

铁代谢异常与卵巢癌相关研究进展

韩嘉瑶¹, 许欣², 焦宗久³, 王雅丽⁴, 樊玉梅⁵, 周楠^{4*}

¹承德医学院研究生院, 河北 承德

²邢台市人民医院病理科, 河北 邢台

³邢台市人民医院血液科, 河北 邢台

⁴邢台市人民医院妇二科, 河北 邢台

⁵河北师范大学生命科学院, 河北 石家庄

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

卵巢癌具有较高的发病率及病死率, 严重威胁全世界女性的健康。铁是人体必须微量元素, 参与许多细胞生理过程, 研究证实肿瘤细胞对铁表现为强烈的依赖, 过表达铁代谢相关的蛋白质, 这使得铁在肿瘤细胞内蓄积, 导致其快速增殖。近年来, 铁代谢在卵巢癌中发生发展的作用机制是研究的热点问题。本篇综述讨论了铁代谢异常与卵巢癌的关系, 了解铁与铁代谢相关产物在卵巢癌细胞中的变化, 为指导卵巢癌的诊治提供一种新的诊疗思路。

关键词

铁代谢, 卵巢癌, 铁蛋白, 转铁蛋白受体, 膜铁转运蛋白

Research Progress on the Correlation between Abnormal Iron Metabolism and Ovarian Cancer

Jiayao Han¹, Xin Xu², Zongjiu Jiao³, Yali Wang⁴, Yumei Fan⁵, Nan Zhou^{4*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Pathology, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei

³Department of Hematology, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei

⁴The Second Department of Gynecology, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei

⁵College of Life Sciences, Hebei Normal University, Shijiazhuang Hebei

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 韩嘉瑶, 许欣, 焦宗久, 王雅丽, 樊玉梅, 周楠. 铁代谢异常与卵巢癌相关研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 888-894. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41125

Abstract

Ovarian cancer has a high incidence rate and mortality, which seriously threatens the health of women all over the world. Iron is an essential trace element for the human body and participates in many cellular physiological processes. Studies have shown that tumor cells exhibit a strong dependence on iron and overexpress proteins related to iron metabolism, leading to the accumulation of iron in tumor cells and rapid proliferation. In recent years, the mechanism of iron metabolism in the occurrence and development of ovarian cancer has been a hot research topic. This review discusses the relationship between abnormal iron metabolism and ovarian cancer, understanding the changes in iron and iron metabolism related products in ovarian cancer cells, and providing a new diagnostic and therapeutic approach for guiding the diagnosis and treatment of ovarian cancer.

Keywords

Iron Metabolism, Oophoroma, Ferritin, Transferrin Receptor, Membrane Iron Transporter Protein

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. 引言

卵巢癌一直是危害全球妇女健康的重要疾病。虽然目前的诊疗水平较之前已取得长足进步，但仍存在诸多弊端。通过了解卵巢癌中的铁代谢异常表现，对于指导当前卵巢癌的诊治具有重要意义。铁是人体的必需微量元素，正常成人体重一般含铁 4~5 g，铁参与机体内多种重要生理过程，具有维持正常造血功能、参与呼吸链电子传递过程、参与 DNA 的复制及组成多种呼吸酶等功能。但近年来有研究发现，机体内铁增多与肿瘤发生有相关性。为进一步探讨铁代谢异常与妇科常见恶性肿瘤的关系，现将近年来相关文献综述如下。

