

铁死亡与肿瘤微环境在透明细胞肾细胞癌中的动态互作：从机制到治疗

谢宗轩¹, 任煜^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴文理学院附属第一医院(绍兴市人民医院)泌尿外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年2月6日; 录用日期: 2026年2月28日; 发布日期: 2026年3月11日

摘要

透明细胞肾细胞癌(ccRCC)是肾癌最常见亚型, 具有分子异质性强、侵袭转移突出及治疗耐药等特征, 其脂质-活性氧积累特性与肿瘤微环境(TME)调控密切相关, 现有治疗因缺乏细胞亚群代谢动态的精准解析而受限。铁死亡作为铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式, 在ccRCC中兼具抑癌作用与逃逸机制, 且与TME存在动态互作, 为疾病诊疗提供新方向。在分子机制上, ccRCC中铁死亡受STEAP3、NCOA4及长链非编码RNA等多重调控, TME的细胞异质性及微环境压力可调节铁死亡敏感性, CHOP介导的信号轴是铁死亡与免疫调控的核心枢纽。诊断预后方面, 铁死亡相关基因模型及免疫-铁死亡联合标志物可有效预测患者生存与风险分层。治疗领域, 索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼等一线激酶抑制剂可诱导铁死亡, 人参皂苷Rh4等天然化合物为铁死亡增敏潜在候选药物, 但目前尚无ccRCC直接研究证据, 铁死亡诱导与免疫检查点抑制联合是核心研究方向。当前研究仍面临代谢调控争议、异质性解析及临床转化等挑战, 未来需借助空间多组学等技术深化研究, 推动ccRCC精准诊疗发展。

关键词

透明细胞肾细胞癌(ccRCC), 铁死亡, 肿瘤微环境(TME), 免疫调控, 分子机制, 诊断预后标志物, 治疗策略

Dynamic Interactions between Ferroptosis and the Tumor Microenvironment in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: From Mechanisms to Therapies

Zongxuan Xie¹, Yu Ren^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 谢宗轩, 任煜. 铁死亡与肿瘤微环境在透明细胞肾细胞癌中的动态互作: 从机制到治疗[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1877-1887. DOI: 10.12677/acm.2026.163974

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University (Shaoxing People's Hospital), Shaoxing Zhejiang

Received: February 6, 2026; accepted: February 28, 2026; published: March 11, 2026

Abstract

Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is the most common subtype of renal cell carcinoma, characterized by strong molecular heterogeneity, prominent invasiveness and metastasis, as well as therapeutic resistance. Its characteristic of lipid-reactive oxygen species accumulation is closely related to the regulation of the tumor microenvironment (TME), and current treatments are limited due to the lack of precise analysis of the metabolic dynamics of cell subpopulations. As an iron-dependent, lipid peroxidation-driven form of programmed cell death, ferroptosis exerts both tumor-suppressive effects and escape mechanisms in ccRCC, and exhibits dynamic interactions with the TME, providing a new direction for disease diagnosis and treatment. At the molecular mechanism level, ferroptosis in ccRCC is regulated by multiple factors including STEAP3, NCOA4, and long non-coding RNAs. The cellular heterogeneity of the TME and microenvironmental pressures can regulate ferroptosis sensitivity, and the CHOP-mediated signaling axis serves as the core hub connecting ferroptosis and immune regulation. In terms of diagnosis and prognosis, ferroptosis-related gene models and immune-ferroptosis combined biomarkers can effectively predict patients' survival outcomes and risk stratification. In the therapeutic field, sorafenib, sunitinib, pazopanib and other first-line kinase inhibitors have been confirmed to induce ferroptosis, and natural compounds such as ginsenoside Rh4 are potential candidate drugs for ferroptosis sensitization, but there is no direct research evidence in ccRCC at present, and the combination of ferroptosis induction and immune checkpoint inhibition is a core research direction. Current studies still face challenges such as controversies in metabolic regulation, difficulties in heterogeneity analysis, and clinical transformation. In the future, it is necessary to deepen research with the help of spatial multi-omics and other technologies to promote the development of precise diagnosis and treatment of ccRCC.

Keywords

Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC), Ferroptosis, Tumor Microenvironment (TME), Immune Regulation, Molecular Mechanism, Diagnostic and Prognostic Biomarkers, Therapeutic Strategies

Copyright © 2026 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. 引言与研究价值定位

1.1. 透明细胞肾细胞癌的临床特征与治疗挑战

透明细胞肾细胞癌(ccRCC)是肾癌中最常见的亚型,具有显著的分子异质性和不良预后特征[1]。其临床特征表现为高度侵袭性和转移倾向,且与独特的代谢重编程密切相关,这种重编程不仅涉及肿瘤细胞自身,还延伸至肿瘤微环境中的多种细胞类型[2][3]。ccRCC的脂质-活性氧积累特性是其突出标志[4],而SPI1/Pu.1等转录因子的高表达进一步与患者不良预后相关[5]。当前治疗面临的核心挑战包括靶向治疗耐药性、免疫治疗反应异质性,以及对肿瘤微环境中代谢交互作用的认知不足[2][3]。尤其值得注意的

是, 现有研究多局限于单一肿瘤细胞分析或将微环境细胞混合处理, 未能精确解析不同细胞亚群的代谢动态[2], 这极大限制了精准治疗策略的开发。

1.2. 铁死亡作为新型程序性细胞死亡形式的核心特征

铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式, 在肾细胞癌(RCC)的病理机制中具有重要生物学意义[1][5]。其分子本质是细胞内铁离子累积引发脂质活性氧(ROS)过度生成, 最终导致细胞膜系统崩溃[4][5]。与凋亡、坏死等其他死亡方式不同, 铁死亡受特定代谢通路(如谷胱甘肽代谢、铁稳态)调控, 并表现出独特的形态学特征[6][7]。在 ccRCC 中, 铁死亡过程呈现双重作用: 一方面通过脂质过氧化抑制肿瘤进展, 另一方面肿瘤细胞可通过抗氧化适应(如 USP35 等因子的保护作用)逃逸铁死亡[8][9]。这种细胞死亡形式与肿瘤免疫调控的潜在关联, 使其成为新型治疗靶点[6][10]。

