

血清铁蛋白在成人急性髓系白血病治疗中的研究进展

谭静静, 马晓静*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月14日

摘要

血清铁蛋白是一种去铁蛋白和铁核心形成的复合物, 除作为储存铁外, 血清铁蛋白还被作为一种癌症标志, 血清铁蛋白通过铁依赖或非铁依赖的方式参与多种生物学过程, 较高水平的血清铁蛋白能够促进急性髓系白血病的发生、发展和化疗耐药等过程。并且高血清铁蛋白在AML患者中是独立以及常见的导致不良预后的因素。因此, 关于血清铁蛋白导致AML不良预后的研究, 有希望为高血清铁蛋白的AML患者的治疗提供更为有针对性的选择方案。本文就血清铁蛋白在AML治疗中的研究进展作一综述。

关键词

急性髓系白血病, 血清铁蛋白, 治疗

Research Progress of Serum Ferritin in the Treatment of Adult Acute Myeloid Leukemia

Jingjing Tan, Xiaojing Ma*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 11th, 2023; accepted: Mar. 6th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

Abstract

Serum ferritin is a complex formed by ferritin and iron core. In addition to storing iron, serum ferritin is also used as a cancer marker. Serum ferritin participates in a variety of biological processes in an iron-dependent or non-iron-dependent manner. Higher levels of serum ferritin can promote the occurrence, development and chemoresistance of acute myeloid leukemia. And high serum

*通讯作者 Email: 819912965@qq.com

文章引用: 谭静静, 马晓静. 血清铁蛋白在成人急性髓系白血病治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3450-3456. DOI: 10.12677/acm.2023.133492

ferritin is an independent and common factor leading to poor prognosis in AML patients. Therefore, the study on the adverse prognosis of AML caused by serum ferritin is hopeful to provide more targeted options for the treatment of AML patients with high serum ferritin. This article reviews the research progress of serum ferritin in the treatment of AML.

Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Serum Ferritin, Treatment

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

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类病因以及发病机制都存在较大差异的疾病。无论依据形态学、生物化学进行分型还是依据细胞遗传学、分子生物学进行分组,并依据分型、分组选择最佳的治疗方案,但是治疗效果依然没有较大的改善。因此,新的或补充性的预后预测和治疗方法仍然需要不断地探索。近年来,血清铁蛋白重新受到关注,大量的研究表明,血清铁蛋白水平可用于评价 AML 预后[1] [2] [3]。本文就血清铁蛋白水平对 AML 的化疗耐药以及未来治疗方向的研究进展进行一简述。

2. 血清铁蛋白在 AML 的化疗耐药中所起的作用

Alkhateeb 等[4]的研究表明铁蛋白对细胞核 DNA 具有保护作用,这就使得作用于 DNA 的化疗药物更容易产生耐药性。大量的研究证明了这一观点。阿糖胞苷是作用于细胞核 DNA 而发挥抗肿瘤作用的,发现对此耐药的 AML 患者表达的铁蛋白基因非常丰富[5]。阿霉素通过诱导的氧化应激反应发挥作用,血清铁蛋白可以对抗阿霉素诱导的氧化应激反应,从而导致了化疗耐药的产生[6]。另一项研究表明,阿霉素可促进铁蛋白的产生,可能与阿霉素作用于产生铁蛋白的轻链和重链的 mRNA 有关,而铁蛋白促进化疗耐药的产生,最终导致一个恶性循环的形成[7]。

已有研究表明较高的血清铁蛋白与阿糖胞苷等化疗药物耐药性的产生有关,血清铁蛋白水平越高越容易导致耐药性的产生[5]。为了使得血清铁蛋白较高的患者获得最佳预后,有必要在治疗前明确血清铁蛋白的水平,用以为进一步选择去铁治疗或者利用铁死亡而不进行去铁治疗亦或者避免使用较容易产生耐药性的化疗药物,使得患者获得最佳治疗疗效。血清铁蛋白的水平对 AML 的治疗选择提供一定的参考价值。