2. 铁代谢过程

食物中的铁主要分为血红素铁与非血红素铁。血红素铁又称卟啉铁。2005 年 Shayeghi 等首次证实血红素铁的吸收由过血红素载体蛋白 1 (Heme Carrier Protein 1, HCP 1) 介导，进入细胞的血红素在血红素加氧酶 1 (Heme Oxygenase 1, HO-1) 的作用下释放出铁[1]。植物中的铁的主要形式是非血红素铁，其主要以 Fe^{3+} 的形式存在，进入人体后，需通过近端小肠刷状缘表面的细胞色素 b (Duodenal Cytochrome b, Dcytb) 被还原为 Fe^{2+} ，再通过二价金属离子转运蛋白 1 (Divalent Metal-Ion Transporter 1, DMT1) 转运进入小肠上皮细胞 (SI Epithelial Cells, SIECs)。进入 SIECs 的 Fe^{2+} ，可通过细胞膜表面的膜铁转运蛋白 (Ferroportin, FPN) 转运至胞外。

Tf 是由肝脏合成的一种单链糖蛋白，每分子的 Tf 能结合 2 个 Fe^{3+} 。携带 Fe^{3+} 的 Tf 与细胞膜表面的转铁蛋白受体 1 (Transferrin Receptor 1, TFR1) 结合，形成 $\text{Tf-}[\text{Fe}^{3+}]_2\text{-TFR1}$ 复合物，随后细胞启动内吞。在细胞内，暂时不被利用的铁被储存于铁蛋白 (Ferritin) 中，不参与自由基产生的反应，这也是体内储存铁的方式之一[2]。当细胞需要铁量增加时，铁蛋白结合的铁被释放并通过 Tf 转运。

铁调素 (Hepcidin) 是一种肽类激素，可结合胞膜表面的 FPN，使其内化降解，当血浆铁水平上升时，铁调素水平增加，从而降低血浆铁水平。因此，铁调素-FPN 轴是机体维持铁代谢平衡的重要枢纽。目前，铁调素是唯一可知的 FPN 配体。铁调素的表达受多种信号调控，包括血浆中铁水平、肝脏铁储备、炎症和缺氧等。

3. 铁代谢与肿瘤

近年来,越来越多的研究证实细胞内铁蓄积与肿瘤的发生、增殖、转移相关,但其具体机制仍有待研究。铁对于肿瘤细胞的发生、增殖、转移不可或缺。有流行病学证据表明,饮食中铁的高摄入量会增加某些癌症的风险,如肝癌和乳腺癌[3][4]。虽然铁促进恶性肿瘤的潜在机制尚不完全清楚,但铁与恶性肿瘤细胞的密切关系愈发清晰,主要表现在以下两点。

3.1. 肿瘤细胞摄铁增加

铁蛋白反映细胞储铁情况,肿瘤细胞为维持自身高代谢状态而增加摄铁。在多种癌症中,铁蛋白水平升高[5]-[7]。研究发现,高铁蛋白水平(≥ 200 ng/ml)的乙型病毒性肝炎患者发生肝细胞癌的风险是低铁蛋白水平患者的 2.43 倍,血清铁蛋白水平可以独立预测 HBV 相关肝细胞癌的发生风险[8]。Tf 是体液中游离铁水平的调节剂,可结合、隔离和运输 Fe^{3+} ,在肿瘤细胞铁转运、利用的过程中发挥重要作用。这种铁载体蛋白有助于维持铁的整体系统可用性,并防止过多自由基积累引起的组织氧化应激损伤。位于细胞膜上的转铁蛋白受体(Transferrin Receptor, TFRC)可与携带 Fe^{3+} 的 Tf 结合, Fe^{3+} 得以进入细胞进行利用或储存。研究发现,与癌旁组织相比,肝细胞癌组织中 TFRC 水平显著升高,体外研究表明,TFRC 的缺失显著抑制了肿瘤细胞的增殖和迁移,在体内则抑制了肝细胞癌的生长和转移[9]。另有研究者通过评估 210 例手术标本中 TFR-1/2 蛋白的表达,发现肝癌组织中 TFR-1 mRNA 表达水平较癌旁非癌组织显著升高($p = 0.0013$),并且 TFR1 过表达提示肝切除术后 HCC 患者复发和死亡的风险较高[10]。研究人员发现结肠癌细胞中 TFRC 在早期即可升高,通过增加铁摄取导致结肠肿瘤,消耗 TFRC 可减少结肠肿瘤的发生[11]。在宫颈癌与卵巢癌的发生发展中,TFRC 也是参与者[12][13]癌细胞经常以有利于铁积累的方式改变细胞内铁代谢,因此,TFRC 及铁蛋白成为当前癌症治疗的重要靶点。