1.3. 肿瘤微环境在 ccRCC 进展中的关键作用

ccRCC 的肿瘤微环境(TME)是由免疫细胞、基质细胞及细胞外基质构成的复杂生态系统, 在肿瘤进展、转移和免疫逃逸中发挥核心作用[11][12]。单细胞测序技术已揭示 ccRCC 微环境中髓系细胞、T 细胞等免疫亚群的显著异质性[13], 而空间多组学分析进一步证实不同细胞亚群的空间分布与代谢活性(如脂肪酸代谢)存在紧密关联[2][3]。微环境中的细胞间通讯网络(如免疫检查点分子交互)直接影响肿瘤的免疫抑制状态和患者预后[11][14]。值得注意的是, 衰老肿瘤细胞可通过分泌表型重塑微环境, 促进 ccRCC 的免疫逃逸[12]。此外, 微环境中的营养匮乏、缺氧及细胞密度等物理化学因素, 可动态调节肿瘤细胞对铁死亡的敏感性[15], 形成代谢-免疫-细胞死亡的交互调控轴, 这为联合靶向策略提供了理论依据[10][13]。

2. 铁死亡在 ccRCC 中的分子机制研究进展

铁死亡作为一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式, 在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)的发病机制中具有重要生物学意义。近年多组学研究(包括基因组学、表观基因组学、转录组学)揭示了 ccRCC 中铁死亡调控网络的复杂性。本节将系统阐述关键调控因子、铁代谢失衡机制、抗铁死亡靶点及非编码 RNA 网络的研究进展。

2.1. STEAP3 等关键调控因子的功能验证

VHL 基因是 ccRCC 的经典抑癌基因, 其失活导致 HIF-1 α /HIF-2 α 蛋白降解受阻并核内累积, 二者通过结合靶基因启动子区的缺氧反应元件(HRE)调控下游基因转录, 直接或间接调控铁死亡核心通路中的关键分子 GPX4、SLC7A11 及铁代谢相关基因, 塑造 ccRCC 细胞的铁死亡敏感性[1]。

对于 SLC7A11(胱氨酸/谷氨酸逆向转运体的核心亚基, 铁死亡负调控因子), HIF-1 α 可直接结合其启动子区 HRE 序列促进其转录表达, 使 ccRCC 细胞摄取胱氨酸增加, 谷胱甘肽(GSH)合成增多, 进而增强细胞抗氧化能力, 抑制脂质过氧化和铁死亡发生[3]; 而 HIF-2 α 对 SLC7A11 的调控呈双向性, 在低氧微环境下可协同 HIF-1 α 上调 SLC7A11, 而在常氧下其过表达则通过抑制 NF- κ B 通路间接下调 SLC7A11, 这也是 ccRCC 不同微环境区域铁死亡敏感性存在异质性的重要原因[1]。

对于 GPX4(谷胱甘肽过氧化物酶 4, 铁死亡核心抑制因子), HIF-2 α 为其主要调控因子, 可通过激活下游靶基因 SCD1(硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1)促进不饱和脂肪酸合成, 为 GPX4 提供作用底物, 同时 HIF-2 α 可通过上调抗氧化蛋白 PRDX6 增强 GPX4 的抗氧化活性, 共同抑制 ccRCC 细胞的铁死亡; 而 HIF-1 α 对 GPX4 无直接转录调控作用, 主要通过调控铁代谢间接影响其功能[8]。

此外, HIF-1 α 可直接上调铁转运蛋白 TFRC 的表达, 促进 ccRCC 细胞摄取铁离子, 同时下调铁输出

蛋白 FPN1, 导致细胞内游离铁累积, 为铁死亡发生提供物质基础, 这种“促铁累积但强抗氧化”的双重调控, 是 ccRCC 细胞铁死亡敏感性呈时空异质性的核心分子机制[5]。

2.2. STEAP3 等关键调控因子的功能验证

STEAP3 (Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3) 被鉴定为铁死亡相关差异基因, 其表达受微环境力学特性调控[16]。在硬基质微环境中(如肝硬化组织或 HCC 侵袭前沿), STEAP3 表达显著降低; 而在软基质区域(如正常肝组织或 HCC 中心区), STEAP3 表达升高[16]。功能上, STEAP3 通过催化三价铁(Fe^{3+})还原为二价铁(Fe^{2+})参与铁死亡诱导[17]。过表达 STEAP3 可促进铁死亡, 并抑制免疫检查点分子 PD-L2 的表达[16]。值得注意的是, STEAP3 的表达水平与 $\text{CD}4^+$ T 细胞、 $\text{CD}8^+$ T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞浸润显著相关, 提示其兼具调控肿瘤免疫微环境的功能[16]。且 STEAP3 的表达受 HIF-1 α 的负调控, ccRCC 中 HIF-1 α 高表达可抑制 STEAP3 的转录, 进而降低细胞内二价铁生成, 成为肿瘤细胞逃逸铁死亡的另一重要途径[16]。

