

安丽娟,郝征. 铁死亡在白血病耐药中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 157-167.

An LJ, Hao Z. Research progress on roles of ferroptosis in chemotherapy resistance in leukemia [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 157-167.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.018

铁死亡在白血病耐药中的研究进展

安丽娟¹, 郝 征^{2*}

(1.天津中医药大学研究生院,天津 301617;2.天津中医药大学中医学院,天津 301617)

【摘要】 白血病的化疗耐药是临床亟待解决的治疗难题。铁死亡是铁依赖性的磷脂过氧化作用驱动的一种独特的细胞死亡方式。由于白血病的特征是氧化应激增加和铁超负荷,因此可以推测白血病细胞容易受到铁死亡的影响,这表明铁死亡具有治疗潜力。近年来,铁死亡已被广泛研究并应用于各类白血病的治疗中。目前已有多项研究表明铁死亡的调控途径与白血病耐药机制之间存在关联,通过不同途径诱导铁死亡可有效降低各类白血病细胞对化疗药物的耐药性,进而提高临床疗效。本文总结了铁死亡的调控机制,详细分析了铁死亡相关氧化应激通路及铁代谢途径与白血病耐药机制之间的关联,并梳理了铁死亡在各类白血病治疗耐药中的实验研究与临床应用,旨在为研究铁死亡与耐药性白血病的治疗提供新的思路 and 方向。

【关键词】 铁死亡;白血病;化疗耐药

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 07-0157-11

Research progress on roles of ferroptosis in chemotherapy resistance in leukemia

AN Lijuan¹, HAO Zheng^{2*}

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China.

2. Traditional Chinese Medicine School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617)

【Abstract】 Chemotherapy resistance in leukemia is an urgent clinical therapeutic challenge. Ferroptosis is a unique mode of cell death driven by iron-dependent phospholipid peroxidation. Leukemia is characterized by increased oxidative stress and iron overload, suggesting that leukemia cells might be susceptible to ferroptosis and indicating a possible therapeutic approach. Ferroptosis has been extensively studied in recent years and used in the treatment of various types of leukemia. Several studies have demonstrated an association between the regulatory pathways of ferroptosis and the mechanisms of leukemia drug resistance. The induction of ferroptosis through different pathways can effectively reduce the resistance of various types of leukemia cells to chemotherapeutic drugs, and thus improve their clinical efficacy. In this article, we review the regulatory mechanisms of ferroptosis and analyze the association between oxidative stress and iron metabolism pathways of ferroptosis and the mechanism of leukemia drug resistance. We also summarize the experimental studies and clinical applications of ferroptosis for the treatment of various types of drug-resistant leukemias, with the aim of providing new ideas and directions for the study of ferroptosis and a new strategy to reverse chemotherapy resistance in patients with leukemia in the future.

【Keywords】 ferroptosis; leukemia; chemotherapy resistance

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】国家中医药管理局 2020 年度中医药古籍文献和特色技术传承专项项目 (GZY-KJS-2020-037)。

【作者简介】安丽娟 (2000—),女,硕士研究生,研究方向:中医临床基础。E-mail:1341990249@qq.com

【通信作者】郝征 (1977—),男,副教授,医学博士,研究方向:中西医结合治疗血液病机制研究。E-mail:1060256010@qq.com

白血病是一类源自异常造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病,其发病率及死亡率一直居高不下。2020 年,美国癌症协会报告,全球白血病新发病例 474 519 例,死亡病例 311 594 例^[1]。白血病的临床治疗包括化疗、放疗、免疫治疗、骨髓移植,甚至中药^[2-3]。其中,化疗诱导缓解率较高,是白血病治疗的首选^[4]。白血病耐药性是指白血病细胞对化疗药物不敏感或产生抗药性,即当患者接受了几个疗程的化疗后,骨髓中白血病细胞的比例没有明显下降,或短期停药后很快恢复到治疗前的水平,这种情况就被认为是白血病耐药。随着治疗进程的不断推进,治疗耐药性已成为临床治疗难、治疗失败、复发、影响长期无病生存的首要原因。因此,介导白血病细胞耐药的机制与临床研究已成为临床关注的热点。大量文献支持和具体实例证实,铁死亡可以影响多种癌症治疗的疗效和逆转治疗耐药性^[5-7]。耐药性癌细胞因其自身氧化还原系统高代谢,较之普通癌细胞对铁死亡更加敏感^[8],故具有多重药物耐药性的癌细胞,尤其是处于间充质状态且易于转移的癌细胞容易发生铁死亡^[9-10]。这些数据表明,诱导铁死亡是克服白血病细胞耐药性的一种很有前景的策略。

1 铁死亡及其调控机制

铁死亡是铁依赖性的磷脂过氧化作用驱动的一种独特的细胞死亡方式,于 2012 年首次被定义^[11]。铁死亡受到多种细胞代谢途径的调控,其中包括氧化还原稳态、铁代谢、线粒体活性、氨基酸、脂质、糖的代谢,以及各种与疾病相关的信号途径^[6]。其中,细胞内铁离子积累和活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的脂质过氧化是铁死亡最主要的两个标志^[12]。

1.1 脂质过氧化

大多数生物体的健康和生存取决于细胞 ROS

的严格调节,ROS 是涉及氧气代谢过程的高度反应性副产物^[13]。过量的 ROS 会影响各种细胞成分,包括膜磷脂,导致脂质过氧化和膜损伤。脂质过氧化物的积累会压倒细胞的抗氧化防御机制,导致铁死亡^[14]。因此,阻断细胞内抗氧化系统是诱导铁死亡的重要途径。氧化损伤和抗氧化防御之间平衡的破坏塑造了铁死亡的过程。含有多不饱和脂肪酸(PUFA)的磷脂是脂质过氧化的主要底物,比饱和脂肪酸(SAs)或单不饱和脂肪酸(MUFAs)更容易受到脂质过氧化的影响。因此,磷脂代谢在铁死亡调节中起关键作用。