3. 血清铁蛋白对 AML 预后的影响

因为血清铁蛋白是一种癌症标志物,对于癌症的预后有不利的影 响,所以目前大量的研究,大多是关于血清铁蛋白导致 AML 预后不利的。这些研究大多是依据血清铁蛋白水平取一最佳截断值,来研究血清铁蛋白对 AML 预后的影响,但并没有得出一个确切的、统一的结论。最近有研究提出,一方面血清铁蛋白对白血病细胞具有促突变的作用,这会导致疾病进展以及化疗耐药的产生;另一方面血清铁蛋白对白血病细胞具有促死亡的作用,这会导致白血病细胞进行铁死亡,从而有利于疾病的预后[8]。考虑到血清铁蛋白对白血病细胞的这种双重作用,这可以很好地解释既往大量关于血清铁蛋白对预后的关系并没有得出一个确切的、统一的结论。这很容易理解,当血清铁蛋白截断值取在这双重作用刚好相互抵

消的位置附近的时候, 可以得出高血清铁蛋白是 AML 预后的不利因素, 但是当该截断值偏离这个位置较远时可能得不出有统计学意义的结论甚至会得出相反的结论。

黄贵清等[9]研究发现, 细胞内以及血清铁蛋白的水平越高, 转铁蛋白受体(TfR)的位点数越高, 该研究还表明, 急性白血病预后较好组的转铁蛋白受体(TfR)的位点数与预后较差组的相比明显较低。可见高血清铁蛋白预示着 AML 的不良预后。Lebon 等研究发现[3]当 SF 截断值为 1200 ng/L 时, 高 SF 组与较高的累积复发率以及较差的总生存率和无病生存率显著相关。Bertoli 等发现[5]当 SF 超过 900~1200 ng/L 时与 AML 患者的总生存率、无病生存率以及早期死亡率显著相关, 当 SF 高于 2100 ng/L 时与患者的完全缓解率和 DFS 显著相关。Bebeshko 等[1]研究血清铁蛋白的截断值取 500 ng/L 也得出了类似的结论。血清铁蛋白为非特异性指标, 较容易受到炎症以及感染的影响。Ihlow 等[2]基于 C 反应蛋白对血清铁蛋白的值进行校正, 排除影响, 血清铁蛋白的截断值为 750 ng/L 时, 同样也得出血清铁蛋白是 AML 的不良预后指标的结论。但是当血清铁蛋白的截断值为 400 ng/L, 对于低风险和中风险核型组得不出血清铁蛋白是 AML 的不良预后因素的结论[10]。

类似的现象出现在进行造血干细胞移植的骨髓恶性肿瘤的患者中[11][12]。Artz 等[13]对异基因造血干细胞移植的 AML 患者进行分析, 发现移植相关死亡率与血清白蛋白截断值小于 3.5 g/dl ($p = 0.01$)相关, 但是与血清铁蛋白截断值大于 2500 ng/ml 无关。类似的现象在 Alva [14]和 Yang [15]的研究中也被表述。不同的是, Alva 等[14]的数据表明当 SF 的截断值为 2000 ng/L 时, 两组患者的 FAB 分型以及分子或细胞遗传学异常没有显著差异, 但是当截断值为 1000 ng/L 时, 高 SF 组具有预后不佳特征。而 Yang 等[15]的 meta 分析显示造血干细胞移植前 SF 水平超过 1000 ng/L 是 AML 和 MDS 的不良预后因素, 但是奇怪的是移植前 SF 水平超过 1400 ng/L 时, SF 的水平对 AML 和 MDS 患者的 OS 并无显著影响。最近 Chan 等[8]的研究通过动物模型的研究得出血清铁蛋白具有促突变和促死亡的双重作用的结论, 该研究对放射诱导的 AML 动物模型进行研究, 发现铁是体内白血病发生的促进剂, 并发现铁负荷和放射诱导的 AML 之间存在双向的关系, 随着铁剂量的增加放射诱导 AML 的风险先升高后下降, 这可能是由于铁促突变和促死亡的双重作用的结果。该研究还从反面证明的铁具有促突变和促死亡的双重作用这一观点, 即使用铁螯合疗法进行干预时降低了铁负荷时放射诱导 AML 的风险, 但是当铁负荷极高时 AML 的发病更快, 可能降低了铁负荷的促死亡作用, 从而突显了促突变的作用[8]。为了更好地利用血清铁蛋白来对 AML 进行治疗指导, 我们似乎应该选取一个血清铁蛋白对预后不利的范围, 在该范围内的进行去铁治疗, 低于该范围的可考虑暂不进行去铁治疗, 而超出该范围的利用铁死亡的作用而使得患者获益。回顾性或者前瞻性的研究有待进行。