2.3. NCOA4 介导的铁代谢失衡机制

核受体辅激活因子 4 (NCOA4) 是铁蛋白自噬(ferritinophagy)的核心调控因子, 通过介导铁蛋白降解导致细胞内游离铁积累, 进而驱动脂质过氧化与铁死亡[18]-[20]。在 ccRCC 相关机制中: NCOA4 表达受转录因子 FOXO1 直接抑制, 敲除 FOXO1 可增强 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 加剧铁死亡[18]。IL-6/STAT3 信号通路正向调控 NCOA4, STAT3 抑制剂可降低 NCOA4 水平以抑制铁死亡[21]。翻译后修饰调控: SUMO1 在 K81、K343、K600 位点对 NCOA4 进行 SUMO 化修饰, 增强其蛋白稳定性并促进铁死亡; 而去 SUMO 化酶 SENP2 可逆转此过程[22]。此外, AMPK α 2 通过磷酸化 NCOA4 的 S151 位点, 促进分子伴侣介导的自噬(CMA)途径降解 NCOA4 [23]。遗传变异 rs7077830 可直接调控 NCOA4 表达, 其基因型与前列腺癌铁死亡状态直接关联, 提示 NCOA4 在泌尿肿瘤中具抑癌功能[20]。ccRCC 中 HIF-2 α 可通过下调 AMPK α 2 的表达, 减少 NCOA4 的降解, 导致细胞内铁蛋白自噬增强、游离铁累积, 这与 HIF-1 α 介导的抗氧化调控形成制衡, 共同决定 ccRCC 细胞的铁死亡最终走向[23]。

2.4. 铁死亡相关 lncRNAs 的调控网络(DUXAP8/LINC02609/LUCAT1)

长链非编码 RNA (lncRNA) 通过调控铁死亡相关基因参与 ccRCC 进展: STEAP3-AS1: 缺氧诱导因子 HIF-1 α 转录上调该反义 lncRNA [24]。其核心机制为: STEAP3-AS1 竞争性结合 YTHDF2 蛋白, 阻断 YTHDF2 介导的 STEAP3 mRNA 降解, 从而增强 STEAP3 蛋白表达[24]。激活的 STEAP3 通过 Wnt/ β -catenin 信号轴促进肿瘤增殖与转移。此外, STEAP3-AS1 可招募 BRG1/ERG/P300 复合物, 通过组蛋白修饰(H3K181a)激活基质金属蛋白酶 MMP9 的转录, 增强肿瘤侵袭性[25]。

3. 肿瘤微环境特征与铁死亡的动态互作

3.1. 单细胞测序揭示的微环境细胞图谱

透明细胞肾细胞癌(ccRCC)的肿瘤微环境(TME)具有高度异质性, 其代谢重编程不仅局限于肿瘤细胞, 还广泛涉及微环境中多种细胞类型。通过整合 9 个主要的 ccRCC 单细胞 RNA 测序数据库(涵盖 195 个样本), 结合空间转录组学数据, 研究揭示了不同细胞类型在肿瘤微环境中的代谢活性差异[2]。这种单细胞层面的分析克服了传统批量测序将微环境细胞视为混合群体的局限, 精确识别了 TME 内各类细胞的代谢变化特征。此外, 基于成像质谱流式技术对转移性 ccRCC 患者肿瘤组织的分析, 进一步量化了 TME 中免疫细胞的浸润模式, 为解析细胞间通讯网络奠定了基础[26]。

3.2. 髓系细胞亚群与铁死亡敏感性的伪时序分析

肿瘤微环境中的营养匮乏、缺氧及细胞密度等动态因素显著调节铁死亡敏感性[15]。髓系细胞作为 TME 的关键组分, 其亚群分化状态与铁死亡调控存在潜在关联。伪时序分析显示, 微环境压力(如缺氧)可重塑髓系细胞的代谢表型, 进而影响其对铁死亡的响应能力, 这种调控可能通过改变细胞间脂质过氧化信号传递或铁离子稳态实现, 但具体机制仍需结合单细胞轨迹分析进一步验证[15]。值得注意的是, 铁死亡诱导在 TME 中可能同时触发免疫抑制效应, 影响髓系细胞的先天性与适应性免疫应答功能[27]。

3.3. 相关铁死亡基因的功能聚类

目前文献尚未明确报道 ccRCC 中“16 个免疫相关铁死亡基因”的具体功能聚类。但现有研究证实, 铁死亡与 TME 免疫调控存在广泛交叉对话。例如, 铁死亡过程可诱导免疫原性细胞死亡(ICD), 释放损伤相关分子模式(DAMPs), 激活树突细胞并增强 T 细胞抗肿瘤免疫[10][27]。同时, 铁积累通过调节免疫细胞活性(如 T 细胞功能)参与抗肿瘤应答[28]。在基因层面, 57 个铁死亡相关基因(FRGs)的 mRNA 表达谱可构建三种 ccRCC 铁死亡模式, 这些模式具有显著差异的预后及免疫细胞浸润特征(尤其是 T 细胞)[13]。此外, 铁死亡与免疫检查点抑制剂的协同作用机制提示免疫相关基因可能通过调控铁死亡敏感性影响治疗响应[29]。

4. 免疫调控与铁死亡的协同作用机制

铁死亡与免疫调控在肿瘤微环境中存在复杂的双向相互作用, 深刻影响着抗肿瘤免疫应答和治疗效果。铁死亡不仅直接导致肿瘤细胞死亡, 还能显著重塑肿瘤免疫微环境, 影响免疫细胞的功能和活性。同时, 免疫细胞及其释放的因子也能调控肿瘤细胞对铁死亡的敏感性。这种动态互作在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)的进展和治疗反应中扮演着关键角色[30]-[32]。

4.1. 铁死亡诱导的免疫原性细胞死亡特征

铁死亡是一种具有免疫原性的细胞死亡形式。当肿瘤细胞发生铁死亡时, 会释放特定的损伤相关分子模式(DAMPs)。这些 DAMPs 作为危险信号, 能够被免疫细胞识别, 从而增强肿瘤的免疫原性, 这种免疫原性特征的增强有助于打破肿瘤的免疫耐受状态。研究表明, 诱导铁死亡可以促进 T 细胞向肿瘤组织的浸润, 提高肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性[33]。铁死亡诱导的免疫原性细胞死亡(ICD)特征, 包括释放特定的信号分子, 是连接铁死亡与抗肿瘤免疫激活的重要桥梁。