1.1.1 System Xc(-)/GSH/GPX4 通路(经典的铁死亡调控通路)

胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate transporter, system Xc(-))是 SLC3A2 和 SLC7A11 二聚体组成的异二聚质膜胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白^[15],SLC7A11 是发挥功能的主要亚基。System Xc(-)是细胞内重要的抗氧化体系,可以 1:1 的比例将胞外胱氨酸摄入和胞内谷氨酸排出。输入的胱氨酸被还原成半胱氨酸,在 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -GCS)和谷胱甘肽合成酶(GSS)^[16]等催化下,半胱氨酸、谷氨酸以及甘氨酸结合生成谷胱甘肽(glutathione, GSH)。GSH 是哺乳动物细胞中最丰富的还原剂,可作为谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的辅助因子,在细胞内促进磷脂氢过氧化物(PLOOHs)还原为 PLOOHs 相应的醇(PLOHs)。谷胱甘肽-二硫化物还原酶(GSR)利用 NADPH/H⁺提供的电子催化氧化型谷胱甘肽(GSSG)亦可重新生成 GSH(图 1)。GSH 耗竭则会导致 GPX4 失活,使脂质过氧化物累积触发铁死亡。

遗传学上已经证明,GSH 合成、system Xc(-)和 GPX4 都可以保护细胞免受各种氧化应激条件引起的死亡。据此,system Xc(-)/GSH/GPX4 通路系统

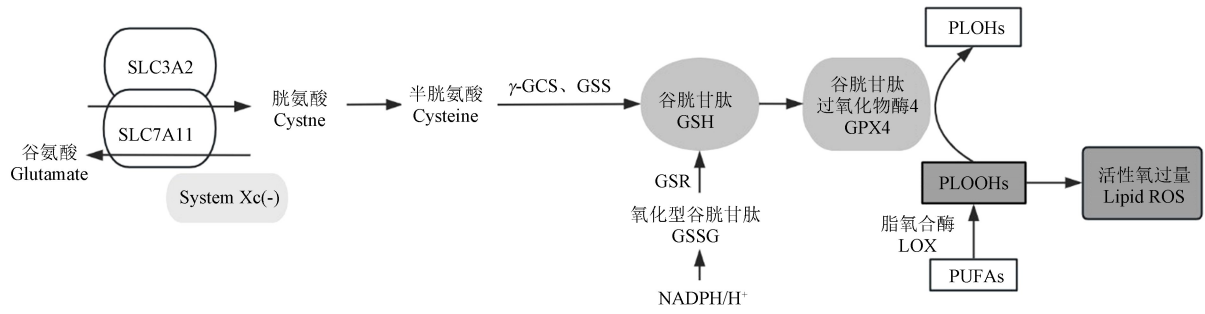


图 1 System Xc(-)/GSH/GPX4 通路(经典的铁死亡调控通路)

Figure 1 System Xc(-)/GSH/GPX4 pathway(classical ferroptosis regulatory pathway)

首先被确立为铁死亡的核心防御机制,并将 GPX4 作为铁死亡的中枢抑制因子^[17-20]。据报道,system Xc(-)失活或培养基中胱氨酸的消耗可在多种癌症模型中诱导铁死亡^[21-23]。常见的铁死亡诱导剂如 RAS 选择性致死小分子 erastin 和 RSL3 等均是间接或直接影响了 GPX4 的活性和脂质过氧化的积累,而诱发细胞死亡^[11]。

1.1.2 FSP1-CoQ10 轴

2019 年,Conrad 团队和 Olzmann 团队分别利用基因抑制剂和 CRISPR-Cas9 筛选技术,发现铁死亡抑制蛋白 1(FSP1,以前称为凋亡诱导因子线粒体相关 2,即 AIFM2)/泛醌-10(CoQ10)系统可以保护细胞免受由药物抑制 GPX4 或 GPX4 基因缺失引起的铁死亡^[24-25]。与 GPX4/GSH 不同,FSP1 通过降低脂基水平上的泛醌或辅酶 Q(CoQ)/ α -生育酚来防止脂质过氧化和与之相关的铁死亡。FSP1 被肉豆蔻酰化修饰,并与包括细胞质膜、高尔基体和细胞核周结构在内的多种细胞膜结构相联系。突变 FSP1 的肉豆蔻酰修饰位点会使它丧失抗铁死亡功能。FSP1 具有还原型辅酶(NADPH),可将 CoQ10 的不完全氧化产物半氢醌还原为泛醇(CoQH2)。CoQ/CoQH2 不仅作为线粒体电子传递链复合物中的电子载体,而且作为一种主要的内源性亲脂性自由基捕获抗氧化剂(RTA),可以催化 PLOOH 的解毒,进而抑制铁死亡^[26]。在这个反应中,CoQH2 减少脂质过氧化物并被氧化为 CoQ,然后通过 FSP1 利用 NADPH 再循环回 CoQH2。

此外,FSP1 亦可间接的通过促进氧化型 α -生育酚自由基(维生素 E)再生,后者是脂类中最强大的天然断链抗氧化剂。利用 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1(Keap1)突变肺癌模型,Koppula 等^[27]证明 FSP1-CoQ 轴受 Keap1-核因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)通路调控。最近,Mishima 等^[28]发现维生素 K 是 FSP1 的另一种底物,其还原形式是一种有效的 RTA,可以抑制脂质过氧化与铁死亡。

1.1.3 其他通路

2020 年,Soula 等^[29]和 Kraft 等^[30]发现 GTP 环水解酶 1(GCH1)是另一种与 GPX4 无关的铁死亡调节因子,其代谢产物四氢生物蝶呤(BH4)和二氢生物蝶呤(BH2)作为捕获自由基的抗氧化剂,与 CoQ10 和 PUFA-PLs 协同抑制铁死亡。此外,2022 年的两项研究发现了线粒体特异性铁死亡防御机制:Mao 等^[31]发现二氢脱氢酶(DHODH)是合成

