、DPIs 为代表, ML162/DPI7 类似 RSL3; 第二类诱导 GPX4 降解, 同时耗竭辅酶 Q10, 以 FIN56 为代表[42]; 第三类间接灭活 GPX4, 并氧化亚铁, 以 FINO₂ 为代表。第三大类诱导或增强脂质过氧化, 以血红素和顺铂为代表, 血红素可以释放游离铁, 诱导脂质过氧化[43]。顺铂能耗竭 GSH, 增强脂质过氧化[44]。辐射可以协同抑制 System Xc⁻或抑制 GPX4 激活铁死亡的小分子, 通过增强细胞质脂质过氧化诱导铁死亡[45]。第四大类为其他诱导剂: 参与氧化损伤、DNA 损伤、干扰基因表达等多项过程的青蒿素, 半胱氨酸-谷氨酸连接酶(GCL)的抑制剂丁硫氨酸亚硫酸胺(BSO)等[46]。新型药物 N6F11, 通过 TRIM25 介导 GPX4 泛素化降解, 选择性杀伤癌细胞[47]。

RAS-selective lethal 3 (RSL3)是一种经典的铁死亡诱导剂, 是 Yang 等于 2008 年首次发现并命名的一种化合物, 并发现由 RSL3 引起的细胞死亡经历了铁依赖性、非凋亡途径, 即激活了铁死亡[9][57]。RSL3 通过抑制 GPX4 发挥作用, RSL3 能够与 GPX4 直接结合, 使 GPX4 的过氧化物酶活性失活, 并使细胞内 ROS 水平和不稳定铁池(LIP)水平增加, 促进脂质过氧化, 从而诱导细胞发生铁死亡[29]。RSL3 可靶向人卵巢腺癌细胞中的 GPX4, 使肿瘤细胞发生铁死亡, 而细胞内 GSH 水平降低可以增强 RSL3 的作用[49]。

索拉非尼(Sorafenib)是一种铁死亡诱导剂, 是美国食品和药物管理局(FDA)批准的抗肿瘤药物, 主要用于肝癌、肾癌和甲状腺癌的治疗[58]。相较于传统认为索拉非尼通过 RAF-MEK-ERK 级联通路作为 Raf 激酶抑制剂而言, 索拉非尼可以诱导细胞产生 ROS 和脂质过氧化物, 诱导肿瘤细胞氧化应激, 而 DFO 和 Fer-1 可以抑制这一效应的发生, 同时, 半胱氨酸-谷氨酸连接酶(GCL)的抑制剂丁硫氨酸亚硫酸胺(BSO)可以增加索拉非尼对肿瘤细胞的毒性作用[48]。由此可推断, 索拉非尼对肿瘤细胞产生的细胞毒性重要的

靶点是发生了铁死亡。在 Matei 进行的多中心临床试验发现索拉非尼对复发性和铂耐药卵巢癌有一定的抗肿瘤活性的基础上, Chekerov 等使用托泊替康联合索拉非尼进行维持治疗, 较托泊替康联合安慰剂, 卵巢癌患者的无进展生存期和总生存期都得到了显著改善[59]。以上临床试验证明索拉非尼对卵巢癌或复发性卵巢癌有较好疗效, 但其都是在索拉非尼作为激酶抑制剂的基础的研究, 研究索拉非尼作为铁死亡诱导剂在卵巢癌中的治疗效果可作为未来的研究新思路。

Table 1. Main inducers and inhibitors of ferroptosis

表 1. 铁死亡主要诱导剂和抑制剂

	功能机制	化合物	参考文献
铁死亡 诱导剂	System Xc ⁻ 抑制剂	Erastin, sorafenib, glutamate, SAS	[26] [32] [35] [48]
	直接抑制 GPX4 活性	RSL3, ML162, DPI7, DPIs	[29] [30] [49]
	诱导 GPX4 降解	FIN56	[30]
	介导 GPX4 泛素化降解	N6F11	[47]
	间接使 GPX4 失活并氧化亚铁	FINO ₂	[30]
	氧化损伤、DNA 损伤和基因表达干扰	Artemisinin	[50] [51]
	诱导脂质过氧化	血红素	[43]
	增强脂质过氧化	顺铂、辐射	[44] [45]
	铁螯合剂	DFO	[52]
铁死亡 抑制剂	抗氧化剂	Fer-1, liproxstatin-1, vitamin E	[5] [53]-[55]
	抑制脂质过氧化	曲格列酮、黄芩素	[10] [56]
	辅酶 Q10 类似物	艾地苯醌	[42]