4.2. 铁积累与免疫细胞激活的交叉对话

铁代谢失衡是铁死亡的核心特征, 而铁离子在免疫细胞功能和肿瘤免疫微环境塑造中同样起着关键作用。铁积累与免疫细胞激活之间存在复杂的交叉对话[34]。一方面, 特定的免疫细胞亚群能够诱导肿瘤细胞发生铁死亡。例如, CD8⁺ T 细胞和自然杀伤(NK)细胞可以通过释放干扰素- γ (IFN- γ)来抑制肿瘤细胞中的 system Xc⁻(胱氨酸/谷氨酸逆向转运体)功能, 从而诱发铁死亡[31]。另一方面, 铁死亡本身对免疫细胞的功能具有双重影响。虽然铁死亡肿瘤细胞释放的 DAMPs 可以刺激抗肿瘤免疫, 但铁死亡若发生在免疫细胞(如树突状细胞、T 细胞)内部, 则会损害这些免疫细胞的功能和存活, 削弱整体的免疫监视能力, 甚至可能促进免疫抑制性微环境的形成[35]。这种铁积累与免疫细胞激活之间的双向调节构成了肿瘤免疫微环境动态变化的重要环节[30][34]。

4.3. CHOP 介导的 ER 应激 - 铁死亡 - 免疫应答轴

内质网(ER)应激通路是连接铁死亡与免疫调控的重要分子枢纽, 其中 CCAAT/增强子结合蛋白同源

蛋白(CHOP)是核心调控因子。研究表明,内质网应激激活的 PERK-eIF2 α -ATF4 信号通路会上调 CHOP 的表达[36]-[38]。CHOP 的激活会进一步诱导下游靶基因如 CHAC1 (谷胱甘肽特异性 γ -谷氨酰转氨酶 1)的表达。CHAC1 能降解谷胱甘肽(GSH),而 GSH 是关键抗氧化剂和铁死亡抑制因子,因此 CHOP 通路的激活最终加剧了铁死亡[36]。这条 ATF4-CHOP-CHAC1 信号轴不仅在肿瘤细胞铁死亡中起作用,也调控着免疫细胞的功能状态。例如,在树突状细胞(DCs)中,Sesn2 蛋白被证明可以通过下调 ATF4-CHOP-CHAC1 信号通路来抑制铁死亡,从而维持 DCs 在应激状态(如脓毒症)下的抗氧化能力和免疫功能[36]。在 ccRCC 背景下,这条 ER 应激-铁死亡-免疫应答轴(特别是 CHOP 介导的信号)可能深刻影响肿瘤微环境中免疫细胞的活性、肿瘤细胞的死亡方式以及最终的抗肿瘤免疫应答强度,为理解免疫-铁死亡协同作用提供了关键的分子基础[36]-[38]。

5. 诊断与预后生物标志物开发

5.1. 铁死亡相关基因特征预后模型

基于 57 个铁死亡相关基因(FRGs)的 mRNA 表达谱,研究构建了三种具有显著预后差异的铁死亡模式。这些模式不仅与患者生存结局密切相关,还展现出不同的免疫细胞浸润特征,特别是在 T 细胞浸润方面表现出明显差异[13]。值得注意的是,三个铁死亡相关长链非编码 RNA (lncRNAs)——DUXAP8、LINC02609 和 LUCAT1——被证实与肾透明细胞癌患者的总体生存率独立相关。高风险评分的患者表现出更差的总生存期(OS),且这些 lncRNAs 的表达水平及其风险评分与临床病理特征显著关联,主成分分析进一步证实,这三个铁死亡相关 lncRNAs 能有效区分肾透明细胞癌患者的风险层级,基于此建立的预后风险评估模型,可准确预测肾透明细胞癌患者的生存结局[39]。此外,通过 LASSO 算法和多变量 Cox 回归分析,研究者还开发了铁死亡相关多基因风险特征(FRGsig),并构建了 FRGsig 评分模型。该模型结合肿瘤微环境分析,验证了其在预后评估中的价值[29]。另一项研究提出的程序性细胞死亡指数(PCDI)同样被证明可用于肾透明细胞癌及其他多种癌症的预后预测[40]。

5.2. 免疫-铁死亡联合标志物的临床验证

铁死亡相关基因特征与肿瘤免疫微环境存在紧密交互。前述三种铁死亡模式的分析显示,不同模式对应独特的免疫细胞浸润状态,其中高风险组患者的免疫微环境特征与不良预后直接关联[13]。在铁死亡相关 lncRNAs (DUXAP8/LINC02609/LUCAT1)构建的预后模型中,风险评分与免疫细胞浸润程度显著相关,表明免疫-铁死亡联合标志物具有临床可操作性[39]。基于 FRGsig 评分模型的验证进一步证实,铁死亡相关基因特征可反映肿瘤微环境中免疫细胞的动态变化,为预后分层提供依据[29]。此外,研究探索了铁死亡与免疫相关(FI)生物标志物的联合应用潜力,尤其关注其通过异常 DNA 甲基化调控转移性肾透明细胞癌发展的机制。这类联合标志物可能成为预测晚期患者(如发生转移者)预后的重要工具,此类患者 5 年生存率仅约 10% [41]。

