

铁死亡与妇科肿瘤性疾病的研究进展

杨国容

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年8月29日; 发布日期: 2023年9月5日

摘要

铁死亡是氧化细胞性死亡的一种形式, 其特征是积累的 iron 和脂质过氧化产生 ROS, 从而触发死亡。铁死亡的发生和执行受到多种因素的影响, 包括铁代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、谷胱甘肽代谢和甲戊酸途径。在多种疾病过程中, 如缺血再灌注损伤、退行性病变和肿瘤等, 铁死亡被发现参与其中。研究表明, 铁死亡在妇科恶性肿瘤的发生和发展中也扮演关键角色, 并且利用铁死亡可以增强放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗的敏感性。因此, 靶向铁死亡可能成为治疗肿瘤的一种新兴治疗策略。本文综述了铁死亡的发生机制以及在妇科恶性肿瘤研究方面的最新进展。

关键词

铁死亡, 铁代谢, GPX4, 肿瘤

Advances in the Study of Ferroptosis and Gynaecological Oncological Diseases

Guorong Yang

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 4th, 2023; accepted: Aug. 29th, 2023; published: Sep. 5th, 2023

Abstract

Ferroptosis is a form of oxidative cellular death characterised by the generation of ROS from peroxidation of accumulated iron and lipids, which triggers death. The onset and execution of ferroptosis is influenced by multiple factors, including iron metabolism, amino acid metabolism, lipid metabolism, glutathione metabolism, and the mevalonate pathway. Ferroptosis has been found to be involved in a variety of disease processes such as ischaemia-reperfusion injury, degenerative lesions and tumours. Studies have shown that ferroptosis also plays a key role in the development and progression of gynaecological malignancies, and that the use of ferroptosis enhances the sen-

sitivity of radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Therefore, targeting ferroptosis may become an emerging therapeutic strategy for the treatment of tumours. This article reviews the mechanisms of ferroptosis and recent advances in the study of gynaecological malignancies.

Keywords

Ferroptosis, Iron Metabolism, GPX4, Tumour

Copyright © 2023 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

铁死亡在遗传、生物化学和形态上不同于其他已建立的细胞死亡形式，包括坏死、凋亡和自噬[1]。细胞铁死亡主要依赖于铁，导致脂质过氧化物积累、自由基生成与清除失衡，细胞膜、脂蛋白以及其他不饱和脂质受损，最终导致细胞死亡。铁死亡细胞的细胞核保持其结构完整性，而线粒体外膜破裂，线粒体膜凝聚和线粒体嵴减少或消失[2]。研究表明，铁死亡与多种病理状态相关，例如退行性疾病[3]、心血管疾病[4]等。在多种恶性肿瘤中，如肺癌[5]、乳腺癌[6]和卵巢癌等，易发生铁死亡的现象已被验证。例如铁基材料能够在肺癌内释放 Fe^{2+} 并引发 Fe^{2+} 与 ROS 的聚集，促进铁死亡[7]。抑癌因子卵巢癌结构域蛋白酶-1 能够调节铁反应元件结合蛋白 2 从而导致细胞内 Fe^{2+} 聚集，诱导细胞铁死亡[8]。因此，在妇科恶性肿瘤治疗中，诱导铁死亡成为一种有前景的方向。本文综述了近年来妇科恶性肿瘤中铁死亡中的研究进展和系统认识，为妇科恶性肿瘤的诊疗提供新的视角。

2. 铁死亡概述

铁死亡作为一种新的细胞死亡方式由 Dixon 在 2012 年首次提出[2]。铁死亡是一种与自噬有关的细胞死亡方式[9]，被认为是对抗广泛的脂质过氧化的防御机制。脂质过氧化可能导致氧自由基相关损伤的发生，是导致细胞膜损伤的重要原因之一。铁死亡的特征是铁依赖性过氧化，并与氧化性多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fat, PUFA)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和脂过氧化物有关。铁死亡在形态、遗传和机制上与坏死、自噬和凋亡不同。大量证据表明，铁死亡参与了多种疾病的发病机制，特别是肿瘤的发展[10] [11]。有研究表明，在驱动胃癌细胞中饱和脂肪酸转化为不饱和脂肪酸的过程中，硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 除可强化胃癌细胞的生长迁移能力，还能抵抗铁死亡影响胃癌细胞死亡的能力，且高表达的 SCD1 与胃癌患者不良预后相关[12]。