3.2. 肿瘤细胞外排铁减少

FPN 决定了细胞中铁的整体输出。肺癌组织中 FPN1 mRNA 和蛋白表达明显下调,低 FPN1 表达与肺癌患者预后不良密切相关[14]。前列腺癌中,肿瘤组织 FPN 水平与邻近正常组织相比降低约 40% ($P < 0.05$),使用 FPN 特异性慢病毒短发夹 RNA (shRNA) 构建物稳定地敲低人前列腺癌 PC3 细胞中内源性 FPN 的表达后,细胞内铁水平较对照组提高了 465%;同时,细胞的活力及生长力显著增强[15]。Hepcidin-FPN 系统对全身铁稳态起着重要的调节作用。为小鼠注射 Hepcidin 后,小鼠脑内 FPN1 水平显著下降[16]。当肿瘤组织铁水平升高,大量铁调素会进入血浆,维持铁代谢稳定,铁调素可降解 FPN,导致肿瘤组织铁蓄积,从而激活相关信号转导通路,有助于癌症进展。

然而,肿瘤细胞为促进自身生长所积累的铁也是驱使肿瘤发生、发展的始动因素之一[17]。铁过多累积会通过 Fenton 反应产生活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS),活性氧是正常细胞代谢的副产物,是维持体内平衡和细胞信号传递所必需的[18]。肿瘤细胞在维持其高代谢的同时,会产生高水平 ROS,其可通过线粒体内的凋亡信号或死亡受体途径的外源性凋亡信号诱导细胞周期阻滞,引起细胞衰老、死亡[19]。多数癌症患者中,能检测到 ROS 的升高,其参与了癌变过程,其诱导的氧化应激损伤蛋白质、脂质、细胞膜,并导致大量致癌 DNA 突变或丢失、遗传不稳定、癌基因过表达和抑癌基因表达下调等,间接促使了肿瘤发生。这些发现可能提示铁代谢相关蛋白是潜在的治疗靶点。

4. 铁代谢异常与卵巢癌

4.1. 铁代谢异常与卵巢癌发生

2000 至 2018 年间,卵巢癌发病率保持持续增长的趋势[20]。卵巢癌有较高的病死率与复发率,对全

球女性健康造成了极大的威胁, 早期卵巢癌通常只表现为一些非特异症状, 约 75% 的患者在诊断时被确定为晚期[21], 5 年生存率仅为 46% [22], 卵巢癌启动的具体分子机制目前尚不清楚。不断有研究发现, 持续的铁刺激与卵巢癌的发生发展有相关性[23]。上皮性卵巢癌(Epithelial Ovarian Cancer, EOC)约占卵巢原发性肿瘤的 90%。学者证实, TFRC 在人类 EOC 组织中表达显著增加, 且其高表达与卵巢癌患者较差的总生存率密切相关($P = 0.0024$), 此外, TFRC 敲低可诱导 EOC 细胞 G1 期阻滞, 抑制有丝分裂, 从而抑制 EOC 细胞的体外增殖[24]。通过分析临床卵巢癌样本的 TCGA 转录组数据, 发现卵巢癌细胞上调 TFRC、DMT1 及铁储存基因的表达, 下调铁输出基因的表达从而积累更多的铁[17]。铁在细胞内的可逆性氧化还原能力可促进 ROS 产生[25]。研究者对正常卵巢上皮组织及高级别浆液性卵巢癌组织进行免疫组化染色显示, TFR1 表达增加($P = 0.0001$), 而 FPN 减少($P = 7 \times 10^{-7}$), FPN 减少导致铁在细胞内过量积累, 促进了肿瘤生长, 而重链铁蛋白在高级别浆液性卵巢癌中表达增加[17]。通过分析临床卵巢癌样本的 TCGA 转录组数据, 发现卵巢癌细胞上调 TFRC、DMT1 及铁储存基因的表达, 下调铁输出基因的表达从而积累更多的铁[13]。