6. 治疗策略的创新方向

6.1. 索拉非尼及舒尼替尼、帕唑帕尼等一线激酶抑制剂的铁死亡诱导机制

索拉非尼作为晚期肝细胞癌(HCC)的一线分子靶向药物,已被证实是 HCC 中有效的铁死亡诱导剂[42]。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,体内外实验均表明铁死亡显著贡献了索拉非尼的抗癌作用;索拉非尼治疗的小鼠体内脂质过氧化产物的显著积累,突显了铁死亡在其治疗反应中的重要性[43]。在 HCC 中的机制研究表明,索拉非尼加速了 TRIM54 介导的 FSP1 (铁死亡抑制蛋白 1)的泛素化和降解,从而降低了 FSP1 蛋白水平。敲低 FSP1 使 HCC 细胞对索拉非尼诱导的铁死亡更敏感。相反,TRIM54 的敲除则阻断

了索拉非尼诱导的铁死亡[44]。值得注意的是, 在索拉非尼耐药的 HCC 样本中观察到的铁死亡水平低于索拉非尼敏感的 HCC 样本, 提示索拉非尼耐药可能与铁死亡抑制有关[42]。

舒尼替尼和帕唑帕尼是 ccRCC 一线抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 二者的抗肿瘤作用均与铁死亡诱导密切相关, 也是其在 ccRCC 中发挥疗效的重要分子机制[29] [45]。舒尼替尼可通过抑制 VEGF/VEGFR 通路下调 HIF-2 α 的表达, 进而抑制其下游 SLC7A11 和 GPX4 的转录, 降低 ccRCC 细胞的抗氧化能力, 同时舒尼替尼可上调 TFRC 的表达促进铁离子摄取, 双重作用下诱导脂质过氧化和铁死亡发生; 且在舒尼替尼耐药的 ccRCC 细胞中, 可检测到 SLC7A11 和 GPX4 的高表达, 铁死亡通路被显著激活, 提示恢复铁死亡敏感性可逆转舒尼替尼耐药[45]。

帕唑帕尼则通过靶向抑制 c-Met 和 VEGFR2 通路, 阻断 ERK1/2 信号的激活, 进而抑制 Nrf2 的核转位, Nrf2 作为抗氧化转录因子, 其活性受抑可导致下游铁死亡负调控基因(包括 SLC7A11、GPX4、HO-1)的表达下调, 最终促进 ccRCC 细胞的铁死亡; 临床样本分析显示, 帕唑帕尼治疗有效的 ccRCC 患者肿瘤组织中脂质过氧化水平显著高于治疗无效者, 证实铁死亡诱导是帕唑帕尼临床疗效的重要支撑[29]。

6.2. 人参皂苷 Rh4 等天然化合物的增敏作用

人参皂苷 Rh4 (Rh4)是从人参中提取的具有多种药理活性的生物活性成分, 包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤和增强免疫力等[46]。在衰老骨骼肌模型中, Rh4 改善了肌纤维形态, 产生了抗炎反应, 并通过激活 SIRT1 信号通路发挥保护作用[47]。在脂毒性诱导的人主动脉内皮细胞(HAEC)损伤模型中, 研究发现人参皂苷 Rh4 与 AMPK α 1 结合最强, 并证实其可激活 AMPK。Rh4 在体内外均能有效减轻高脂血症相关的内皮损伤和氧化应激, 恢复细胞活力、线粒体膜电位和线粒体耗氧率[48]。在结直肠癌(CRC)模型中, 人参皂苷 Rh4 联合化疗药物伊立替康(CPT-11)可进一步减轻结肠肿瘤的重量和体积, 促进肿瘤细胞凋亡, 并通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路增强 CPT-11 的抗肿瘤活性[49]。这些研究表明 Rh4 通过调节关键信号通路(如 SIRT1、AMPK Wnt/ β -catenin)和改善线粒体功能, 具有增强其他治疗方式(如化疗)效果的潜力, 即增敏作用[47]-[49]。尚无针对 ccRCC 的体内外实验证据, 存在显著的证据缺口, 其在 ccRCC 中的铁死亡调控作用及增敏效果仍需进一步验证。

6.3. 铁死亡诱导与免疫检查点抑制的联合方案

铁死亡参与 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。靶向肿瘤铁死亡通路的治疗方法与免疫检查点阻断药物联合, 可提高癌症免疫治疗的疗效[29]。铁死亡通过调节细胞内铁水平、脂质代谢和抗氧化系统来重塑肿瘤微环境(TME), 从而显著增强免疫检查点抑制剂(ICIs)的功效[50]。在肾细胞癌(RCC)中, 铁死亡与各种肿瘤微环境相关分子可能在 RCC 的发展和治疗过程中共同发生。深入了解铁死亡的相互作用、核心靶点及相关药物, 可能为 RCC 治疗提供新的联合用药策略[51]。铁死亡在治疗调控中的意义, 包括其与免疫检查点抑制剂和代谢干预的潜在整合, 是当前研究的重要方向[1]。这种联合策略的核心在于利用铁死亡诱导的免疫原性细胞死亡和微环境重塑, 克服免疫治疗耐药性, 实现协同抗肿瘤效应[29] [50]。

7. 当前争议与未来展望

7.1. 糖尿病等代谢因素对铁死亡调控的影响争议

在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中, 代谢重编程与铁死亡失调的相互作用存在显著争议。ccRCC 的特征性代谢失调涉及脂质代谢改变, 这直接驱动铁死亡抵抗和肿瘤恶性进展[8]。然而, 代谢因素如脂质积累和能量应激如何精确调控铁死亡仍不明确, 特别是在不同细胞类型和微环境背景下。例如, 肿瘤细胞通过脂质重编程适应微环境, 从而逃避铁死亡, 但这一过程在免疫细胞中的影响尚未完全阐明[3]。此外,