4. 血清铁蛋白对 AML 未来治疗方向的研究

AML 的治疗当下以化疗药物以及造血干细胞移植治疗为主, 并依据细胞遗传学和分子生物学进行分组, 以选择更加敏感的治疗方案[16]。虽然取得了一定疗效, 但是 AML 的病因以及发病机制差别较大, 对于每一个个体治疗选择仍然缺乏准确性, 总体来说治疗效果不够理想。AML 作为一种异质性疾病, 很难找出一种对所有亚型的 AML 均有效的治疗方法, 所以对表现出不同预后特征的亚组的识别以及针对性治疗显得尤为重要[17]。血清铁蛋白是 AML 的不良预后因素, 考虑可作为新的预后指标, 为患者的个体化治疗提供依据。对于血清铁蛋白升高的 AML 患者的治疗一直以来是仅针对铁促突变的不利影响而进行的去铁治疗。因为癌细胞具有无限增殖的特征, 诱导癌细胞凋亡有希望成为一种治疗癌症的方法[18]。所以, 利用铁下垂诱导白血病细胞死亡有希望成为一种有效的治疗方法, 并引起了人们的极大兴趣。目前研究表明, 铁下垂可作为癌症治疗的有效治疗靶点[19]。因为铁下垂是铁蛋白依赖性的受调控的一种新的铁诱导的非凋亡性程序性细胞死亡, 而且铁蛋白是调节细胞铁代谢和癌变的重要介质, 这可能最终为

癌症研究和治疗策略提供新的方向[20]。

4.1. AML 患者去铁治疗方面的研究

高血清铁蛋白不仅会增加某些药物的耐药性导致疾病的不良预后, 而且对机体各个系统均有不利的影响, 因此何时进行去铁治疗显得尤为重要。目前有报道指出, 对于骨髓增生异常综合征的患者当血清铁蛋白大于 2500 ng/mL 时开始去铁治疗, 当降至小于 1000 ng/mL 时可停止治疗[21]。目前并未见关于 AML 患者何时进行去铁治疗的相关报道, 但有研究提示进行去铁治疗可以改善白血病患者的预后[22]。Estrov 等[23]的一个案例显示, 经去铁胺联合阿糖胞苷再次治疗的一例经化疗未达完全缓解的急性白血病患者, 提示去铁胺具有抗白血病的作用, 因为两周后外周血中白细胞完全消失了。结合最近的研究考虑可能是经去铁治疗减低了铁促进突变的, 相应的增加了化疗药物的敏感性以及减少了化疗产生耐药的风险有关。Cho 等[24]研究了经异基因造血干细胞移植的 AML 患者, 发现经去铁治疗的患者复发率有所下降。最近的一些研究表明当患者暴露于缺氧的环境时, 缺氧可以促进体内过量的铁合成高质量的血红蛋白, 从而明显降低血清铁蛋白的含量[25]。有研究表示定期静脉放血也是高血清铁蛋白患者有效的治疗措施[26]。另一项研究表明, 机体缺铁是可以使得转移抑制基因的上调并且缺铁可以诱导白血病细胞的进一步分化, 对白血病患者有一定的治疗效果[27]。但是重要的是引发缺铁可能会加重 AML 患者的造血功能异常, 更加详细可行的方案有待进一步探究。