青蒿素(artemisinin, ARS)是一线抗疟疾药物, 也有抗肿瘤活性, ARS 及其衍生物(双氢青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿甲醚)对癌细胞的细胞反应包括 ROS 和 NO 的氧化应激反应、DNA 损伤和修复、多种细胞死亡方式(细胞凋亡、自噬、坏死、铁死亡)以及抑制血管生成、信号转导通路等。氧化应激反应和铁在 ARS 及其衍生物抗肿瘤活性方面有重要作用, 所以其可作为一种新的铁死亡诱导剂[50]。青蒿琥酯(artesunate, ART)是一种青蒿素的衍生物, ART 增强溶酶体活性, 对铁相关基因的 mRNA 表达水平进行调控, 促进铁蛋白吞噬作用以增加细胞内铁离子浓度, 从而诱导铁死亡[51]。青蒿琥酯有一定的抗卵巢癌的活性, ART 不仅能抑制卵巢癌细胞的体外生长, 还可以降低卵巢癌小鼠模型体内的肿瘤生长。卵巢癌细胞暴露于较高浓度的 ART 会导致依赖 ROS 的 DNA 损伤和细胞死亡, 并在 G2/M 期发生细胞周期阻滞。用凋亡抑制剂或铁死亡抑制剂(Fer-1)都只能降低但不能完全消除 ART 介导的细胞毒性, 这表明 ART 通过多种机制产生对卵巢癌细胞的抑制增殖和细胞毒性作用。而对在卵巢癌细胞的培养基中加入 Fer-1 进行预处理, 可以减少 ART 的这种抑制增殖和细胞毒性作用[60]。以上研究表明, ART 可能作为一种铁死亡诱导剂成为卵巢癌治疗的新路径。

2.2.2. 铁死亡抑制剂

常见的铁死亡抑制剂主要分为三类: 第一类以去铁胺(deferoxamine, DFO)为代表的铁螯合剂(iron chelators), DFO 是由链霉菌(*Streptomyces pilosus*)产生的一种三水酸盐铁载体, 它的作用机制是以 1:1 的高亲和力和特异性结合 Fe³⁺, 并产生稳定的八面体配位化合物——亚铁胺, 随后经肾脏排出, 影响了 Fe³⁺向 Fe²⁺的转化[52]。DFO 可以逆转卵巢癌细胞内发生的脂质过氧化和大量有毒 ROS 累积所导致的铁死亡[61]。第二类是抗氧化剂, 即脂质活性氧(ROS)清除剂, 主要包括 Ferrostatin-1 (Fer-1)、liproxstatin-1 和维

生素 E 等, Fer-1 对氧化应激和脂质过氧化均有抑制作用, 减少细胞内 ROS 生成, 防止对细胞膜脂质的损害, 从而起到抑制细胞铁死亡的作用[53]。也有研究表明, Fer-1 对铁死亡的抑制主要是发生在抑制脂质氢过氧化物过氧化的过程中, 清除了由亚铁产生的烷氧基自由基[54]。多个研究表明, Fer-1 可以消除铁死亡诱导剂引起的卵巢癌细胞发生铁死亡。Kato 等研究发现, Fer-1 可以消除 menin-MLL 抑制剂——MI-463 所诱导的 OVCAR-8 卵巢癌细胞发生铁死亡[62]。Jing 等研究发现, Fer-1 可以很大程度上逆转羧甲基化茯苓聚糖(CMP)诱导卵巢癌细胞发生铁死亡[63]。liproxstatin-1 能抑制脂质过氧化并上调 GPX4 表达[55]。维生素 E 能中和脂质自由基[5]。第三类靶向脂质代谢, 主要为 ACSL4 抑制剂: 曲格列酮等, 能够抑制多不饱和脂肪酸合成[10]。黄芩素能抑制 GSH 耗竭、GPX4 降解和脂质过氧化, 增加 Nrf2 并抑制 12/15-LOX [56]。其他还有辅酶 Q10 类似物, 是 FSP1/CoQ10 通路激活剂, 如艾地苯醌[42]。