嘧啶所需的酶,可将 CoQ 还原为 CoQH2 在线粒体内膜中保护细胞免受铁死亡;同一研究小组还发现,甘油-3-磷酸脱氢酶 2(GPD2)是另一种将甘油-3-磷酸氧化与线粒体 CoQ 还原偶联以抑制铁死亡的酶^[32]。2023 年,Liang 等^[33]的最新研究通过全基因组 CRISPR 激活筛选,发现膜结合 O-酰基转移酶 MBOAT1 和 MBOAT2 是新的铁死亡抑制因子,它们通过重塑磷脂来抑制铁死亡。Tang 等^[34]报道了一种涉及 TXNDC12(一种位于内质网中的硫氧还蛋白结构域蛋白)上调的铁死亡抑制机制,当 TXNDC12 过表达时,它恢复 ATF4 敲低细胞对铁死亡的敏感性,TXNDC12 的缺失可增强细胞培养和动物模型中诱导铁死亡的肿瘤抑制作用。另外,铁死亡也受到肿瘤抑制因子 P53 在细胞代谢中的非规范活性的调节,这种调节是以特定的方式进行的^[35]。P53 通过抑制 SLC7A11 的表达或增加亚精胺/亚精胺 N1 乙酰转移酶 1(SAT1)和谷氨酰胺酶 2(GLS2)的表达来促进铁死亡。同样,P53 可以通过降低二肽基肽酶 4(DPP4)活性或诱导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A(CDKN1A/p21)表达来抑制铁死亡^[36]。

1.2 铁积累

铁是一种基本的无机营养素,在多种生物过程中起着关键作用,例如 DNA 和 RNA 合成、细胞呼吸、免疫反应和解毒过程等,机体通过严格调节其细胞吸收、回收和排出来维持其平衡^[37]。细胞质铁形成的不稳定铁池(labile iron pool, LIP)是一个氧化还原活性铁的动态池,对脂质过氧化和铁死亡至关重要^[38]。铁离子的积累是铁死亡发生的前提:其一,参与脂质过氧化的代谢酶,如脂氧合酶(LOX)和细胞色素 p450 氧化还原酶(POR)等发挥催化活性需要铁的参与;其二,非酶催化的、铁依赖的 Fenton 链式反应是铁死亡的关键环节,增加的细胞内 LIP 可以通过 Fenton 反应催化羟基自由基的形成,使得 PLOOHs 在 GPX4 被抑制时持续存在更长时间,PLOOHs 能够与 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 反应,分别产生自由基 PLO 和 PLOO,这些自由基与 PUFA-PLs 反应,进一步促进 PLOOH 的生成,从而诱导脂质过氧化和质膜破裂^[39-40]。

因此,许多细胞过程通过改变细胞内的不稳定铁含量而改变细胞对铁死亡的敏感性。例如,多种关键蛋白通过调节铁的代谢导致铁死亡,包括转铁蛋白及其受体(TFR1),其被认为参与 Fe^{3+} 的摄

取^[41];铁蛋白重链 1 (FTH1) 参与铁的储存和流出;铁调节蛋白 (IRPs、IRP1 和 IRP2) 参与了与细胞内铁储存/释放和摄入/排出相关基因的转录后调节。通过上述多种蛋白质水平的干预增加铁的吸收、减少铁的储存和限制铁的流出可以增加铁的积累。此外,2016 年,Hou 等^[42]证明自噬可通过降解成纤维细胞和癌细胞中的铁蛋白来促进铁死亡。Soula 等^[29]使用 Jurkat 白血病细胞进行的以代谢为重点的 CRISPR 筛查显示,两种线粒体铁蛋白亚型 MFRN-1 (SLC25A37) 或 MFRN-2 (SLC25A28) 的缺失使细胞对 GPX4 抑制诱导的铁死亡敏感。

总的来说,铁死亡的生态学特征主要表现为 ROS 过量产生、GSH 减少、system Xc(-) 抑制和亚铁离子聚集等。铁死亡的调控机制主要有两种:一种是由 GPX4 介导的 system Xc(-)/GSH/GPX4 通路,它催化磷脂过氧化物的还原;另一种是由 FSP1 介导的,它产生具有自由基捕获抗氧化活性的代谢物 RTA。

2 铁死亡与白血病耐药的相关机制研究

国内外研究表明,白血病耐药的形成机制异常复杂,是多基因、多靶点、多步骤共同作用的结果^[43-45]。目前有关白血病的耐药发生机制涉及多个层面,基因突变和损伤、非编码 RNA (microRNA、lncRNA) 的调控、肿瘤耐药相关蛋白 (P-gp、MDR 相关蛋白等) 的表达、骨髓微环境以及白血病干细胞 (LSCs) 等均发挥着重要作用。其涉及的信号通路亦广泛,如 NF- κ B 通路、PI3k/Akt/mTOR 通路、BMP 通路、Wnt/ β -catenin 通路、Notch 通路、MAPK 通路等,各通路之间还存在着相互关联性,错综复杂。越来越多的证据表明,铁死亡在白血病及其耐药中具有重要作用,铁死亡的调控机制与白血病耐药机制之间联系密切^[34,46-47]。据此,本综述从活性氧失衡诱导的氧化应激与铁积累两方面分析铁死亡与白血病耐药机制间的联系。

2.1 铁死亡相关氧化应激通路与白血病耐药

化疗耐药性的出现与活性氧失衡诱导的氧化应激防御密切相关,是白血病治疗失败的重要原因之一,也是铁死亡的关键环节。随着氧化应激防御的破坏,可以有效地阻止化疗耐药性的形成。