然而，在妇科疾病方面的研究相对较少，且尚不全面。此外，有研究认为铁死亡与炎症密切相关，参与了对乙酰氨基酚引发的细胞死亡和炎症的调节，可以被淋巴系统免疫所抑制，从而促使细胞死亡，这进一步说明了铁死亡与炎症之间的关联[13] [14]。同时，已经鉴定出一些能够减少铁水平的小分子抑制剂，如自由基捕获抗氧化剂，可阻断脑、肾和其他组织中的病理性细胞死亡事件。例如，在 Li 等人的研究中，铁死亡抑制剂可以减轻放射性肺炎引起的肺纤维化，从而证明了铁离子与铁死亡的密切关系[15]。

总的来说，铁死亡作为一种新型的细胞死亡方式，具有特殊的生物化学和形态特征。它在多种疾病中发挥重要作用，包括妇科疾病的研究现状还需深入探索。另外，铁死亡与炎症密切相关，同时发现了铁死亡的抑制剂，为进一步研究和治疗提供了潜在的方向和机会。

3. 铁死亡机制

3.1. 铁代谢与铁死亡

目前尚不清楚铁如何促进细胞内的铁死亡。虽然我们无法完全排除铁的氧化还原独立作用，但铁螯合剂最主要的机制是阻止铁向氧供电，形成脂质 ROS，从而阻止铁死亡的发生。不同类型的铁螯合剂具有不同的作用方式，亲脂性铁螯合剂可以穿过细胞膜并结合细胞内游离的“氧化还原活性”铁库[16]。通过阻止铁库的催化作用，亲脂性铁螯合剂能够防止 PUFA 片段的可溶性或脂质自由基的形成，从而阻止铁死亡。亲脂性铁螯合剂是一种有效的策略，可以预防亲多不饱和脂肪酸(PUFA)片段的溶解性形式或脂质自由基的形成，由此可以抑制铁死亡的进程。此外，亲脂性铁螯合剂还可以直接与含铁酶相互作用或替代其功能，从而有效抑制膜脂质的氧化过程。在这方面，脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)家族发挥着关键的介导作用，因为它是铁依赖型活性氧化物(ROS)生成的重要成分。铁依赖型 LOX 酶能够催化 PUFA 的位点特异性氧化，而亲脂性铁螯合剂则能够直接针对 LOX 酶并使其失去活性。通过应用小分子 LOX 抑制剂，可有效阻止因谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭或谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)缺失所引发的细胞死亡。这种策略具有潜在的治疗应用前景，为预防和治疗与铁相关的细胞死亡病理过程提供了新的方向。

3.2. 氨基酸代谢与铁死亡

铁死亡与氨基酸代谢密切相关[17]。GSH 的耗尽会引起 GPX4 的失活。而在合成 GSH 的过程中，半胱氨酸是一种至关重要的物质。在机体内，主要通过胱氨酸/谷胱氨酸逆向转运体(system Xc-)和转硫途径进行 GSH 的合成。System Xc-由调节亚基溶质载体家族 3 成员 2 (SLC3A2)和催化亚基溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)构成。它们以 1:1 的比例交换细胞内的谷氨酸和胱氨酸，将胱氨酸还原为半胱氨酸，并进一步合成 GSH。因此，抑制 System Xc-的药物如 erastin、柳氮磺吡啶、索拉非尼和谷氨酸盐被认为是 I 类铁死亡诱导剂。研究表明，当谷氨酸盐在神经系统中积累到高浓度时，可能会对细胞产生毒性作用，并与高浓度谷氨酸盐诱导铁死亡的发生有关[16]。综上所述，铁死亡的发生与氨基酸的合成量和合成途径密切相关。异常的氨基酸代谢可能诱导铁死亡的发生，并引起病理改变的产生。