2.3. HGSOC 的铁死亡调控

HGSOC 是卵巢癌中最常见的亚型, 其 p53 突变率高, 其间充质表型(EMT 特征)导致抗氧化能力下降, 可能使其对铁死亡的敏感性高于其他亚型, 敲低 MET 相关调节因子可以抑制 GPX4 减少引起的铁死亡[64]。HGSOC 的铁含量分别比正常卵巢细胞和低级别浆液性卵巢癌细胞高约 5 倍和 2 倍, 因此这些过量的铁使其成为增强铁死亡的良好靶点[65]。

2.4. 卵巢癌铂耐药与铁死亡

卵巢癌的标准治疗方法是彻底的肿瘤细胞减灭术并辅以术后以铂类为基础的联合化疗[3]。顺铂是被 FDA 批准的卵巢癌化疗药物, 但铂耐药卵巢癌的生存期较铂敏感卵巢癌明显减短, 而且对后续的化疗反应低, 几乎所有 HGSOC 患者都对铂产生耐药性[66]。肿瘤细胞产生耐药的机制与缺氧有关, 缺氧条件下的肿瘤细胞具有更强的侵袭性、迁移能力和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的表现。半胱氨酸对不同来源的卵巢癌细胞中对缺氧应激具有广泛的保护作用, 在半胱氨酸的影响下, 观察到 ES2 细胞系、OVCAR-8 细胞系和 A2780 细胞系在两个周期后都对卡铂有了明显的耐药性增加[33]。SLC7A11 和 GPX4 的共同高表达与上皮性卵巢癌患者的铂耐药性有关[28]。而半胱氨酸是 System Xc⁻-GSH-GPX4 轴的重要代谢中间产物, 由此可推断出通过影响细胞内的半胱氨酸含量, 诱导卵巢癌细胞发生铁死亡, 从而降低卵巢癌细胞对铂的耐药性。

铂耐药肿瘤细胞有卷曲蛋白(Frizzled-7, FZD7)的表达, FZD7 基因的敲除会提高肿瘤细胞对铂的敏感性, 延缓肿瘤的发生; 而 FZD7 过表达激活癌基因 Tp63 (编码 p53 转录因子家族的一个成员), 驱动 GSH 代谢通路(包括 GPX4 的上调), 从而保护肿瘤细胞免受铂类药物诱导的氧化应激。FZD7⁺铂耐药卵巢癌细胞在使用 GPX4 抑制剂处理后对铂类要更敏感, 并发生铁死亡。若使铂耐药卵巢癌细胞中 FZD7 表达上调, 从而依赖 FZD7- β -catenin-Tp63-GPX4 通路, 可表现出抗氧化活性[67]。这些研究表明, 可以通过抑制 FZD7 的表达和 GXP4 的活性, 诱导卵巢癌细胞发生铁死亡, 从而延缓卵巢癌细胞产生对铂的耐药性。

苦瓜籽提取物 MAP30 生物活性蛋白, 可抑制多种卵巢癌细胞的癌细胞迁移、细胞侵袭和细胞增殖。MAP30 协同作用于顺铂诱导的卵巢癌细胞的细胞毒性, 在卵巢癌腹水小鼠模型中观察到肿瘤扩散和肿瘤生长显著减少, 其机制与铁死亡有关, MAP30 诱导卵巢癌细胞内 Ca²⁺浓度升高, 通过凋亡和铁死亡触发 ROS 介导卵巢癌细胞死亡[68]。Erastin 在体内和体外都能增强顺铂的细胞毒性, 两者协同抑制卵巢癌细胞生长, 其机制可能为通过提高 ROS 水平, 引发卵巢癌细胞发生铁死亡, 从而达到克服顺铂治疗卵巢癌产生的耐药性, 提高治疗效果[69]。