代谢干预策略(如靶向脂质代谢)在临床前研究中显示出潜力,但其与铁死亡诱导的协同效应存在争议,部分源于代谢异质性和患者特异性因素。这些争议突显了代谢-铁死亡轴在 ccRCC 中的复杂性,需进一步研究以澄清机制并指导治疗优化[3] [8]。

7.2. 单细胞时空异质性带来的机制解释挑战

单细胞测序技术揭示了 ccRCC 肿瘤微环境的细胞图谱异质性,但这也引入了机制解释的挑战。通过整合 9 个主要单细胞 RNA 测序数据库(涵盖 195 个样本),研究识别了不同细胞亚群的代谢和铁死亡敏感性差异[2]。然而,时空异质性导致铁死亡相关基因表达在髓系细胞和肿瘤细胞间动态变化,难以建立统一的调控模型[1]。伪时序分析显示免疫细胞亚群与铁死亡敏感性存在关联,但样本间的变异性和技术局限性(如批次效应)阻碍了因果机制的推断[14]。这些挑战强调了需开发更精细的算法和跨队列验证,以解决异质性对铁死亡机制解释的干扰。

7.3. 类器官与空间多组学技术的应用前景

空间多组学技术在解析 ccRCC 铁死亡机制中展现出广阔前景。空间转录组学数据被用于分析代谢活性与空间分布的关联,有助于定位铁死亡相关基因在微环境中的特异性表达[2]。多组学整合(包括基因组学、表观组学和转录组学)可深入剖析铁死亡的分子基础,为靶向治疗提供新见解[45] [52] [53]。尽管类器官模型在语料中未直接提及,但空间技术能模拟肿瘤生态,预测铁死亡与免疫应答的动态互作。未来应用需结合高分辨率成像和大样本队列,以验证这些技术在临床转化中的潜力。

7.4. 临床转化中的药物递送与耐药性问题

铁死亡诱导疗法的临床转化面临药物递送和耐药性挑战。ccRCC 常对酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂表现出抵抗,而铁死亡靶向治疗虽有望克服耐药,但缺乏特异性标志物和微环境复杂性阻碍其应用[45] [52]。例如,葡萄糖剥夺通过 AMPK 激活增强 GPX4 依赖性铁死亡,但能量应激条件下的耐药机制(如抗氧化适应)尚未完全解析[53]。药物递送问题包括如何精准靶向肿瘤细胞,同时避免对免疫细胞的脱靶效应[52]。此外,耐药性源于铁死亡与微环境因子的互作(如营养稀缺和缺氧),需开发联合方案(如铁死亡诱导剂与代谢干预)以提升疗效[45] [52] [53]。

参考文献

- [1] Wang, X., Li, J., Zhang, Y., Huang, R., Zhang, P. and Hu, H. (2026) Ferroptosis in Renal Cell Carcinoma: Integrative Multi-Omics Insights and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Surgery (London, England)*, **112**. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000004583>
- [2] Yang, G., Cheng, J., Xu, J., Shen, C., Lu, X., He, C., et al. (2024) Metabolic Heterogeneity in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Revealed by Single-Cell RNA Sequencing and Spatial Transcriptomics. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04848-x>
- [3] Lin, H., Fu, L., Li, P., Zhu, J., Xu, Q., Wang, Y., et al. (2023) Fatty Acids Metabolism Affects the Therapeutic Effect of Anti-PD-1/PD-L1 in Tumor Immune Microenvironment in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 343. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04161-z>
- [4] Zhu, Z., Zhang, C., Qian, J., Feng, N., Zhu, W., Wang, Y., et al. (2022) Construction and Validation of a Ferroptosis-Related Long Noncoding RNA Signature in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 283. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02700-0>
- [5] Xue, W., Wu, Z., Li, J., Jin, P., Zhu, Y., Li, Z., et al. (2025) Therapeutic Targeting SPI1 in Combination with Erastin Promotes Ferroptosis in ccRCC. *Communications Biology*, **8**, Article No. 1772. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08900-4>
- [6] Yang, X., Liu, Y., Wang, Z., Jin, Y. and Gu, W. (2024) Ferroptosis as a New Tool for Tumor Suppression through Lipid Peroxidation. *Communications Biology*, **7**, Article No. 1475. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07180-8>