2.1.1 GSH、GSTs 相关通路

GSH 是存在于生物细胞内最重要的非蛋白巯基化合物,具有抗氧化和整合解毒作用^[48],可与抗

肿瘤药物的自由基和过氧化物结合,从而降低抗肿瘤药物的细胞毒性,使肿瘤细胞产生耐药性。吡哆美辛,一种环加氧酶抑制剂,可通过降低 GSH 来克服阿霉素耐药性^[49]。双氢青蒿素亦通过降低 GSH、增加 ROS 和下调 Akt/mTOR 途径,明确触发 K562/ADM 细胞的铁死亡,并增强其对化疗药物的敏感性^[47]。谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione-S-transferases, GSTs) 是目前关于白血病多药耐药研究机制较多的酶。GSTs 可以与化疗药物相结合来降低化疗药物的活性,并通过催化化疗药物与 GSH 结合,从而加快化疗药物的代谢和转化,在此过程中 GSTs 亦通过非酶结合的方式参与肿瘤细胞内氧自由基和过氧化物的清除^[50]。此外,多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance protein, MRP1) 具有调节细胞氧化还原平衡的内源性功能,可通过输出过量的 GSSG 来维持氧化应激下细胞的氧化还原平衡和最佳的 GSH/GSSG 比值,因此,可以利用靶向 MRP1 和氧化还原途径的协同转录调控,提供更有效的逆转耐药性的机会^[51]。

2.1.2 P53-ROS 反馈回路

P53 是一种肿瘤抑制基因,具有独特的肿瘤抑制功能,可以调节衰老、细胞凋亡和铁死亡,与白血病耐药机制密切相关。研究表明,P53 能够抑制 MDR1 转录作用,减少 P-gp 的生成,而 P53 基因突变的肿瘤细胞,会诱导激活 MDR1 启动子,并通过抗细胞凋亡机制使肿瘤细胞产生耐药性^[52]。与此同时,P53 及其下游信号通路参与 ROS 诱导的细胞凋亡。ROS 可以在基础 P53 介导的 DNA 损伤反应 (DDR) 途径中引发基因组应激、继发性基因组不稳定和基因突变的潜在积累。

基于 ROS 和 P53 之间的反馈回路,许多研究报道了正常生理条件下 P53 信号传导和 ROS 代谢之间的串扰,线粒体产生的 ROS 促进 P53 易位,进而引发氧化应激。例如,萘苄酰胺已被证实可经 PI3k/Akt 通路,使 P53、P27 表达水平增强,促进 ROS 水平升高,逆转白血病细胞对阿霉素的耐药^[53]。此外,Pitts 等^[54]通过对 AML 中 LSC 相关基因丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 2 型 (SPINK2) 的详细临床病理研究和功能评估发现,SPINK2 蛋白高表达与对柔红霉素和 Ara-C 标准诱导的耐药性相关,并且 SPINK2 可以调节某些 P53 靶点和凋亡相关基因的表达,包括 SLC7A11 和 STEAP3,并影响胱氨酸摄取、细胞内铁水平和对 erastin 的敏感性。

2.1.3 STAT5 调节通路

信号转导子和转录激活子 5 (STAT5) 作用于慢性粒细胞白血病 (CML) 的 BCR-ABL1^[55], 与酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼的耐药性有关, 并被认为是伊马替尼反应性的关键调节剂^[56]。与此同时, ROS 的产生受 STAT5 转录因子的调节。Cheng 等^[57]的研究表明 CML 对伊马替尼的耐药性可能与 STAT5 介导的 ROS 的持续产生和 P53 通路的异常有关。另一研究证明高迁移率族盒 1 (HMGB1) 在白血病的发病机制和化疗耐药性中起着重要作用, Ye 等^[58]发现在 HL-60/NRASQ61L 细胞中, HMGB1 的敲除可降低铁介导的溶酶体途径中 erastin 诱导的 ROS 产生和细胞死亡。

2.1.4 Keap1-Nrf2 通路

Nrf2 是最早发现参与氧化应激的适应性调节因子, 在活性氧的解毒和影响化疗敏感性方面发挥着关键作用。Nrf2 的信号通路主要受 Keap1 负性调控。Nrf2 诱导多种抗氧化基因, 包括 GPX4 等^[59]。有研究证实, AML 的化疗耐药性与 Nrf2 的激活有关, 化疗增加了 AML 细胞中 Nrf2 的水平, 导致化疗耐药性^[60]。因此靶向 Nrf2/GPX4 通路诱导铁死亡是提高 AML 患者化疗敏感性的有效策略^[61], 雷公藤甲素即是通过抑制 Nrf2 促进铁死亡以克服阿霉素耐药性^[62]。

2.1.5 LSCs

如前所述, 白血病干细胞 (LSCs) 已被确定为复发和治疗耐药性的有力驱动因素, LSCs 频率和基因表达特征可独立预测临床结果^[63-64]。近日有研究发现, 在维奈克拉 (venetoclax, Ven) 耐药的 LSC 中, 呼吸链被干扰、脂肪酸氧化及氨基酸代谢受 Mcl-1 调节升高, 氨基酸因此被消耗^[65], 即铁死亡各抑制通路被阻断, 若铁死亡激活, 可促进肿瘤细胞死亡。因此铁死亡可能成为维奈克拉耐药的位靶点^[66]。

综上, 细胞内活性氧失衡诱导的氧化应激防御通路激活与白血病化疗耐药性的出现密切相关。因此, 降低耐药性白血病细胞对氧化应激的耐受能力, 甚至破坏其氧化应激防御体系, 可以有效阻止化疗耐药性的形成。GSH、GSTs 相关通路、P53-ROS 反馈通路、STAT5 调节通路、Keap1-Nrf2 通路等均可作为触发耐药性白血病细胞铁死亡的靶点。