铁死亡是一种铁依赖的程序性细胞死亡, 依赖脂质过氧化物积累, 受谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 调控, 其在细胞内的抗氧化途径中起着关键的作用, 它通过催化谷胱甘肽(GSH)转化为氧化型谷胱甘肽(GSSG)来发挥抗氧化作用, 其功能受多种代谢途径影响, 当 GPX4 被抑制时, 它会促进脂质 ROS 的积累, 加速细胞死亡, 诱导铁死亡的发生, 并抑制肿瘤细胞的生长[26]。在卵巢癌中, GPX4 与癌细胞增殖水平呈正相关。在 GPX4 敲低的卵巢癌细胞中, SLC7A11 (脂质过氧化中的关键原件)表达降低, TFR1 表达增加, 这表明 GPX4 抑制可以减少细胞内铁沉积和脂质过氧化物的还原性, 加速细胞凋亡。异种移植卵巢癌细胞裸鼠进行 GPX4 抑制后, 抑制移植卵巢癌细胞裸鼠的 GPX4 后, 其肿瘤体积、大小和重量均明显减小。因此进一步研究 GPX4 治疗卵巢癌具有重要的现实意义[27]。正常 p53 可调控相关基因抑制铁死亡, 而突变后作用则相反。约 96% 的高级别浆液性卵巢癌中 p53 会发生突变[28]。P53 的调节作用是双向的, 并且随着环境的变化而具有不同的作用。当脂质过氧化物少量存在时, 它会抑制铁死亡的发生, 帮助细胞存活。然而, 当脂质过氧化物持续增加, 会诱导铁下垂, 促进肿瘤细胞死亡[29]。ACSL4 是一种脂质代谢酶, 能够增强脂质过氧化物的生成。研究者发现 ACSL4 显著增强了卵巢癌细胞的膜流动性和迁移能力, 促进卵巢癌细胞的血管外渗, 帮助肿瘤细胞在肺实质中更好地定植[30]。

早期有研究表明, 子宫内膜样癌和透明细胞卵巢癌发展重要因素可能是长期暴露在血液中[31]。当子宫内膜异位症发生在卵巢时, 会产生规律性出血。血红蛋白和铁局部聚积会使活性氧形成增加。经血反流是子宫内膜异位症的起源, 子宫内膜异位症引起的氧化应激破坏了氧化还原平衡, 其恶性转化是由积血当中的游离铁引起的[32]。重链铁蛋白主要用于存储细胞内多余的铁, 防止过量铁累积产生氧化应激损伤, Nadia Lobello 等人证实重链铁蛋白不仅参与细胞内铁代谢, 还参与卵巢癌的发生与侵袭[33]。

4.2. 铁代谢异常与卵巢癌的诊疗

卵巢癌的临床表现在早期通常不明显, 有明显症状就诊时大多已至中晚期, 这就导致我们很难做到早发现, 早诊治。因此, 早期成功诊断卵巢癌是增加患者生存率、改善预后的关键, 有学者实验得出早期上皮性卵巢癌的鉴别上, 铁蛋白优于 CA125 ($p = 0.002$) [34]。此外, 铁蛋白可与其他肿瘤标志物指标联合检测, 可有效提高卵巢癌的早期诊断准确率, 为临床提供可靠的参考依据[35]。这对卵巢癌的早诊早治有重大意义。

卵巢癌死亡率高, 铂类化疗是主要治疗手段, 但约 80% 患者会产生耐药, 导致治疗失败和复发。耐药机制包括铂类细胞内积累减少、外排增加、DNA 修复改变及抗凋亡途径激活等[36]。铁代谢相关产物与化疗耐药密切相关。高表达的铁蛋白可以储存大量的铁, 减少细胞内游离铁的水平, 从而降低顺铂诱