3. 展望

卵巢癌的治疗是一项极具挑战性的全球性难题。首先, 卵巢癌复发率居高不下, 高达 70% 的患者在化疗后的 2 年内就会复发[3]; 其次, 耐药性高, 对于铂耐药的患者, 二线治疗的有效率不足 20% [3]; 最后, 卵巢癌具有高度的分子异质性, 携带 BRCA 突变的患者不足 20% [70] [71], 这使得多数患者无法从靶向治疗中获益。这些复杂而棘手的问题, 极大地增加了卵巢癌治疗的难度, 亟待全球科研和医疗领域共同探索攻克之道。铁死亡在肿瘤治疗方面已成为研究热点, 越来越多的证据表明卵巢癌的发生发展以及治疗方面与铁死亡息息相关, 但如今铁死亡在卵巢癌中的研究主要集中于铁代谢与 System Xc⁻-GSH-GPX4 轴, 其他的调控机制, 例如 NADPH-FSP1-CoQ10 通路在卵巢癌中的研究甚少, 可作为新的研究方向。索拉非尼已成为 FDA 批准的抗肿瘤药物, 但其作为铁死亡诱导剂主要是对肺癌的治疗研究, 虽然索拉非尼在卵巢癌中有较好的疗效, 但是以其作为激酶抑制剂而发生作用, 可以就其作为铁死亡诱导剂在卵巢癌治疗方面进一步深入研究。对铁死亡机制以及其诱导剂和抑制剂使用的进一步研究有望为未来卵巢癌新的治疗方案提供新的方向与思路。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Kuroki, L. and Guntupalli, S.R. (2020) Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *BMJ*, **371**, m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
- [4] Cortez, A.J., Tudrej, P., Kujawa, K.A. and Lisowska, K.M. (2017) Advances in Ovarian Cancer Therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **81**, 17-38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
- [5] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [6] Battaglia, A.M., Sacco, A., Perrotta, I.D., Faniello, M.C., Scalise, M., Torella, D., *et al.* (2022) Iron Administration Overcomes Resistance to Erastin-Mediated Ferroptosis in Ovarian Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 868351. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.868351>
- [7] Basuli, D., Tesfay, L., Deng, Z., Paul, B., Yamamoto, Y., Ning, G., *et al.* (2017) Iron Addiction: A Novel Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *Oncogene*, **36**, 4089-4099. <https://doi.org/10.1038/ncr.2017.11>
- [8] Dolma, S., Lessnick, S.L., Hahn, W.C. and Stockwell, B.R. (2003) Identification of Genotype-Selective Antitumor Agents Using Synthetic Lethal Chemical Screening in Engineered Human Tumor Cells. *Cancer Cell*, **3**, 285-296. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00050-3)
- [9] Yang, W.S. and Stockwell, B.R. (2008) Synthetic Lethal Screening Identifies Compounds Activating Iron-Dependent, Nonapoptotic Cell Death in Oncogenic-RAS-Harboring Cancer Cells. *Chemistry & Biology*, **15**, 234-245. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010>
- [10] Bersuker, K., Hendricks, J.M., Li, Z., Magtanong, L., Ford, B., Tang, P.H., *et al.* (2019) The Coq Oxidoreductase FSP1 Acts Parallel to GPX4 to Inhibit Ferroptosis. *Nature*, **575**, 688-692. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2>
- [11] Tang, D.L., Chen, X., Kang, R. and Kroemer, G. (2020) Ferroptosis: Molecular Mechanisms and Health Implications. *Cell Research*, **31**, 107-125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>
- [12] Rockfield, S., Raffel, J., Mehta, R., Rehman, N. and Nanjundan, M. (2017) Iron Overload and Altered Iron Metabolism in Ovarian Cancer. *Biological Chemistry*, **398**, 995-1007. <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0336>
- [13] Crielaard, B.J., Lammers, T. and Rivella, S. (2017) Targeting Iron Metabolism in Drug Discovery and Delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 400-423. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.248>
- [14] Trujillo-Alonso, V., Pratt, E.C., Zong, H., Lara-Martinez, A., Kaftanis, C., Rabie, M.O., *et al.* (2019) Fda-Approved Ferumoxytol Displays Anti-Leukaemia Efficacy against Cells with Low Ferroportin Levels. *Nature Nanotechnology*, **14**, 616-622. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0406-1>
- [15] Lattuada, D., Uberti, F., Colciaghi, B., Morsanuto, V., Maldi, E., Squarzanti, D.F., *et al.* (2015) Fimbrial Cells Exposure