2.2 铁积累与白血病耐药

细胞中铁的升高与白血病化疗耐药相关。铁蛋白是细胞内活性铁储存的主要蛋白质, 在多重耐

药肿瘤细胞中可观察到铁蛋白或铁蛋白受体的上调。因此可将铁蛋白或转铁蛋白作为靶点逆转白血病化疗耐药。Gasparetto 等^[67]发现铁输出剂 FPN1 在 AML 细胞中的低表达水平与化疗敏感性和更好的患者结局有关。在另一项研究中, Zhang 等^[47]发现多药耐药 K562/阿霉素白血病细胞比亲代药物敏感的 K562 白血病细胞具有更高的 GSH 水平和 IRP2、TFRC、FTH1、GPX4 表达。这些水平的升高可能增加了 K562/ADM 细胞的抗氧化能力, 并赋予它们对铁紊乱的缓冲能力, 保护它们免受铁死亡的影响, 并有利于减缓耐药性的产生。如前所述, DHA 可提高白血病细胞化疗敏感性。据报道, DHA 还能诱导铁蛋白的自噬降解^[68], 也能以不依赖于自噬的方式诱导铁蛋白的溶酶体降解, 从而增加细胞游离铁水平, 使细胞对铁死亡敏感^[69]。齐墩果酸 N-乙酰糖苷 (aridanin) 亦被发现可通过铁代谢途径诱导 CCRF-CEM 白血病细胞的坏死和铁死亡^[70]。

3 铁死亡在白血病耐药中的临床应用与实验研究

阿霉素是一种广泛应用于治疗各类白血病的化疗药物, 其耐药性仍然是一个关键的临床问题。据报道, 铁死亡诱导剂 erastin 可以增强阿糖胞苷 (Ara-C) 和阿霉素的抗癌活性^[71]。一些天然化合物衍生物和其他小分子物质也被证明可通过不同机制诱导铁死亡以对抗其耐药性 (表 1)。此外, 黄藤酮^[72]、天然三萜皂苷百两金皂苷 B^[73] 等亦被证实可通过线粒体膜电位改变和增加 ROS 的产生诱导 CCRF-CEM 细胞凋亡, 耐多药的 P-gp 过度表达亚系 CEM/ADR5000 白血病细胞亦对其十分敏感。

3.1 铁死亡与急性髓系白血病 (AML) 耐药

AML 的特征是髓系原始细胞大于 20%, 是成人中最常见的急性白血病。它是最具侵袭性的癌症, 预后因分子亚型而异^[74]。Ara-C 和蒽环类药物 (柔红霉素 (IDA) 或伊达比星等) 的“7+3”联合化疗是 AML 治疗的标准方案^[75], 但这种方法仅对小部分患者起效, 对其他尤其是老年患者的治疗效果很差, 耐药性是其主要原因。据报道, 铁死亡诱导剂 RSL3 可通过抑制 GPX4 活性诱导急性白血病耐药细胞株 MOLM13/IDA、MOLM13/Ara-C 铁死亡^[76]。

对于不适合强化化疗或复发/难治的 AML 患者, BCL-2 抑制剂维奈克拉与低甲基化剂 (HMA) 地西他滨和氮杂胞苷 (AZA) 联合治疗作为新标准治

疗方案,亦表现出一定程度的耐药性^[77]。研究表明 Eprenetapopt 可通过铁死亡诱导 AML 早期细胞死亡^[78],一些 II 期和 III 期临床试验将 Eprenetapopt 与 AZA 联用治疗 AML 或骨髓增生异常综合征(MDS)和 P53 突变患者,结果显示其药物耐受性良好,并且 Eprenetapopt 增强了 AZA 的抗肿瘤作用^[79-80]。

现普遍认为,Fms 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 基因编码受体酪氨酸激酶的突变是 AML 中最常见的遗传改变之一。FLT3 抑制剂的耐药性是治疗 FLT3 突变型 AML 的一个普遍挑战。Sabatier 等^[81]最近的一项研究中指出可通过结合 FLT3 抑制剂和 GPX4 抑制剂来触发脂质氧化应激,诱导 FLT3 突变 AML 细胞铁死亡来进行治疗。铁死亡相关基因 (FRG) 亦是铁死亡中重要的调节因子。Wei 等^[82]基于癌症基因组图谱 (TCGA) 和基因组-组织表达 (GTEX) 数据库,分析 AML 和正常样本之间铁蛋白相关基因 (FRG) 的表达水平,发现二肽基肽酶-4 (DPP4) 和转铁蛋白受体 (TFRC) 是预测和诊断 AML 的生物标志物,它们的表达水平也与 AML 的耐药性有显著相关性。Yin 等^[83]发现,若阻止铁死亡相关基因 ARNTL 的表达,可抑制 AML 细胞中的集落形成并诱导铁死亡。

3.2 铁死亡与急性淋巴细胞白血病 (ALL) 耐药

ALL 的表现骨髓中淋巴细胞 B 或 T 细胞异常增殖并聚集,从而抑制正常的造血功能。在 ALL 中,染色体易位或染色体数目异常可导致淋巴前体细胞发生突变,从而形成淋巴母细胞,最常见的突变为 t (12; 21) 和 t (9; 22)。22 号染色体 (Philadelphia (Ph) 染色体) 的存在与否是最重要的分子标记,对治疗 ALL 具有重要意义。ALL 是儿科人群中最常见的白血病,占该组病例的 80%,而成

人占 20%。青少年和成人的治疗主要受到生存率更高的儿科治疗方案的启发^[74]。ALL 的治疗主要是化疗与口服酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的组合,以第二代及以后的 TKI (如达沙替尼、泊纳替尼、博苏替尼、尼洛替尼和伊马替尼) 为佳。总体疗效取决于患者对诱导治疗的反应。