3.3. 脂代谢与铁死亡

铁死亡的发生涉及脂质的转化为膜磷脂并发生过氧化[18]，因此脂质代谢与铁死亡密切相关。细胞膜上存在大量 PUFA 结构，这些 PUFA 对于抵御 ROS 的攻击能力较弱，容易发生脂质过氧化反应。花生四烯酸(C20:4)和磷脂酰乙醇胺(PE)是细胞膜关键的磷脂分子，参与脂质过氧化反应和推动铁死亡的发生。研究显示，ACSL4 和 LPCAT3 在细胞膜中负责参与 PUFA-PE 的生物合成和重构。当这些酶的基因表达被下调时，会增加细胞对铁死亡的抵抗能力[19] [20]。因此，ACSL4 和 LPCAT3 可能成为抑制铁死亡发生的潜在靶点之一，也可作为诊断和治疗的新思路。此外，LOX 是以游离 PUFA 为底物的酶，它也可以介导过氧化反应，导致铁死亡的发生。研究显示敲除 LOX 基因可以防止铁死亡激活剂(如 erastin)诱导的铁死亡[21]。人类胎儿免疫系统的正常发育依赖于足够的 PUFA 膳食摄入量，而脊椎动物的正常胚胎发育需要脂肪氧化酶。因此，PUFA 和脂肪氧化酶在铁死亡的发生中具有重要的意义，推测铁死亡可能参与了上述机体生理过程。综上所述，铁代谢、氨基酸代谢和脂质代谢与铁死亡的敏感性息息相关。因此，研究铁死亡诱导剂也可以针对上述特定蛋白靶点。因此，利用铁死亡诱导剂来协助治疗肿瘤是一种值得探索的新方法。

4. 铁死亡与妇科肿瘤性疾病

子宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌对女性的生命健康和生活方式构成严重威胁。目前，在妇科恶性肿瘤中，对铁死亡的影响机制探讨较少，研究更多集中在改善肿瘤耐药性方面。

4.1. 铁死亡与卵巢癌

卵巢癌是女性生殖系统恶性肿瘤中死亡率最高的疾病。该病通常隐匿起病，首次诊断时约有 70% 的患者已处于晚期[22]。上皮性卵巢癌占 85% 至 90% 的病理类型，对化疗药物敏感，常采用铂类与紫杉醇联合用药作为一线治疗方案。然而，其疗效不佳主要是由于化疗药物的耐药性。铁死亡的发现与机制研究有望成为改善卵巢癌耐药性的关键。研究发现，与正常卵巢组织相比，高级别浆液性卵巢癌肿瘤组织具有较强的铁吸收和保留能力，其中转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TfR1) 增加，而铁泵蛋白 (ferroportin, FPN) 减少[23]。此外，在卵巢癌原始细胞遗传模型中也观察到 TfR1 增加、FPN 减少的情况。因此，卵巢癌细胞对铁死亡的敏感性较高。

耐药性是影响上皮性卵巢癌预后的一个重要因素。研究发现，erastin 可以影响 ABCB1 的活性，从而改变卵巢癌细胞对多西他赛的抗性[24]。此外，研究人员还发现，BRCA 野生型卵巢癌细胞对铁死亡具有敏感性，而 erastin 可以克服 BRCA 野生型卵巢癌细胞对 PARPi 的耐药性[25]。通过利用针对 SLC7A11 的铁死亡诱导剂，可以显著增强 PARPi 在治疗 BRCA 野生型卵巢癌中的疗效。这些研究结果表明，针对铁死亡的干预可能是改善卵巢癌耐药性的一种有前景的方法。