导的 ROS 生成,减轻顺铂对细胞的损伤。然而,当顺铂诱导的 ROS 未达到细胞毒性水平时,癌细胞可能产生化疗耐药。有研究发现 FTH 可能是顺铂化疗耐药的关键蛋白,敲低重链铁蛋白可增强顺铂介导的 ROS 增加,显著恢复耐药卵巢癌 OVCAR3 细胞对 6 μM 顺铂的敏感性[6]。此外,铁蛋白还可以通过调节细胞内的信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,促进肿瘤细胞的增殖和存活,增强顺铂耐药性。研究人员利用类 Fenton 原理,成功制备出具有类芬顿反应性能磁性纳米粒,被卵巢癌 SKOV3 细胞吞噬后,在一定条件下,在细胞内产生大量 ROS,促进卵巢癌细胞凋亡,减少对正常细胞的损伤[37]。为卵巢癌治疗提供了一种新的思路。

针对铁死亡的研究是逆转卵巢癌化疗耐药性的一种热点方法。铁死亡是一种铁依赖的程序性细胞死亡过程,其特征是脂质过氧化。顺铂虽不直接引发铁死亡,但可诱导氧化应激促进脂质过氧化物积累,使癌细胞对铁死亡更敏感。一些研究表明激活铁死亡可增强化疗效果,如 NL01 通过下调 GPX4、干扰乳酸代谢和 AMPK-SREBP1 信号通路诱导铁死亡,克服顺铂耐药[38]。有研究发现,半胱氨酸和 GSH 的获得性合成影响卵巢癌对卡铂的耐药性,Lopes-Coelho 等人发现,肝细胞核因子 1 β (HNF1)促进谷胱甘肽合成,以避免卵巢透明细胞癌中的卡铂耐药性[39]。另外有研究发现,药物外排转运蛋白 ABCB1 的上调容易导致对多西他赛治疗的耐药性复发,但与 erastin (铁死亡诱导剂)联合用药后,卵巢癌细胞周期仍处于 G2/M 期,耐药性复发得到逆转[40]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(Poly ADP-Ribose Polymerase Inhibitors, PARPi)是首批进入临床的靶向 DNA 损伤药物,在卵巢癌中,研究人员发现 PARPi 可以下调铁死亡抑制基因 SLC7A11 的表达,其中需要 p53 的参与,PARPi 可以激活 p53,从而抑制 SLC7A11 的表达以及其介导的胱氨酸摄取和 GSH 合成,最终促进脂质过氧化和铁死亡[41]。

减少肿瘤细胞铁摄取、储存,有望成为治疗癌症的新策略。目前,使用口服的铁螯合剂抗肿瘤已成为热门研究方向。铁螯合剂使卵巢癌细胞处于 G0/G1 期的细胞比例增加,影响其 DNA 复制,导致 G0/G1 期停滞,从而抑制癌细胞生长与增殖、降低癌细胞的肿瘤发生能力并减缓其迁移速度。研究人员证实去铁酮可通过激活 I 型 IFN-DC-NK 细胞轴来产生抗转移性卵巢癌作用,延缓肿瘤进展并增强一线化疗效果[42]。此外,铁螯合剂可通过降低细胞内铁水平,减少铁过载导致的 ROS 生成及 DNA 损伤修复增强等耐药相关机制的影响,从而提高卵巢癌对顺铂的敏感性[43]。部分铁螯合剂如去铁酮、地拉罗司等已经被 FDA 批准用于治疗其他疾病,如遗传性血色病等,在临床应用中积累了一定的安全性数据,这为其在卵巢癌治疗中的应用提供了一定的保障。