- to Catalytic Iron Mimics Carcinogenic Changes. *International Journal of Gynecological Cancer*, **25**, 389-398. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000379>
- [16] Oda, K., Hamanishi, J., Matsuo, K. and Hasegawa, K. (2018) Genomics to Immunotherapy of Ovarian Clear Cell Carcinoma: Unique Opportunities for Management. *Gynecologic Oncology*, **151**, 381-389. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.001>
- [17] Koppula, P., Zhuang, L. and Gan, B. (2020) Cystine Transporter SLC7A11/xCT in Cancer: Ferroptosis, Nutrient Dependency, and Cancer Therapy. *Protein & Cell*, **12**, 599-620. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
- [18] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [19] Gaschler, M.M., Andia, A.A., Liu, H., Csuka, J.M., Hurlocker, B., Vaiana, C.A., *et al.* (2018) FINO₂ Initiates Ferroptosis through GPX4 Inactivation and Iron Oxidation. *Nature Chemical Biology*, **14**, 507-515. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0031-6>
- [20] Seibt, T.M., Proneth, B. and Conrad, M. (2019) Role of GPX4 in Ferroptosis and Its Pharmacological Implication. *Free Radical Biology and Medicine*, **133**, 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.014>
- [21] Novera, W., Lee, Z., Nin, D.S., Dai, M.Z., Binte Idres, S., Wu, H., *et al.* (2020) Cysteine Deprivation Targets Ovarian Clear Cell Carcinoma via Oxidative Stress and Iron-Sulfur Cluster Biogenesis Deficit. *Antioxidants & Redox Signaling*, **33**, 1191-1208. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7850>
- [22] Kanapathipillai, M. (2018) Treating P53 Mutant Aggregation-Associated Cancer. *Cancers*, **10**, Article 154. <https://doi.org/10.3390/cancers10060154>
- [23] Zhang, Y.H., Feng, X.L., Zhang, J., Chen, M.Y., Huang, E. and Chen, X.B. (2019) Iron Regulatory Protein 2 Is a Suppressor of Mutant P53 in Tumorigenesis. *Oncogene*, **38**, 6256-6269. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0876-5>
- [24] Kaiser, A.M. and Attardi, L.D. (2017) Deconstructing Networks of P53-Mediated Tumor Suppression *in Vivo*. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 93-103. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.171>
- [25] Zhang, C.M. and Liu, N. (2022) Ferroptosis, Necroptosis, and Pyroptosis in the Occurrence and Development of Ovarian Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 920059. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920059>
- [26] Huang, C.L., Yang, M.C., Deng, J., Li, P., Su, W.J. and Jiang, R. (2018) Upregulation and Activation of P53 by Erastin-Induced Reactive Oxygen Species Contribute to Cytotoxic and Cytostatic Effects in A549 Lung Cancer Cells. *Oncology Reports*, **40**, 2363-2370. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6585>
- [27] Hong, T., Lei, G., Chen, X., Li, H., Zhang, X.Y., Wu, N.Y., *et al.* (2021) PARP Inhibition Promotes Ferroptosis via Repressing SLC7A11 and Synergizes with Ferroptosis Inducers in BRCA-Proficient Ovarian Cancer. *Redox Biology*, **42**, Article ID: 101928. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101928>
- [28] Wu, X.D., Shen, S.Z., Qin, J.L., Fei, W.D., Fan, F.Y., Gu, J.X., *et al.* (2022) High Co-Expression of Slc7a11 and GPX4 as a Predictor of Platinum Resistance and Poor Prognosis in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **129**, 40-49. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17327>
- [29] Sui, X.B., Zhang, R.N., Liu, S.P., Duan, T., Zhai, L.J., Zhang, M.M., *et al.* (2018) RSL3 Drives Ferroptosis through GPX4 Inactivation and ROS Production in Colorectal Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1371. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01371>
- [30] Wei, Y.P., Lv, H.H., Shaikh, A.B., Han, W., Hou, H.J., Zhang, Z.H., *et al.* (2020) Directly Targeting Glutathione Peroxidase 4 May Be More Effective than Disrupting Glutathione on Ferroptosis-Based Cancer Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1864**, Article ID: 129539. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129539>
- [31] Li, D.X., Zhang, M.L. and Chao, H.T. (2021) Significance of Glutathione Peroxidase 4 and Intracellular Iron Level in Ovarian Cancer Cells—"Utilization" of Ferroptosis Mechanism. *Inflammation Research*, **70**, 1177-1189. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01495-6>
- [32] Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., *et al.* (2016) Ferroptosis: Process and Function. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 369-379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- [33] Nunes, S.C., Ramos, C., Lopes-Coelho, F., Sequeira, C.O., Silva, F., Gouveia-Fernandes, S., *et al.* (2018) Cysteine Allows Ovarian Cancer Cells to Adapt to Hypoxia and to Escape from Carboplatin Cytotoxicity. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 9513. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27753-y>
- [34] Sbodio, J.I., Snyder, S.H. and Paul, B.D. (2018) Regulators of the Transsulfuration Pathway. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 583-593. <https://doi.org/10.1111/bph.14446>
- [35] Liu, N., Lin, X.L. and Huang, C.Y. (2019) Activation of the Reverse Transsulfuration Pathway through NRF2/CBS Confers Erastin-Induced Ferroptosis Resistance. *British Journal of Cancer*, **122**, 279-292. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0660-x>