Probst 等^[84]报道了 LOX 抑制剂 (包括选择性 12/15-LOX 抑制剂 Baicalein 和泛 LOX 抑制剂去甲二氢愈创木酸 (NDGA)) 能够保护 ALL 细胞免受 RSL3 刺激的脂质过氧化、ROS 产生和细胞死亡的影响,表明 LOX 有助于调节 ALL 细胞中 RSL3 诱导的铁死亡。Ishikawa 等^[85]在青蒿琥酯 (ART) 治疗成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的疗效观察中发现,ART 可增加细胞内活性氧、激活 DNA 损伤标记物 γ -H2AX,此外,ART 诱导的细胞毒性可通过活性氧清除剂、铁螯合剂和坏死或铁死亡抑制剂的处理而部分逆转,这表明 ART 可通过铁死亡途径杀死 T 细胞白血病 1 型病毒 (HTLV-1) 感染的 T 细胞系。Wang 等^[86]利用数据集 GSE33615,通过生物信息学分析发现了成人 T 细胞白血病/淋巴瘤患者外周血淋巴细胞基因表达谱与铁死亡易感性存在新的联系。Lou 等^[87]亦发现,hydnocarpin D (HD) 作为一种具有良好的抗肿瘤活性的黄酮类化合物,可以通过诱导自噬依赖性铁死亡在体外抑制 T-ALL 的增殖。朱婷等^[88]研究发现,自噬可通过影响铁蛋白的表达和细胞内 LIP 水平来调节细胞铁稳态,进而改变 ALL 细胞对铁死亡诱导剂 erastin 的敏感性,且自噬激活剂雷帕霉素使所有的 ALL 细胞在体内和体外都对 erastin 诱导的铁死亡敏感。这表明联合使用自噬激活剂与铁死亡诱导剂可为耐药 ALL 的治疗提供一种新策略。

表 1 不同化合物通过诱导铁死亡克服阿霉素耐药
Table 1 Different compounds counteract doxorubicin resistance by inducing ferroptosis

化合物 Compound	机制 Mechanism	引用 Reference
双氢青蒿素 Dihydroartemisinin	降低 GSH 含量,增加 ROS 水平和下调 Akt/mTOR 途径 Decreasing GSH, increasing ROS levels and down-regulating the Akt/mTOR pathway	[47]
吲哚美辛 Indomethacin	降低 GSH 及其偶联物的细胞内含量,通过启动子活性降低 γ -GCS 的表达 Reducing intracellular levels of GSH and its couplings, reducing γ -GCS expression	[49]
茛菪酰胺 Piperlongumine	通过调节 PI3k/Akt 信号通路,P53、P27 表达水平增强;ROS 水平升高 Enhancing the expression levels of P53 and P27 by regulating the PI3k/Akt signaling pathway; increasing ROS levels	[53]
雷公藤甲素 Triptolide	抑制 Nrf2,ROS 水平和脂质过氧化增加,GPX4 表达减少 Suppressing Nrf2, as evidenced by increased ROS levels and lipid oxidation as well as decreased glutathione peroxidase 4 expression	[62]

3.3 铁死亡与慢性粒细胞白血病 (CML) 耐药

作为白细胞前体的造血干细胞染色体异常是慢性白血病最常见的病因。染色体异常的例子包括缺失、易位或额外染色体。CML 通常源于 22 号染色体上的 BCR 和 9 号染色体上 ABL1 的相互易位和融合,导致 Ph 染色体上的酪氨酸激酶失调^[74]。因此 TKIs 靶向治疗能显著改善 CML 患者的生存期。然而,耐药性的存在仍然是一个重大的临床挑战。治疗过程中需要监测患者的耐药突变,主要是 T315I 突变。TKIs 不能完全清除残余的白血病干细胞,从而形成微小的残留病灶,最终会导致疾病的耐药和复发。

目前研究表明铁死亡可以影响 TKIs 对 CML 的治疗敏感性,其中半胱氨酸耗竭是克服 CML 化疗耐药性的潜在治疗策略。Liu 等^[89]的研究表明伊马替尼耐药 CML 细胞系 (K562/G01) 的半胱氨酸耗竭可诱导铁死亡,并提出硫氧还蛋白还原酶 1 (TXNRD1) 是参与半胱氨酸耗竭诱导 CML 细胞铁死亡的关键调控因子。此外,早期研究发现柠檬酸粉防己碱可在体外杀死 CML 细胞,并在伊马替尼耐药的小鼠异种移植模型中减少肿瘤生长^[90]。虽然未证实铁死亡是其细胞死亡的机制,但随后的研究表明柠檬酸粉防己碱诱导了乳腺癌细胞的铁死亡^[91]。

3.4 铁死亡与慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 耐药

与其他所有白血病亚型相比,CLL 的病程较为缓慢,对患者寿命的影响小。大多数病例发生在 60~70 岁的人群中。CLL 的特征是在外周血、骨髓和次级淋巴器官中蓄积功能缺陷的 B 淋巴细胞,导致免疫系统衰竭^[92]。与正常淋巴细胞相比,CLL 细胞本质上具有更高水平的 ROS,并依赖于 GSH 等细胞抗氧化剂来维持氧化还原平衡。Zhang 等^[93]的研究发现骨髓基质细胞能促进 CLL 细胞的 GSH 代谢,进而提高白血病细胞的存活率和耐药性;并进一步提出可以通过削弱 GSH 系统来克服这种基质 CLL 细胞的保护作用。

目前对于 CLL 的治疗取决于 IGVH、del17p 和 TP53 基因突变情况。对于预后相对较好的 IGVH 突变患者,通常开出的治疗方法是联合使用氟达拉滨-环磷酰胺-利妥昔单抗 (FCR) 或 B 细胞受体信号抑制剂;对于有 del17p/TP53 突变的高危患者,常使用维奈克拉或布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂 (依鲁替尼等) 进行靶向治疗^[74]。不幸的是,这些

疗法通常伴随着与耐药性相关的不良反应或有利突变 (如 BTK、PLC γ 2 或 Bcl-2 中的蛋白质)^[94-96]。因此,CLL 的医疗需求仍未得到满足,开发替代治疗方法至关重要。

通过归纳近年来铁死亡在 AML、ALL、CML、CLL 治疗耐药中的实验研究与临床应用,可以得知铁死亡诱导已被证明在各种白血病模型中发挥抗肿瘤作用。不仅是经典的铁死亡诱导剂,一些天然化合物衍生物和其他小分子也被证明可以通过靶向诱导铁死亡有效降低各类白血病细胞对化疗药物的耐药性。因此,此类药物与化疗药物、靶向药物及免疫治疗药物等的联合使用,可以成为白血病治疗和克服耐药性的新策略,经研究后可在临床进一步推广。