5. 展望

卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,由于缺乏有效的早期筛查手段,患者就诊时多为晚期,卵巢癌患者 5 年生存率约 40%。目前卵巢癌的治疗首选肿瘤细胞减灭术、铂类-紫杉醇联合化疗、免疫治疗及靶向治疗等,但仍有诸多弊端。近年来,不断有研究发现铁代谢异常在恶性肿瘤的发生、发展过程中扮演着关键角色,基于铁代谢异常的诊断和治疗方法也取得了一定的进展。然而,这些方法大多还处于实验室研究或临床试验阶段,需要进一步地深入研究和验证,以明确其在临床实践中的有效性和安全性。未来,随着对铁代谢异常机制的深入了解,有望开发出更多基于铁代谢相关蛋白的卵巢癌诊断和治疗新策略,为卵巢癌的精准诊治提供更有力的支持。

参考文献

- [1] Shayeghi, M., Latunde-Dada, G.O., Oakhill, J.S., Laftah, A.H., Takeuchi, K., Halliday, N., et al. (2005) Identification of an Intestinal Heme Transporter. *Cell*, 122, 789-801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.025>
- [2] Shesh, B. and Connor, J.R. (2023) A Novel View of Ferritin in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1878, Article 188917. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188917>

- [3] Wang, Y., Zhang, J., Su, Y., Shen, Y., Jiang, D., Hou, Y., *et al.* (2020) Author Correction: G9a Regulates Breast Cancer Growth by Modulating Iron Homeostasis through the Repression of Ferroxidase Hephaestin. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3789. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17413-z>
- [4] Chung, J.W., Shin, E., Kim, H., Han, H., Cho, J.Y., Choi, Y.R., *et al.* (2017) Hepatic Iron Overload in the Portal Tract Predicts Poor Survival in Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Liver International*, **38**, 903-914. <https://doi.org/10.1111/liv.13619>
- [5] Buranrat, B. and Connor, J.R. (2015) Cytoprotective Effects of Ferritin on Doxorubicin-Induced Breast Cancer Cell Death. *Oncology Reports*, **34**, 2790-2796. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4250>
- [6] Salatino, A., Aversa, I., Battaglia, A.M., Sacco, A., Di Vito, A., Santamaria, G., *et al.* (2019) H-Ferritin Affects Cisplatin-Induced Cytotoxicity in Ovarian Cancer Cells through the Modulation of ROS. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 3461251. <https://doi.org/10.1155/2019/3461251>
- [7] Sukiennicki, G.M., Marciniak, W., Muszyńska, M., Baszuk, P., Gupta, S., Białkowska, K., *et al.* (2019) Iron Levels, Genes Involved in Iron Metabolism and Antioxidative Processes and Lung Cancer Incidence. *PLOS ONE*, **14**, e0208610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208610>
- [8] Bian, Z., Hann, H.-W., Ye, Z., Yin, C., Wang, Y., Fang, W., *et al.* (2018) Ferritin Level Prospectively Predicts Hepatocarcinogenesis in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Oncology Letters*, **16**, 3499-3508. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9099>
- [9] Wang, F., Xu, W., Zhang, W., Xu, R., Sun, J., Zhang, G., *et al.* (2023) Transferrin Receptor 1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression and Metastasis by Activating the mTOR Signaling Pathway. *Hepatology International*, **18**, 636-650. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10607-9>
- [10] Adachi, M., Kai, K., Yamaji, K., Ide, T., Noshiro, H., Kawaguchi, A., *et al.* (2019) Transferrin Receptor 1 Overexpression Is Associated with Tumour De-Differentiation and Acts as a Potential Prognostic Indicator of Hepatocellular Carcinoma. *Histopathology*, **75**, 63-73. <https://doi.org/10.1111/his.13847>
- [11] Kim, H., Villareal, L.B., Liu, Z., Haneef, M., Falcon, D.M., Martin, D.R., *et al.* (2023) Transferrin Receptor-Mediated Iron Uptake Promotes Colon Tumorigenesis. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2207693. <https://doi.org/10.1002/adv.202207693>