- [36] Liu, J., Kang, R. and Tang, D. (2021) Signaling Pathways and Defense Mechanisms of Ferroptosis. *The FEBS Journal*, **289**, 7038-7050. <https://doi.org/10.1111/febs.16059>
- [37] 赵田禾, 李欣洋, 孙东雷, 等. 铁离子与铁死亡: 衰老研究领域的新大陆[J]. 现代预防医学, 2018, 45(23): 4392-4395.
- [38] Yan, H.-F., Zou, T., Tuo, Q.-Z., Xu, S., Li, H., Belaidi, A.A., *et al.* (2021) Ferroptosis: Mechanisms and Links with Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00428-9>
- [39] Chu, B., Kon, N., Chen, D.L., Li, T.Y., Liu, T., Jiang, L., *et al.* (2019) ALOX12 Is Required for P53-Mediated Tumour Suppression through a Distinct Ferroptosis Pathway. *Nature Cell Biology*, **21**, 579-591. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0305-6>
- [40] Ou, Y., Wang, S.-J., Li, D.W., Chu, B. and Gu, W. (2016) Activation of SAT1 Engages Polyamine Metabolism with P53-Mediated Ferroptotic Responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, E6806-E6812. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607152113>
- [41] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., *et al.* (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by Gpx4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [42] Shimada, K., Skouta, R., Kaplan, A., Yang, W.S., Hayano, M., Dixon, S.J., *et al.* (2016) Global Survey of Cell Death Mechanisms Reveals Metabolic Regulation of Ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, **12**, 497-503. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2079>
- [43] Cao, Y., Li, Y., He, C., Yan, F., Li, J.-R., Xu, H.-Z., *et al.* (2021) Selective Ferroptosis Inhibitor Liproxstatin-1 Attenuates Neurological Deficits and Neuroinflammation after Subarachnoid Hemorrhage. *Neuroscience Bulletin*, **37**, 535-549. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00620-5>
- [44] Mei, H.L., Zhao, L.P., Li, W., Zheng, Z.W., Tang, D.M., Lu, X.L., *et al.* (2020) Inhibition of Ferroptosis Protects House Ear Institute-organ of Corti I Cells and Cochlear Hair Cells from Cisplatin-Induced Ototoxicity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 12065-12081. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15839>
- [45] Ye, L.F., Chaudhary, K.R., Zandkarimi, F., Harken, A.D., Kinslow, C.J., Upadhyayula, P.S., *et al.* (2020) Radiation-Induced Lipid Peroxidation Triggers Ferroptosis and Synergizes with Ferroptosis Inducers. *ACS Chemical Biology*, **15**, 469-484. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00939>
- [46] Liang, C., Zhang, X.L., Yang, M.S. and Dong, X.C. (2019) Recent Progress in Ferroptosis Inducers for Cancer Therapy. *Advanced Materials*, **31**, Article 1904197. <https://doi.org/10.1002/adma.201904197>