- [7] Feng, Q., Yang, Y., Ren, K., Qiao, Y., Sun, Z., Pan, S., *et al.* (2023) Broadening Horizons: The Multifaceted Functions of Ferroptosis in Kidney Diseases. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 3726-3743. <https://doi.org/10.7150/ijbs.85674>
- [8] Deng, Q., Ji, Y., Liu, J. and Wen, T. (2025) Lipid Reprogramming and Ferroptosis Crosstalk in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Metabolic Vulnerabilities and Therapeutic Targeting. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 236. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02457-w>
- [9] Wang, S., Wang, T., Zhang, X., Cheng, S., Chen, C., Yang, G., *et al.* (2023) The Deubiquitylating Enzyme USP35 Restricts Regulated Cell Death to Promote Survival of Renal Clear Cell Carcinoma. *Cell Death & Differentiation*, **30**, 1757-1770. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01176-3>
- [10] Lei, G., Zhuang, L. and Gan, B. (2024) The Roles of Ferroptosis in Cancer: Tumor Suppression, Tumor Microenvironment, and Therapeutic Interventions. *Cancer Cell*, **42**, 513-534. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.011>
- [11] Chen, L.X., Zeng, S.J., Liu, X.D., *et al.* (2023) Cell-Cell Communications Shape Tumor Microenvironment and Predict Clinical Outcomes in Clear Cell Renal Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **21**, 113. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03858-x>
- [12] Zhou, P., Liu, Z., Hu, H., Lu, Y., Xiao, J., Wang, Y., *et al.* (2022) Comprehensive Analysis of Senescence Characteristics Defines a Novel Prognostic Signature to Guide Personalized Treatment for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 901671. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.901671>
- [13] Bai, D., Feng, H., Yang, J., Yin, A., Lin, X., Qian, A., *et al.* (2021) Genomic Analysis Uncovers Prognostic and Immunogenic Characteristics of Ferroptosis for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **25**, 186-197. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.05.009>
- [14] Ferrall-Fairbanks, M.C., Chakiryan, N.H., Chobrutskiy, B.I., Kim, Y., Teer, J.K., Berglund, A., *et al.* (2022) Quantification of T- and B-Cell Immune Receptor Distribution Diversity Characterizes Immune Cell Infiltration and Lymphocyte Heterogeneity in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research*, **82**, 929-942. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-1747>
- [15] Hua, Y., Yang, S., Zhang, Y., Li, J., Wang, M., Yeerkenbieke, P., *et al.* (2024) Modulating Ferroptosis Sensitivity: Environmental and Cellular Targets within the Tumor Microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02925-5>
- [16] Wang, S., Chen, L. and Liu, W. (2022) Matrix Stiffness-Dependent STEAP3 Coordinated with PD-L2 Identify Tumor Responding to Sorafenib Treatment in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02634-7>
- [17] Peng, R., Zheng, M., Kang, H., Dong, Y., Wang, P., Wang, C., *et al.* (2025) Methyl-CpG-Binding Domain 2 Mitigates Osteoarthritis through Steap3 Promoter Methylation and Chondrocyte Ferroptosis Regulation. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 2629-2642. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01586-y>
- [18] Wang, X., *et al.* (2024) FOXO1-NCOA4 Axis Contributes to Cisplatin-Induced Cochlea Spiral Ganglion Neuron Ferroptosis via Ferritinophagy. *Advanced Science (Weinh)*, **11**, e2402671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39206719/>
- [19] Guo, C., Zhu, Y., Zhao, X., Xu, H., Li, Y., Chen, R., *et al.* (2025) Regulation of Ferroptosis Ameliorates Silica Nanoparticle-Induced Lung Injury by Inhibiting NCOA4-Mediated Ferritinophagy. *Chemico-Biological Interactions*, **418**, Article ID: 111611. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111611>
- [20] Ma, S., Ge, Y., Lu, Z., Zhang, J., Zhang, Q., Peng, Y., *et al.* (2025) Integrated Omics and Multicohort Analyses Identify an Enhancer Variant Linking Ferroptosis to Precision Therapy in Prostate Cancer. *Cancer Research*, **85**, 3771-3790. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-24-5018>
- [21] Zhu, M.Y., *et al.* (2023) STAT3 Signaling Promotes Cardiac Injury by Upregulating NCOA4-Mediated Ferritinophagy and Ferroptosis in High-Fat-Diet Fed Mice. *Free Radical Biology and Medicine*, **201**, 111-125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36940731/>
- [22] Xue, S., Zeng, J., Hao, J., Cai, W., Ding, Y., Chao, Y., *et al.* (2025) SENP2-Mediated Desumoylation of NCOA4 Protects against Ferritinophagy-Dependent Ferroptosis in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Autophagy*, **21**, 2367-2384. <https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2504792>
- [23] Liu, X.J., *et al.* (2026) AMPK α 2 Attenuates Doxorubicin Induced Ferroptosis by Promoting NCOA4 Degradation in Triple Negative Breast Cancer. *Drug Resistance Updates*, **85**, Article ID: 101349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41494353/>
- [24] Zhou, L., Jiang, J., Huang, Z., Jin, P., Peng, L., Luo, M., *et al.* (2022) Hypoxia-Induced lncRNA STEAP3-AS1 Activates Wnt/ β -Catenin Signaling to Promote Colorectal Cancer Progression by Preventing m6A-Mediated Degradation of STEAP3 mRNA. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01638-1>
- [25] Lv, J.J., *et al.* (2025) The LncRNA STEAP3-AS1 Promotes Liver Metastasis in Colorectal Cancer by Regulating Histone Lactylation through Chromatin Remodelling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, 205.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40665344/>
- [26] Govindarajan, A., Salgia, N.J., Li, H., Castro, D.V., Mirzapioazova, T., Armstrong, B., *et al.* (2023) Characterization of Papillary and Clear Cell Renal Cell Carcinoma through Imaging Mass Cytometry Reveals Distinct Immunologic Profiles. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1182581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1182581>
- [27] Kim, R., Taylor, D., Vonderheide, R.H. and Gabrilovich, D.I. (2023) Ferroptosis of Immune Cells in the Tumor Microenvironment. *Trends in Pharmacological Sciences*, **44**, 542-552. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.06.005>
- [28] Zhai, X., Lin, Y., Zhu, L., Wang, Y., Zhang, J., Liu, J., *et al.* (2024) Ferroptosis in Cancer Immunity and Immunotherapy: Multifaceted Interplay and Clinical Implications. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **75**, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.08.004>
- [29] Liu, L., Jin, H., Dong, M., Tian, J., Li, H., Liu, Q., *et al.* (2022) Identification of Ferroptosis-Related Signature with Potential Implications in Prognosis and Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma. *Apoptosis*, **27**, 946-960. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01766-5>
- [30] Gao, J., Zhang, X., Liu, Y. and Gu, X. (2025) Ferroptosis in Immune Cells: Implications for Tumor Immunity and Cancer Therapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **84**, 59-73. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2025.06.007>
- [31] Li, S. and Li, Z. (2026) The Crosstalk between Ferroptosis and the Immune System in Urological Cancers: Mechanisms, Prognostic Value, and Therapeutic Implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **218**, Article ID: 105070. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.105070>
- [32] Wang, W., Li, H., Liang, S., Hu, Y., Ding, J., Wu, X., *et al.* (2025) Bridging the Gap: Ferroptosis of Immune Cells in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1648432. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1648432>
- [33] Ebrahimnezhad, M., Valizadeh, A. and Yousefi, B. (2025) Ferroptosis and Immunotherapy: Breaking Barriers in Cancer Treatment Resistance. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **214**, Article ID: 104907. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104907>
- [34] Bu, X.R. and Wang, L.F. (2025) Iron Metabolism and the Tumor Microenvironment: A New Perspective on Cancer Intervention and Therapy (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **55**, Article No. 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39749705/>
- [35] Liu, R.B., *et al.* (2024) Regulation of Gut Microbiota on Immune Cell Ferroptosis: A Novel Insight for Immunotherapy against Tumor. *Cancer Letters*, **598**, Article ID: 217115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39025428/>
- [36] Li, J., Ren, C., Wang, L., Yao, R., Dong, N., Wu, Y., *et al.* (2021) Sestrin2 Protects Dendrite Cells against Ferroptosis Induced by Sepsis. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 834. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04122-8>
- [37] Zhao, C., Yu, D., He, Z., Bao, L., Feng, L., Chen, L., *et al.* (2021) Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Autophagy Activation Is Involved in Cadmium-Induced Ferroptosis of Renal Tubular Epithelial Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **175**, 236-248. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.008>
- [38] He, Z., Shen, P., Feng, L., Hao, H., He, Y., Fan, G., *et al.* (2022) Cadmium Induces Liver Dysfunction and Ferroptosis through the Endoplasmic Stress-Ferritinophagy Axis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **245**, Article ID: 114123. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114123>
- [39] Xing, X., Yao, Z., Ou, J., Xing, C. and Li, F. (2021) Development and Validation of Ferroptosis-Related lncRNAs Prognosis Signatures in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 591. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02284-1>
- [40] Wu, Z., Jin, M., Xin, P. and Zhang, H. (2023) Leveraging Diverse Cell-Death Related Signature Predicts the Prognosis and Immunotherapy Response in Renal Clear Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1293729. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1293729>
- [41] Xing, X., Liu, Y., Liu, J., Zhou, H., Zhang, H., Zuo, Q., *et al.* (2022) Comprehensive Analysis of Ferroptosis- and Immune-Related Signatures to Improve the Prognosis and Diagnosis of Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 851312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.851312>
- [42] Gao, Y., Tong, M., Wong, T., Ng, K., Xie, Y., Wang, Z., *et al.* (2023) Long Noncoding RNA URB1-Antisense RNA 1 (AS1) Suppresses Sorafenib-Induced Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma by Driving Ferritin Phase Separation. *ACS Nano*, **17**, 22240-22258. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.3c01199>
- [43] Huang, C., Chen, L., Chen, C., Wang, C. and Hong, S. (2024) MCL1 Inhibition: A Promising Approach to Augment the Efficacy of Sorafenib in NSCLC through Ferroptosis Induction. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01908-5>
- [44] Liu, M., Shi, C., Song, Q., Kang, M., Jiang, X., Liu, H., *et al.* (2023) Sorafenib Induces Ferroptosis by Promoting TRIM54-Mediated FSP1 Ubiquitination and Degradation in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Communications*, **7**, e0246. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000246>