4.2. 铁死亡与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。其发病机制尚不明确，然而研究表明激活铁死亡途径可以抑制乳腺癌细胞的增殖，并且提高其对化疗药物的敏感性，减少对药物的耐药性，同时也能够抑制肿瘤转移。因此，铁死亡路径被认为是治疗乳腺癌的一个新的潜在靶点。研究发现，通过抑制 System Xc- 的功能亚基 xCT 和 GPX4 蛋白的表达，并促进双价金属离子转运体 1 的表达，能够导致乳腺癌细胞 ZR-75-1 内活性氧的堆积，从而触发铁死亡[26]。此外，研究还发现一种叫做 Holo-Lf 的物质可以显著降低 MDA-MB-231 和 MCF-7 乳腺癌细胞中 GPX4 的表达，而 Apo-Lf 则能够显著增加这两种细胞中 GPX4 的表达。当将 Holo-Lf 与 4 Gy 的放射疗法联合处理 MDA-MB-231 细胞时，可以显著增加 Lip-ROS 的产生，表明放疗可以促使细胞发生铁死亡，并增强对放疗的敏感性。这些研究结果表明，激活铁死亡途径可能有潜力抑制乳腺癌细胞的生长和转移，并提高对化疗和放疗等治疗方法的敏感性。

4.3. 铁死亡与子宫内膜癌

晚期或复发性子宫内膜癌患者的预后较差，5 年生存率约为 20%，目前缺乏有效的治疗选择。手术治疗仍然是主要的治疗策略。因此，寻找稳定、有效且安全的天然抗癌药物变得至关重要。最近的研究发现子宫内膜癌与铁死亡之间存在相关性。Wang 等[27]在研究中发现，通过靶向 p-p38/GPX4/xCT 诱导铁死亡，PTEN 的沉默影响了人子宫内膜癌 KLE 细胞的增殖。此外，其他研究发现天然化合物胡桃醌可以引起子宫内膜癌细胞发生细胞氧化应激，从而导致铁死亡的发生[28]。此外，基于 TCGA 数据库的分析，Wang 等[29]根据 544 例子宫内膜癌样本找到了 13 个与铁死亡相关的特征基因，这些基因可以有效预测子宫内膜癌的预后并评估免疫治疗的疗效。通过基因特征的分析，可以有效预测子宫内膜癌的预后和免疫治疗的效果。然而，对于子宫内膜癌和铁死亡的研究仍需深入，以进一步揭示其分子机制。

4.4. 子宫颈癌

Wu 等[30]观察到 circEPSTI1 的沉默会调控 miR-375/409-3P/515-5p-SLC7A11 轴, 导致 HeLa 细胞系中 SLC7A11 表达水平降低, GSH/GSSG 比率下降, 通过激光共聚焦显微镜观察到细胞过氧化物积累。Ou 等[31]的研究发现 circleLMO1 的过表达通过海绵化 miR-4291, 促进 ASCL4 的表达, 诱导铁死亡并抑制宫颈癌的生长和转移。此外, 天然激活剂齐墩果酸抑制 ACSL4 的活性, 能够抑制 HeLa 细胞的生长和增殖, 并减小异种移植瘤小鼠的肿瘤大小[32]。Wang 等[33]的研究发现索拉非尼通过 Cdc25A/PKM2/ErbB2 轴介导宫颈癌细胞的自噬性铁死亡。这些研究结果表明, 宫颈癌细胞在某种程度上也容易发生铁死亡。根据 Qi 等[34]的研究, 使用公共数据库建立了一个基于铁死亡相关基因的预后模型。研究结果显示, ACACA、SQLE 和 PHKG2 的高表达以及 TFR1 的低表达与不良预后相关。因此, SLC7A11 和 ACSL4 与宫颈癌的铁死亡密切相关, 针对这些蛋白靶向治疗可能是一种值得探索的新方法。

铁死亡作为一种新形式的程序性细胞死亡, 在肿瘤的生成和进展中扮演着重要的角色。其诱导作用在癌症治疗中具有独特的优势, 不仅可以提高放化疗和靶向治疗的敏感性, 还能够协同激活免疫细胞, 为铁死亡诱导剂作为免疫检查点抑制剂的合适增强剂提供了机遇[35] [36]。目前, 新型铁死亡诱导剂正在不断研发中, 美国 FDA 已经批准了阿曲胺、sorafenib 和二氧化硅纳米粒子作为铁死亡诱导剂用于肿瘤治疗, 其中 sorafenib 已被用于治疗肝细胞癌[37]。然而, 针对妇科恶性肿瘤的铁死亡诱导剂的疗效仍需进一步研究和发掘。因此, 铁死亡诱导剂有望成为新一代抗癌辅助药物, 改善肿瘤患者的预后。