- [47] Li, J.B., Liu, J.A., Zhou, Z.A., Wu, R.L., Chen, X., Yu, C.H., *et al.* (2023) Tumor-Specific GPX4 Degradation Enhances Ferroptosis-Initiated Antitumor Immune Response in Mouse Models of Pancreatic Cancer. *Science Translational Medicine*, **15**, eadg3049. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg3049>
- [48] Hassannia, B., Vandenabeele, P. and Vanden Berghe, T. (2019) Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell*, **35**, 830-849. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.04.002>
- [49] Gao, M., Deng, J., Liu, F., Fan, A., Wang, Y., Wu, H., *et al.* (2019) Triggered Ferroptotic Polymer Micelles for Reversing Multidrug Resistance to Chemotherapy. *Biomaterials*, **223**, Article ID: 119486. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119486>
- [50] Efferth, T. (2017) From Ancient Herb to Modern Drug: Artemisia Annua and Artemisinin for Cancer Therapy. *Seminars in Cancer Biology*, **46**, 65-83. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.02.009>
- [51] Sun, Y.H., Xue, Z.X., Huang, T., Che, X.Y. and Wu, G.Z. (2022) Lipid Metabolism in Ferroptosis and Ferroptosis-Based Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 941618. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.941618>
- [52] Chen, X., Yu, C.H., Kang, R. and Tang, D.L. (2020) Iron Metabolism in Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 590226. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590226>
- [53] Zhou, Q., Yang, L., Li, T., Wang, K., Huang, X., Shi, J., *et al.* (2022) Mechanisms and Inhibitors of Ferroptosis in Psoriasis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 1019447. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1019447>
- [54] Miotto, G., Rossetto, M., Di Paolo, M.L., Orian, L., Venerando, R., Roveri, A., *et al.* (2020) Insight into the Mechanism of Ferroptosis Inhibition by Ferrostatin-1. *Redox Biology*, **28**, Article ID: 101328. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101328>
- [55] Zilka, O., Shah, R., Li, B., Friedmann Angeli, J.P., Griesser, M., Conrad, M., *et al.* (2017) On the Mechanism of Cytoprotection by Ferrostatin-1 and Liproxstatin-1 and the Role of Lipid Peroxidation in Ferroptotic Cell Death. *ACS Central Science*, **3**, 232-243. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00028>
- [56] Li, Q., Li, Q.-Q., Jia, J.-N., Sun, Q.-Y., Zhou, H.-H., Jin, W.-L., *et al.* (2019) Baicalein Exerts Neuroprotective Effects in Fecl3-Induced Posttraumatic Epileptic Seizures via Suppressing Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 638. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00638>
- [57] Du, Y. and Guo, Z. (2022) Recent Progress in Ferroptosis: Inducers and Inhibitors. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 501. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01297-7>