4.2. AML 患者铁死亡方面的研究

近年来, 利用铁下垂诱导治疗癌症, 引起了全世界的关注[28]。铁下垂是一种铁诱导的程序性细胞死亡[29], 其过程不仅受到铁代谢的调节, 而且受到脂质代谢、氨基酸代谢、铁蛋白抑制剂 1、热休克蛋白等因子的调节[30]。癌细胞对铁的需求量和敏感性均比正常细胞高[31], 另有研究表明白血病细胞易患铁下垂[19][32]。对于铁下垂的进一步研究, 使得铁下垂有望成为一种治疗 AML 的新疗法或补充疗法。

铁下垂的中心特征是芬顿反应氧化脂质导致大量促进铁死亡的 ROS [33]。细胞内存在一个低分子量的铁池, 当红细胞或细胞成分被破坏过量的游离铁被释放进入铁池[34], 而未被铁蛋白缓冲, 该游离铁可直接破坏细胞的遗传物质, 导致细胞因铁下垂而死亡[35]。被敲除铁蛋白重链基因的小鼠是无法存活的也验证了上述观点[35]。

目前已经有大量致力于可以触发铁下垂的研究。香蒲新甙是一种从香蒲中提取出来的新药, 它可以抑制 AMPK 信号, 从而使得铁蛋白降解, 进而使得细胞内游离的铁大量增加而导致细胞线粒体功能障碍、脂质过氧化水平升高和触发铁下垂的作用, 由于该过程是铁依赖性的, 对于血清铁蛋白水平极高的 AML 患者具有很重要的应用意义[36]。双氢青蒿素(DHA)是一种从青蒿中提取的天然药物, 它也是通过影响 AMPK 信号, 使得铁蛋白的降解, 增加细胞内的游离铁, 导致铁下垂的发生, 除此之外 DHA 还参与了铁蛋白的自噬调节铁稳态, 进一步增加了细胞内的游离铁含量[37]。Du 等[32]研究发现 ATRA 的衍生物 ATPR, 不仅可以诱导 AML 细胞分化, 而且也可引发铁自噬而导致触发铁下垂, 具有更安全高效的抗肿瘤活性。另外的一些研究也证明了, 利用某些物质诱导铁下垂可以达到治疗疾病的目的。例如, (磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1) PEBP1 与脂氧合酶结合, 会促进脂质过氧化而导致铁下垂[38]; 敲除乙醛脱氢酶 3a2 (Aldh3a2), 会导致小鼠模型中白血病细胞发生嗜铁性死亡, 其总体存活率明显增加, 因为白血病细胞对 Aldh3a2 具有较高的依赖性而正常造血完全不依赖, 所以可以在保留正常的造血的同时诱导白血病细胞铁死亡[39]; APR-246 可以通过耗竭细胞内 GSH 并诱导脂质过氧化物的产生, 进而导致铁下垂, 另外 APR-246 导致的铁下垂对常规治疗不敏感的细胞敏感性更高, 因此对存在此类细胞的 AML 患者的识别以及个性化治疗显得尤为重要[28]; circKDM4C 在 AML 细胞中显著下调, circKDM4C 是 KDM4C 基因

表达的一种新的环状 RNA (circRNA)通过调节 has-let-7b-5p 和 p53 诱导铁下垂, 但是如果使其过度表达时会抑制 AML 细胞的增殖[40]。这为白血病患者治疗提供了极为重要的研究方向。