参考文献

- [1] Hirschhorn, T. and Stockwell, B.R. (2019) The Development of the Concept of Ferroptosis. *Free Radical Biology & Medicine*, **133**, 130-143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>
- [2] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., 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>
- [3] Masaldan, S., Bush, A.I., Devos, D., et al. (2019) Striking While the Iron Is Hot: Iron Metabolism and Ferroptosis in Neurodegeneration. *Free Radical Biology & Medicine*, **133**, 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.033>
- [4] Li, X., Ma, N., Xu, J., et al. (2021) Targeting Ferroptosis: Pathological Mechanism and Treatment of Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 1587922. <https://doi.org/10.1155/2021/1587922>
- [5] Chen, P., Wu, Q., Feng, J., et al. (2020) Erianin, a Novel Dibenzyl Compound in Dendrobium Extract, Inhibits Lung Cancer Cell Growth and Migration via Calcium/Calmodulin-Dependent Ferroptosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0149-3>
- [6] Ding, Y., Chen, X., Liu, C., et al. (2021) Identification of a Small Molecule as Inducer of Ferroptosis and Apoptosis through Ubiquitination of GPX4 in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01016-8>
- [7] Shen, Z., Song, J., Yung, B.C., et al. (2018) Emerging Strategies of Cancer Therapy Based on Ferroptosis. *Advanced Materials*, **30**, Article ID: 1704007. <https://doi.org/10.1002/adma.201704007>
- [8] Song, J., Liu, T., Yin, Y., et al. (2021) The Deubiquitinase OTUD 1 Enhances Iron Transport and Potentiates Host Antitumor Immunity. *EMBO Reports*, **22**, e51162. <https://doi.org/10.15252/embr.202051162>
- [9] Zhou, B., Liu, J., Kang, R., et al. (2020) Ferroptosis Is a Type of Autophagy-Dependent Cell Death. *Seminars in Cancer Biology*, **66**, 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.03.002>
- [10] Ma, D., Li, C., Jiang, P., et al. (2021) Inhibition of Ferroptosis Attenuates Acute Kidney Injury in Rats with Severe Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 483-492. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06225-2>
- [11] Ju, J., Song, Y.N. and Wang, K. (2021) Mechanism of Ferroptosis: A Potential Target for Cardiovascular Diseases Treatment. *Aging and Disease*, **12**, 261-276. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0323>
- [12] 荣耀, 董凤源, 唐明政, 等. 铁死亡在胃癌发生及治疗中的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2023, 29(6): 470-478.
- [13] Qiu, Y.B., Wan, B.B., Liu, G., et al. (2020) Nrf2 Protects against Seawater Drowning-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting Ferroptosis. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 232. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01500-2>