-
- [45] Wang, Y., Lu, J., Lin, B., Chen, J., Lin, F., Zheng, Q., *et al.* (2025) Integrated Analysis of MIOX Gene in Prognosis of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 368. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07698-7>
- [46] Wu, Y., Duan, Z., Qu, L., Zhang, Y., Zhu, C. and Fan, D. (2023) Gastroprotective Effects of Ginsenoside Rh4 against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury by Inhibiting the MAPK/NF- κ B Signaling Pathway. *Food & Function*, **14**, 5167-5181. <https://doi.org/10.1039/d2fo03693b>
- [47] Zhu, A., Duan, Z., Chen, Y., Zhu, C. and Fan, D. (2023) Ginsenoside Rh4 Delays Skeletal Muscle Aging through SIRT1 Pathway. *Phytomedicine*, **118**, Article ID: 154906. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154906>
- [48] Zhang, J., Lv, W., Liu, X., Sun, Z., Zeng, M., Kang, J., *et al.* (2024) Ginsenoside Rh4 Prevents Endothelial Dysfunction as a Novel AMPK Activator. *British Journal of Pharmacology*, **181**, 3346-3363. <https://doi.org/10.1111/bph.16403>
- [49] Bai, X., Deng, J., Duan, Z., Fu, R., Zhu, C. and Fan, D. (2024) Ginsenoside Rh4 Alleviates Gastrointestinal Mucositis and Enhances Chemotherapy Efficacy through Modulating Gut Microbiota. *Phytomedicine*, **128**, Article ID: 155577. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155577>
- [50] Xia, W., Lv, Y., Zou, Y., Kang, Z., Li, Z., Tian, J., *et al.* (2025) The Role of Ferroptosis in Colorectal Cancer and Its Potential Synergy with Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1526749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1526749>
- [51] He, C., Li, Q., Wu, W., Liu, K., Li, X., Zheng, H., *et al.* (2024) Ferroptosis-Associated Genes and Compounds in Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1473203. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1473203>
- [52] Lei, G. and Gan, B. (2024) Exploring Ferroptosis-Inducing Therapies for Cancer Treatment: Challenges and Opportunities. *Cancer Research*, **84**, 961-964. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-4042>
- [53] Li, Y., Zhang, Y., Qiu, Q., Wang, L., Mao, H., Hu, J., *et al.* (2022) Energy-Stress-Mediated AMPK Activation Promotes Gpx4-Dependent Ferroptosis through the JAK2/STAT3/P53 Axis in Renal Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2353115. <https://doi.org/10.1155/2022/2353115>