虽然关于利用铁下垂治疗 AML 的研究有限, 但是已有大量关于利用铁下垂治疗其他癌症的相关研究。RSL3 作为一种铁死亡诱导剂, 不仅可以有效地诱导各种癌细胞死亡, 还可以增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 包括结肠直肠癌对奥沙利铂的敏感性、骨肉瘤细胞和前列腺癌(PCa)对顺铂(DDP)的敏感性[41]。二甲双胍、柳氮磺吡啶和其他几种铁死亡诱导剂来增加铁离子的氧化能力, 可以诱导癌细胞死亡, 从而抑制细胞抗氧化防御[42]。

5. 总结与展望

近年来 AML 的治疗效果虽然取得了一定的进展, 但仍然不能令人们满意。针对具有特殊不良预后特征的 AML 患者的个性化治疗可能为其治疗提供可靠的治疗思路。血清铁蛋白作为 AML 的不良预后因素一直以来都存在争议, 结合最新的研究结果可以发现这种争议极大可能与血清铁蛋白促进突变以及致死死亡的双重作用有关。一方面, 去铁治疗会改善 AML 的预后; 另一方面, 利用铁下垂诱导白血病细胞死亡, 同样也会改善患者的预后。目前的问题是如何选取患者采取不同的治疗方向。对于去铁治疗的药物已经应用于临床, 但是关于诱导铁死亡的药物仍在进一步的研究中。无论回顾性还是前瞻性的实验有待进一步研究, 使患者获得更加精准个性化的治疗。

参考文献

- [1] Bebeshko, V.G., Bruslova, K.M., Lyashenko, L.O., et al. (2020) Prognosis of Acute Leukemia Depending on the Iron Metabolism Parameters in Children after Chernobyl Nuclear Power Plant Accident. *Problemy Radiatsiinoi Medytsyny ta Radiobiologii*, **25**, 390-401.
- [2] Ihlow, J., Gross, S., Sick, A., et al. (2019) AML: High Serum Ferritin at Initial Diagnosis Has a Negative Impact on Long-Term Survival. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 69-77. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1461860>
- [3] Lebon, D., Vergez, F., Bertoli, S., et al. (2015) Hyperferritinemia at Diagnosis Predicts Relapse and Overall Survival in Younger AML Patients with Intermediate-Risk Cytogenetics. *Leukemia Research*, **39**, 818-821. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.05.001>
- [4] Alkhateeb, A.A. and Connor, J.R. (2010) Nuclear Ferritin: A New Role for Ferritin in Cell Biology. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1800**, 793-797. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.017>
- [5] Bertoli, S., Paubelle, E., Bérard, E., et al. (2019) Ferritin Heavy/Light Chain (FTH1/FTL) Expression, Serum Ferritin Levels, and Their Functional as Well as Prognostic Roles in Acute Myeloid Leukemia. *European Journal of Haematology*, **102**, 131-142. <https://doi.org/10.1111/ejh.13183>
- [6] 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>
- [7] Canzoneri, J.C. and Oyeler, A.K. (2008) Interaction of Anthracyclines with Iron Responsive Element mRNAs. *Nucleic Acids Research*, **36**, 6825-6834. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn774>
- [8] Chan, L.S.A., Gu, L.C. and Wells, R.A. (2021) The Effects of Secondary Iron Overload and Iron Chelation on a Radiation-Induced Acute Myeloid Leukemia Mouse Model. *BMC Cancer*, **21**, 509. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08259-9>
- [9] 黄贵清, 廖清奎, 罗春华. 急性白血病患儿外周白血细胞 TfR 表达与细胞增殖力和铁代谢的关系[J]. 中华血液学杂志, 1999(3): 134.
- [10] Tachibana, T. andou, T., Tanaka, M., et al. (2018) Clinical Significance of Serum Ferritin at Diagnosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A YACHT Multicenter Retrospective Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **18**, 415-421. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.03.009>
- [11] Tachibana, T., Tanaka, M., Takasaki, H., et al. (2011) Pretransplant Serum Ferritin Is Associated with Bloodstream Infections within 100 Days of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myeloid Malignancies. *International Journal of Hematology*, **93**, 368-374. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0784-0>
- [12] Wermke, M., Eckoldt, J., Götze, K.S., et al. (2018) Enhanced Labile Plasma Iron and Outcome in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Allogeneic Haemopoietic Cell Transplantation (ALLIVE): A Prospective,