- [14] Ubellacker, J.M., Tasdogan, A., Ramesh, V., *et al.* (2020) Lymph Protects Metastasizing Melanoma Cells from Ferroptosis. *Nature*, **585**, 113-118. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2623-z>
- [15] Li, X., Duan, L., Yuan, S., *et al.* (2019) Ferroptosis Inhibitor Alleviates Radiation-Induced Lung Fibrosis (RILF) via Down-Regulation of TGF- β 1. *Journal of Inflammation (London, England)*, **16**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12950-019-0216-0>
- [16] Petrat, F., de Groot, H. and Rauen, U. (2001) Subcellular Distribution of Chelatable Iron: A Laser Scanning Microscopic Study in Isolated Hepatocytes and Liver Endothelial Cells. *The Biochemical Journal*, **356**, 61-69. <https://doi.org/10.1042/bj3560061>
- [17] Angeli, J.P.F., Shah, R., Pratt, D.A., *et al.* (2017) Ferroptosis Inhibition: Mechanisms and Opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*, **38**, 489-498. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.02.005>
- [18] Yang, W.S., Kim, K.J., Gaschler, M.M., *et al.* (2016) Peroxidation of Polyunsaturated Fatty Acids by Lipoxygenases Drives Ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E4966-E4975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603244113>
- [19] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., *et al.* (2017) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
- [20] Kagan, V.E., Mao, G., Qu, F., *et al.* (2017) Oxidized Arachidonic and Adrenic PEs Navigate Cells to Ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, **13**, 81-90. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2238>
- [21] Yang, W.S. and Stockwell, B.R. (2016) Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends in Cell Biology*, **26**, 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>
- [22] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [23] Basuli, D., Tesfay, L., Deng, Z., *et al.* (2017) Iron Addiction: A Novel Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *Oncogene*, **36**, 4089-4099. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.11>
- [24] Zhou, H.H., Chen, X., Cai, L.Y., *et al.* (2019) Erastin Reverses ABCB1-Mediated Docetaxel Resistance in Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 1398. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01398>
- [25] Hong, T., Lei, G., Chen, X., *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>
- [26] 喻浩宸, 陈锐, 郭世朋, 等. 柳氮磺吡啶诱导乳腺癌 ZR-75-1 细胞发生铁死亡及其机制研究[J]. *肿瘤*, 2018, 38(10): 933-941.
- [27] Wang, H., Peng, S., Cai, J., *et al.* (2021) Silencing of PTPN18 Induced Ferroptosis in Endometrial Cancer Cells Through p-P38-Mediated GPX4/xCT Down-Regulation. *Cancer Management and Research*, **13**, 1757-1765. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S278728>
- [28] Zhang, Y.Y., Ni, Z.J., Elam, E., *et al.* (2021) Juglone, a Novel Activator of Ferroptosis, Induces Cell Death in Endometrial Carcinoma Ishikawa Cells. *Food & Function*, **12**, 4947-4959. <https://doi.org/10.1039/D1FO00790D>
- [29] Wang, H., Wu, Y., Chen, S., *et al.* (2021) Construction and Validation of a Ferroptosis-Related Prognostic Model for Endometrial Cancer. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 729046. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.729046>
- [30] Wu, P., Li, C., Ye, D.M., *et al.* (2021) Circular RNA circEPSTI1 Accelerates Cervical Cancer Progression via miR-375/409-3P/515-5p-SLC7A11 Axis. *Aging*, **13**, 4663-4673. <https://doi.org/10.18632/aging.202518>
- [31] Ou, R., Lu, S., Wang, L., *et al.* (2022) Circular RNA circLMO1 Suppresses Cervical Cancer Growth and Metastasis by Triggering miR-4291/ACSL4-Mediated Ferroptosis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 858598. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.858598>
- [32] Jiang, X.F., *et al.* (2021) Oleanolic Acid Inhibits Cervical Cancer HeLa Cell Proliferation through Modulation of the ACSL4 Ferroptosis Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **545**, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.01.028>
- [33] Wang, C., Zeng, J., Li, L.J., *et al.* (2021) Cdc25A Inhibits Autophagy-Mediated Ferroptosis by Upregulating ErbB2 through PKM2 Dephosphorylation in Cervical Cancer Cells. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1055. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04342-y>
- [34] Qi, X., Fu, Y., Sheng, J., *et al.* (2021) A Novel Ferroptosis-Related Gene Signature for Predicting Outcomes in Cervical Cancer. *Bioengineered*, **12**, 1813-1825. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1925003>
- [35] Lei, G., Zhang, Y., Koppula, P., *et al.* (2020) The Role of Ferroptosis in Ionizing Radiation-Induced Cell Death and Tumor Suppression. *Cell Research*, **30**, 146-162. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0263-3>
- [36] Garg, A.D. and Agostinis, P. (2017) Cell Death and Immunity in Cancer: From Danger Signals to Mimicry of Patho-

gen Defense Responses. *Immunological Reviews*, **280**, 126-148. <https://doi.org/10.1111/imr.12574>

- [37] Liang, C., Zhang, X., Yang, M., *et al.* (2019) Recent Progress in Ferroptosis Inducers for Cancer Therapy. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, **31**, e1904197. <https://doi.org/10.1002/adma.201904197>