- [12] Fang, X., Hu, P., Gao, Y., Chen, C. and Xu, J. (2023) Transferrin Receptor Modulated by MicroRNA-497-5p Suppresses Cervical Cancer Cell Malignant Phenotypes. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **33**, 273-282. <https://doi.org/10.17219/acem/168342>
- [13] Zhang, Q., Chen, C., Zou, X., Wu, W., Di, Y., Li, N., *et al.* (2024) Iron Promotes Ovarian Cancer Malignancy and Advances Platinum Resistance by Enhancing DNA Repair via FTH1/FTL/POLQ/RAD51 Axis. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 329. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06688-5>
- [14] Liu, B., Song, Z., Fan, Y., Zhang, G., Cao, P., Li, D., *et al.* (2021) Downregulation of FPN1 Acts as a Prognostic Biomarker Associated with Immune Infiltration in Lung Cancer. *Aging*, **13**, 8737-8761. <https://doi.org/10.18632/aging.202685>
- [15] Chen, Y., Zhang, Z., Yang, K., Du, J., Xu, Y. and Liu, S. (2014) Myeloid Zinc-Finger 1 (MZF-1) Suppresses Prostate Tumor Growth through Enforcing Ferroportin-Conducted Iron Egress. *Oncogene*, **34**, 3839-3847. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.310>
- [16] Wang, L., Liu, X., You, L., Ci, Y., Chang, S., Yu, P., *et al.* (2018) Hephidin and Iron Regulatory Proteins Coordinately Regulate Ferroportin 1 Expression in the Brain of Mice. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 7600-7607. <https://doi.org/10.1002/jcp.27522>
- [17] 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/onc.2017.11>
- [18] Winterbourn, C.C. (1995) Toxicity of Iron and Hydrogen Peroxide: The Fenton Reaction. *Toxicology Letters*, **82**, 969-974. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03532-x](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03532-x)
- [19] Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P.t., Saitoh, M., Moriguchi, T., *et al.* (1997) Induction of Apoptosis by ASK1, a Mammalian MAPKKK That Activates SAPK/JNK and P38 Signaling Pathways. *Science*, **275**, 90-94. <https://doi.org/10.1126/science.275.5296.90>
- [20] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [21] Lheureux, S., Gourley, C., Vergote, I. and Oza, A.M. (2019) Epithelial Ovarian Cancer. *The Lancet*, **393**, 1240-1253. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32552-2)
- [22] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [23] 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>
- [24] Huang, Y., Huang, J., Huang, Y., Gan, L., Long, L., Pu, A., *et al.* (2020) TFRC Promotes Epithelial Ovarian Cancer Cell Proliferation and Metastasis via Up-Regulation of AXIN2 Expression. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 131-147.
- [25] Rafati Rahimzadeh, M., Rafati Rahimzadeh, M., Kazemi, S., Moghadamnia, A.R., Ghaemi Amiri, M. and Moghadamnia, A.A. (2023) Iron; Benefits or Threatens (with Emphasis on Mechanism and Treatment of Its Poisoning). *Human & Experimental Toxicology*, **42**. <https://doi.org/10.1177/09603271231192361>
- [26] Li, D., Zhang, M. and Chao, H. (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>
- [27] 武福文, 洪莉. 铁死亡在卵巢癌中的机制探究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(7): 3-5, 13.
- [28] The Cancer Genome Atlas Research Network (2011) Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature*, **474**, 609-615. <https://doi.org/10.1038/nature10166>
- [29] Xu, R., Wang, W. and Zhang, W. (2023) Ferroptosis and the Bidirectional Regulatory Factor P53. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01517-8>