- Multicentre, Observational Trial. *The Lancet Haematology*, **5**, e201-e210. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30036-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30036-X)
- [13] Artz, A.S., Logan, B., Zhu, X., *et al.* (2016) The Prognostic Value of Serum C-Reactive Protein, Ferritin, and Albumin Prior to Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Haematologica*, **101**, 1426-1433. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.145847>
- [14] Alva, L.C., Bacher, U., Seipel, K., *et al.* (2018) Iron Overload Is Correlated with Impaired Autologous Stem Cell Mobilization and Survival in Acute Myeloid Leukemia. *Transfusion*, **58**, 2365-2373. <https://doi.org/10.1111/trf.14895>
- [15] Yang, Y., Tang, Z., An, T., *et al.* (2019) The Impact of Iron Chelation Therapy on Patients with Lower/Intermediate IPSS MDS and the Prognostic Role of Elevated Serum Ferritin in Patients with MDS and AML: A Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, e17406. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017406>
- [16] Kantarjian, H., Kadia, T., DiNardo, C., *et al.* (2021) Acute Myeloid Leukemia: Current Progress and Future Directions. *Blood Cancer Journal*, **11**, 41. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00425-3>
- [17] Döhner, H., Weisdorf, D.J. and Bloomfield, C.D. (2015) Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1136-1152. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>
- [18] Zhu, S., Liu, J., Kang, R., *et al.* (2021) Targeting NF- κ B-Dependent Alkaliptosis for the Treatment of Venetoclax-Resistant Acute Myeloid Leukemia Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **562**, 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.049>
- [19] Shao, R., Wang, H., Liu, W., *et al.* (2021) Establishment of a Prognostic Ferroptosis-Related Gene Profile in Acute Myeloid Leukaemia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 10950-10960. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17013>
- [20] Park, J.M., Mau, C.Z., Chen, Y.C., *et al.* (2021) A Case-Control Study in Taiwanese Cohort and Meta-Analysis of Serum Ferritin in Pancreatic Cancer. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21242. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00650-7>
- [21] Greenberg, P.L., Attar, E., Bennett, J.M., *et al.* (2011) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **9**, 30-56.
- [22] 贾国存, 高举, 廖清奎, 等. 白血病细胞可变铁池的检测及其意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2006(3): 468-470.
- [23] Estrov, Z., Tawa, A., Wang, X.H., *et al.* (1987) *In Vitro* and *In Vivo* Effects of Deferoxamine in Neonatal Acute Leukemia. *Blood*, **69**, 757-761. <https://doi.org/10.1182/blood.V69.3.757.757>
- [24] Cho, B.S., Jeon, Y.W., Hahn, A.R., *et al.* (2019) Improved Survival Outcomes and Restoration of Graft-vs-Leukemia Effect by Deferasirox after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Medicine*, **8**, 501-514. <https://doi.org/10.1002/cam4.1928>
- [25] Serpell, B.G., Freeman, S., Ritchie, D., *et al.* (2020) Altitude Exposure as a Training & Iron Overload Management Strategy Post Leukemia. *Journal of Science and Medicine in Sport*, **23**, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.08.292>
- [26] Torti, S.V. and Torti, F.M. (2013) Iron and Cancer: More Ore to Be Mined. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 342-355. <https://doi.org/10.1038/nrc3495>
- [27] Le, N.T. and Richardson, D.R. (2004) Iron Chelators with High Antiproliferative Activity Up-Regulate the Expression of a Growth Inhibitory and Metastasis Suppressor Gene: A Link between Iron Metabolism and Proliferation. *Blood*, **104**, 2967-2975. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1866>
- [28] Birsén, R., Larrue, C., Decroocq, J., *et al.* (2022) APR-246 Induces Early Cell Death by Ferroptosis in Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **107**, 403-416. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.259531>
- [29] Jiang, X., Stockwell, B.R. and Conrad, M. (2021) Ferroptosis: Mechanisms, Biology and Role in Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 266-282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
- [30] Luo, L., Wang, H., Tian, W., *et al.* (2021) Targeting Ferroptosis for Cancer Therapy: Iron Metabolism and Anticancer Immunity. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 5508-5525. <https://doi.org/10.7150/thno.65480>
- [31] Grignano, E., Birsén, R., Chapuis, N., *et al.* (2020) From Iron Chelation to Overload as a Therapeutic Strategy to Induce Ferroptosis in Leukemic Cells. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 586530. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.586530>
- [32] Du, Y., Bao, J., Zhang, M.J., *et al.* (2020) Targeting Ferroptosis Contributes to ATPR-Induced AML Differentiation via ROS-Autophagy-Lysosomal Pathway. *Gene*, **755**, Article ID: 144889. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144889>
- [33] Wang, M.P., Joshua, B., Jin, N.Y., *et al.* (2022) Ferroptosis in Viral Infection: The Unexplored Possibility. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 1905-1915.
- [34] Olcay, L., Hazirolan, T., Yildirmak, Y., *et al.* (2014) Biochemical, Radiologic, Ultrastructural, and Genetic Evaluation