- [58] Sun, J.C., Wei, Q., Zhou, Y.B., Wang, J.Q., Liu, Q. and Xu, H. (2017) A Systematic Analysis of FDA-Approved Anti-cancer Drugs. *BMC Systems Biology*, **11**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s12918-017-0464-7>
- [59] Chekerov, R., Hilpert, F., Mahner, S., El-Balat, A., Harter, P., De Gregorio, N., *et al.* (2018) Sorafenib Plus Topotecan versus Placebo Plus Topotecan for Platinum-Resistant Ovarian Cancer (TRIAS): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 1247-1258. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30372-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30372-3)
- [60] Greenshields, A.L., Shepherd, T.G. and Hoskin, D.W. (2016) Contribution of Reactive Oxygen Species to Ovarian Cancer Cell Growth Arrest and Killing by the Anti-Malarial Drug Artesunate. *Molecular Carcinogenesis*, **56**, 75-93. <https://doi.org/10.1002/mc.22474>
- [61] Zhang, Y., Xia, M., Zhou, Z.Z., Hu, X., Wang, J., Zhang, M., *et al.* (2021) P53 Promoted Ferroptosis in Ovarian Cancer Cells Treated with Human Serum Incubated-Superparamagnetic Iron Oxides. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 283-296. <https://doi.org/10.2147/ijn.s282489>
- [62] Kato, I., Kasukabe, T. and Kumakura, S. (2020) Menin-MLL Inhibitors Induce Ferroptosis and Enhance the Anti-Proliferative Activity of Auranofin in Several Types of Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **57**, 1057-1071. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5116>
- [63] Jing, T.T., Guo, Y.L. and Wei, Y.Q. (2022) Carboxymethylated Pachyman Induces Ferroptosis in Ovarian Cancer by Suppressing NRF1/HO-1 Signaling. *Oncology Letters*, **23**, Article No. 161. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13281>
- [64] 李勇, 廖莎. 铁死亡相关基因的卵巢癌患者生存预测模型[J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34(1): 83-89.
- [65] Chen, Y., Liao, X.M., Jing, P., Hu, L.K., Yang, Z.Q., Yao, Y.C., *et al.* (2022) Linoleic Acid-Glucosamine Hybrid for Endogenous Iron-Activated Ferroptosis Therapy in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Molecular Pharmaceutics*, **19**, 3187-3198. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00333>
- [66] van Zyl, B., Tang, D. and Bowden, N.A. (2018) Biomarkers of Platinum Resistance in Ovarian Cancer: What Can We Use to Improve Treatment. *Endocrine-Related Cancer*, **25**, R303-R318. <https://doi.org/10.1530/erc-17-0336>
- [67] Wang, Y.N., Zhao, G.Y., Condello, S., Huang, H., Cardenas, H., Tanner, E.J., *et al.* (2021) Frizzled-7 Identifies Platinum-Tolerant Ovarian Cancer Cells Susceptible to Ferroptosis. *Cancer Research*, **81**, 384-399. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1488>
- [68] Chan, D.W., Yung, M.M., Chan, Y., Xuan, Y., Yang, H., Xu, D., *et al.* (2020) MAP30 Protein from Momordica Charantia Is Therapeutic and Has Synergic Activity with Cisplatin against Ovarian Cancer *in Vivo* by Altering Metabolism and Inducing Ferroptosis. *Pharmacological Research*, **161**, Article ID: 105157. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105157>
- [69] Cheng, Q., Bao, L.J., Li, M.Q., Chang, K.K. and Yi, X.F. (2021) Erastin Synergizes with Cisplatin via Ferroptosis to Inhibit Ovarian Cancer Growth *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 2481-2491. <https://doi.org/10.1111/jog.14779>
- [70] Rumford, M., Lythgoe, M., McNeish, I., Gabra, H., Tookman, L., Rahman, N., *et al.* (2020) Oncologist-Led BRCA 'Mainstreaming' in the Ovarian Cancer Clinic: A Study of 255 Patients and Its Impact on Their Management. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 3390. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60149-5>
- [71] Chao, A., Chang, T.-C., Lapke, N., Jung, S.-M., Chi, P., Chen, C.-H., *et al.* (2016) *Oncotarget*, **7**, 85529-85541. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13456>