- [30] Wang, Y., Hu, M., Cao, J., Wang, F., Han, J.R., Wu, T.W., *et al.* (2025) ACSL4 and Polyunsaturated Lipids Support Metastatic Extravasation and Colonization. *Cell*, **188**, 412-429.E27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.047>
- [31] Kobayashi, (2010) Clear Cell Carcinoma of the Ovary: Potential Pathogenic Mechanisms (Review). *Oncology Reports*, **23**, 1193-1203. <https://doi.org/10.3892/or.00000750>
- [32] Shigetomi, H., Imanaka, S. and Kobayashi, H. (2021) Effects of Iron-Related Compounds and Bilirubin on Redox Homeostasis in Endometriosis and Its Malignant Transformations. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **43**, 187-192. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0065>
- [33] Lobello, N., Biamonte, F., Pisanu, M.E., Faniello, M.C., Jakopin, Ž., Chiarella, E., *et al.* (2016) Ferritin Heavy Chain Is a Negative Regulator of Ovarian Cancer Stem Cell Expansion and Epithelial to Mesenchymal Transition. *Oncotarget*, **7**, 62019-62033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11495>
- [34] Zhao, J., Guo, N., Zhang, L. and Wang, L. (2018) Serum CA125 in Combination with Ferritin Improves Diagnostic Accuracy for Epithelial Ovarian Cancer. *British Journal of Biomedical Science*, **75**, 66-70. <https://doi.org/10.1080/09674845.2017.1394051>
- [35] 刘玉娇, 宋公青, 周志红. 血清癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 125 及铁蛋白联合检测在卵巢癌诊断中的应用研究[J]. 临床医学工程, 2023, 30(7): 935-936.
- [36] Kapper, C., Oppelt, P., Arbeitshuber, B., Gyunesh, A.A., Vilusic, I., Stelzl, P., *et al.* (2024) Targeting Ferroptosis in Ovarian Cancer: Novel Strategies to Overcome Chemotherapy Resistance. *Life Sciences*, **349**, Article 122720. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122720>
- [37] 周炜程, 李锐, 张亮, 等. 基于类芬顿反应构建磁性纳米粒治疗卵巢癌: 体外实验[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(6): 830-835.
- [38] Shi, Z., Yuan, H., Cao, L. and Lin, Y. (2023) AKT1 Participates in Ferroptosis Vulnerability by Driving Autophagic Degradation of FTH1 in Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer. *Biochemistry and Cell Biology*, **101**, 422-431. <https://doi.org/10.1139/bcb-2022-0361>
- [39] Lopes-Coelho, F., Gouveia-Fernandes, S., Gonçalves, L.G., Nunes, C., Faustino, I., Silva, F., *et al.* (2015) HNF1 β Drives Glutathione (GSH) Synthesis Underlying Intrinsic Carboplatin Resistance of Ovarian Clear Cell Carcinoma (OCCC). *Tumor Biology*, **37**, 4813-4829. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4290-5>
- [40] Zhou, H., Chen, X., Cai, L., Nan, X., Chen, J., Chen, X., *et al.* (2019) Erastin Reverses ABCB1-Mediated Docetaxel Resistance in Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 1398. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01398>
- [41] Hong, T., Lei, G., Chen, X., Li, H., Zhang, X., Wu, N., *et al.* (2021) PARP Inhibition Promotes Ferroptosis via Repressing SLC7A11 and Synergizes with Ferroptosis Inducers in BRCA-Proficient Ovarian Cancer. *Redox Biology*, **42**, Article 101928. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101928>
- [42] Sandoval, T.A., Salvagno, C., Chae, C., Awasthi, D., Giovanelli, P., Marin Falco, M., *et al.* (2024) Iron Chelation Therapy Elicits Innate Immune Control of Metastatic Ovarian Cancer. *Cancer Discovery*, **14**, 1901-1921. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-1451>
- [43] Wu, J., Bao, L., Zhang, Z. and Yi, X. (2017) Nrf2 Induces Cisplatin Resistance via Suppressing the Iron Export Related Gene SLC40A1 in Ovarian Cancer Cells. *Oncotarget*, **8**, 93502-93515. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19548>