- of Iron Overload in Acute Leukemia and Iron-Chelation Therapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **36**, 281-292. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182a11698>
- [35] Knowich, M.A., Storey, J.A., Coffman, L.G., *et al.* (2009) Ferritin for the Clinician. *Blood Reviews*, **23**, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.08.001>
- [36] Zhu, H.Y., Huang, Z.X., Chen, G.Q., *et al.* (2019) Typhaneoside Prevents Acute Myeloid Leukemia (AML) through Suppressing Proliferation and Inducing Ferroptosis Associated with Autophagy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **516**, 1265-1271. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.070>
- [37] Du, J., Wang, T., Li, Y., *et al.* (2019) DHA Inhibits Proliferation and Induces Ferroptosis of Leukemia Cells through Autophagy Dependent Degradation of Ferritin. *Free Radical Biology & Medicine*, **131**, 356-369. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011>
- [38] Wenzel, S.E., Tyurina, Y.Y., Zhao, J., *et al.* (2017) PEBP1 Wardens Ferroptosis by Enabling Lipoxigenase Generation of Lipid Death Signals. *Cell*, **171**, 628-641.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.044>
- [39] Yusuf, R.Z., Saez, B., Sharda, A., *et al.* (2020) Aldehyde Dehydrogenase 3a2 Protects AML Cells from Oxidative Death and the Synthetic Lethality of Ferroptosis Inducers. *Blood*, **136**, 1303-1316. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001808>
- [40] Dong, L.H., Huang, J.J., Zu, P., *et al.* (2021) CircKDM4C Upregulates P53 by Sponging Hsa-let-7b-5p to Induce Ferroptosis in Acute Myeloid Leukemia. *Environmental Toxicology*, **36**, 1288-1302. <https://doi.org/10.1002/tox.23126>
- [41] Li, M., Chen, X., Wang, X., *et al.* (2021) RSL3 Enhances the Antitumor Effect of Cisplatin on Prostate Cancer Cells via Causing Glycolysis Dysfunction. *Biochemical Pharmacology*, **192**, Article ID: 114741. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114741>
- [42] Liu, S., Cao, X., Wang, D., *et al.* (2022) Iron Metabolism: State of the Art in Hypoxic Cancer Cell Biology. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **723**, Article ID: 109199. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109199>