4 总结与展望

铁死亡是不同于细胞自噬、凋亡和坏死的一种新的调节性细胞死亡方式,主要表现为细胞抗氧化能力下降,致使细胞内游离铁增加和 ROS 依赖的脂质过氧化物累积,与各种人类疾病密切相关。白血病是对化疗诱导缓解率较高的恶性肿瘤,化疗耐药则是导致治疗失败、白血病复发、影响长期无病生存的重要原因。随着铁死亡与耐药性白血病的研究不断涌现,本文从作用与调控机制、信号传导通路、实验研究、临床应用多方面进行综述,介绍了铁死亡在白血病耐药中的研究进展,证实了铁死亡在耐药性白血病的治疗中存在优势,触发耐药性白血病细胞铁死亡可作为新的治疗策略和抗白血病治疗靶点。活性氧失衡诱导的氧化应激通路激活与白血病化疗耐药性的出现密切相关,GSH、GSTs 相关通路、P53-ROS 反馈通路、STAT5 通路、Keap1-Nrf2 通路可作为触发耐药性白血病细胞铁死亡的具体抓手。靶向诱导铁死亡药物与化疗药物、靶向药物、免疫治疗药物等的联合使用,可作为各类耐药性白血病患者新的治疗策略。

目前研究的不足之处在于,其一,现有的关于铁死亡作用与调控机制的证据大多基于实体瘤研究,其在血液系统恶性肿瘤中的作用尚未得到充分的阐明;其二,铁死亡诱导已被证明在各种白血病模型中发挥抗肿瘤作用,但大多数证据是基于使用细胞系或患者来源的原代细胞的体外实验。体外发现的结果须要在体内验证,为此迫切需要进一步开发特异性和稳定的体内药物来诱导耐药性白血

病细胞铁死亡, 以期为白血病的治疗带来更好的临床疗效。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] KAYSER S, LEVIS M J. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(2): 316–328.
- [3] WANG X, HUANG R, ZHANG X, et al. Current status and prospects of hematopoietic stem cell transplantation in China [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(12): 1394–1403.
- [4] WANG H W, MA K L, LIU H, et al. Reversal of multidrug resistance in leukemia cells using a transferrin-modified nanomicelle encapsulating both doxorubicin and psoralen [J]. *Aging*, 2020, 12(7): 6018–6029.
- [5] LIANG Q, WANG Y, LI Y, et al. Ferroptosis: emerging roles in lung cancer and potential implications in biological compounds [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1374182.
- [6] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282.
- [7] ZHAO L, ZHOU X, XIE F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(2): 88–116.
- [8] ROBINSON A J, HOPKINS G L, RASTOGI N, et al. Reactive oxygen species drive proliferation in acute myeloid leukemia via the glycolytic regulator PFKFB3 [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 937–949.
- [9] ZHANG C, LIU X, JIN S, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 47.
- [10] ZHANG J, LIU Y, LI Q, et al. Ferroptosis in hematological malignancies and its potential network with abnormal tumor metabolism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112747.
- [11] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [12] BEBBER C M, MÜLLER F, PRIETO CLEMENTE L, et al. Ferroptosis in cancer cell biology [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 164.
- [13] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363–383.
- [14] STOCKWELL B R, JIANG X. The chemistry and biology of ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 365–375.
- [15] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401–2421.
- [16] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175–185.
- [17] SHIMADA K, SKOUTA R, KAPLAN A, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 497–503.
- [18] ZOU Y, PALTE M J, DEIK A A, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1617.
- [19] EATON J K, FURST L, RUBERTO R A, et al. Selective covalent targeting of GPX4 using masked nitrile-oxide electrophiles [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(5): 497–506.
- [20] ZHANG Y, SWANDA R V, NIE L, et al. mTORC1 couples cystine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1589.
- [21] ZHANG Y, TAN H, DANIELS J D, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(5): 623–633.
- [22] BADGLEY M A, KREMER D M, MAURER H C, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85–89.
- [23] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599–620.
- [24] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693–698.
- [25] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688–692.
- [26] WANG Y, HEKIMI S. Understanding ubiquinone [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(5): 367–378.
- [27] KOPPULA P, LEI G, ZHANG Y, et al. A targetable CoQ-FSP1 axis drives ferroptosis- and radiation-resistance in KEAP1 inactive lung cancers [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2206.
- [28] MISHIMA E, ITO J, WU Z, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2022, 608(7924): 778–783.
- [29] SOULA M, WEBER R A, ZILKA O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351–1360.
- [30] KRAFT V A N, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41–53.
- [31] MAO C, LIU X, ZHANG Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586–590.
- [32] WU S, MAO C, KONDIPARTHI L, et al. A ferroptosis defense mechanism mediated by glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2 in

- mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(26): e2121987119.
- [33] LIANG D, FENG Y, ZANDKARIMI F, et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones [J]. *Cell*, 2023, 186(13): 2748–2764.
- [34] TANG L, YU Y, DENG W, et al. TXNDC12 inhibits lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *iScience*, 2023, 26(12): 108393.
- [35] KANG R, KROEMER G, TANG D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 162–168.
- [36] GARCIAZ S, MILLER T, COLLETTE Y, et al. Targeting regulated cell death pathways in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Drug Resist*, 2023, 6(1): 151–168.
- [37] MUCKENTHALER M U, RIVELLA S, HENTZE M W, et al. A red carpet for iron metabolism [J]. *Cell*, 2017, 168(3): 344–361.
- [38] NAKAMURA T, NAGURO I, ICHIJO H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(9): 1398–1409.
- [39] O'DONNELL V B, ALDROVANDI M, MURPHY R C, et al. Enzymatically oxidized phospholipids assume center stage as essential regulators of innate immunity and cell death [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(574): eaau2293.
- [40] CONRAD M, PRATT D A. The chemical basis of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(12): 1137–1147.
- [41] GAMMELLA E, BURATTI P, CAIRO G, et al. The transferrin receptor: the cellular iron gate [J]. *Metalomics*, 2017, 9(10): 1367–1375.
- [42] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425–1428.
- [43] STELMACH P, TRUMPP A. Leukemic stem cells and therapy resistance in acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2023, 108(2): 353–366.
- [44] ZHANG LP, ZHANG MY, LIU WJ. Mechanism of resistance and therapeutic prospect of leukemia mediated by signaling pathway in bone marrow microenvironment [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(15): 6419–6428.
- [45] DU Y, CHEN B. Detection approaches for multidrug resistance genes of leukemia [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1255–1261.
- [46] AKIYAMA H, CARTER BZ, ANDREEFF M, et al. Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Updates of Ferroptosis Studies in Cancers and Leukemia [J]. *Cells*, 2023, 12(8): 1128.
- [47] ZHANG X, AI Z, ZHANG Z, et al. Dihydroartemisinin triggers ferroptosis in multidrug-resistant leukemia cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(8): 705–715.
- [48] 王丽红. 靶向谷胱甘肽的小分子化合物通过促进 Keap1 蛋白的 S-谷胱甘肽化和诱导细胞凋亡来抑制肿瘤生长 [D]. 济南: 山东大学, 2018.
- WANG L H. A small molecule targeting glutathione activates Nrf2 and inhibits cancer cell growth through promoting Keap1 S-glutathionylation and inducing apoptosis [D]. Jinan: Shandong University, 2018.
- [49] ASANO T, TSUTSUDA-ASANO A, FUKUNAGA Y. Indomethacin overcomes doxorubicin resistance by decreasing intracellular content of glutathione and its conjugates with decreasing expression of gamma-glutamylcysteine synthetase via promoter activity in doxorubicin-resistant leukemia cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(4): 715–721.
- [50] 闫理想, 姜静, 史哲新, 等. 中药单体逆转白血病多药耐药研究进展 [J]. *山西中医*, 2023, 39(1): 67–70.
- YAN L X, JIANG J, SHI Z X, et al. Research progress on reversal of multidrug resistance in leukemia by traditional Chinese medicine monomer [J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 39(1): 67–70.
- [51] HANSSEN K M, HABER M, FLETCHER J I. Targeting multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)-expressing cancers: Beyond pharmacological inhibition [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100795.
- [52] CHEN J, TIAN B, ZHOU C, et al. A novel resveratrol-arsenic trioxide combination treatment synergistically induces apoptosis of adriamycin-selected drug-resistant leukemia K562 cells [J]. *J Cancer*, 2019, 10(22): 5483–5493.
- [53] KANG Q, YAN S. Piperlongumine reverses doxorubicin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in K562/A02 human leukemia cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1345–1350.
- [54] PITTS H A, CHENG C K, CHEUNG J S, et al. SPINK2 protein expression is an independent adverse prognostic marker in AML and is potentially implicated in the regulation of ferroptosis and immune response [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9696.
- [55] LIONGUE C, WARD A C. Myeloproliferative neoplasms: diseases mediated by chronic activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins [J]. *Cancers*, 2024, 16(2): 313.
- [56] PELAYO R. A new hope for early T cell precursor acute lymphoblastic leukemia therapy based on STAT5+ leukemic stem cell targeting [J]. *J Leukoc Biol*, 2023, 114(5): 381–383.
- [57] CHENG Y, HAO Y, ZHANG A, et al. Persistent STAT5-mediated ROS production and involvement of aberrant p53 apoptotic signaling in the resistance of chronic myeloid leukemia to imatinib [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 455–463.
- [58] YE F, CHAI W, XIE M, et al. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis via RAS-JNK/p38 signaling in HL-60/NRAS^{Q61L} cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 730–739.
- [59] WANG Q, BIN C, XUE Q, et al. GSTZ1 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib-induced ferroptosis via inhibition of NRF2/GPX4 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 426.
- [60] YU X, MANSOURI A, LIU Z, et al. NRF2 activation induced

by PML-RAR α promotes microRNA 125b-1 expression and confers resistance to chemotherapy in acute promyelocytic leukemia [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(5): e418.

[61] LIU X, ZHONG S, QIU K, et al. Targeting NRF2 uncovered an intrinsic susceptibility of acute myeloid leukemia cells to ferroptosis [J]. Exp Hematol Oncol, 2023, 12(1): 47.

[62] WU X, CHEN S, HUANG K, et al. Triptolide promotes ferroptosis by suppressing Nrf2 to overcome leukemia cell resistance to doxorubicin [J]. Mol Med Rep, 2023, 27(1): 17.

[63] VELASCO-HERNANDEZ T, TRINCADO J L, VINOLES M, et al. Integrative single-cell expression and functional studies unravels a sensitization to cytarabine-based chemotherapy through HIF pathway inhibition in AML leukemia stem cells [J]. Hemasphere, 2024, 8(2): e45.

[64] KNORR K L B, GOLDBERG A D. Leukemia stem cell gene expression signatures contribute to acute myeloid leukemia risk stratification [J]. Haematologica, 2020, 105(3): 533-536.

[65] ZHANG Q, RILEY-GILLIS B, HAN L, et al. Activation of RAS/MAPK pathway confers MCL-1 mediated acquired resistance to BCL-2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 51.

[66] 向彩霞, 黄彬涛, 郝建. 抗凋亡抑制剂维奈克拉在治疗髓系白血病的进展 [J]. 基础医学与临床, 2023, 43(5): 833-836.

XIANG C X, HUANG B T, HAO J. Research progress of anti-apoptotic inhibitor venetoclax in treatment of myeloid leukemia [J]. Basic Clin Med, 2023, 43(5): 833-836.

[67] GASPARETTO M, PEI S, MINHAJUDDIN M, et al. Low ferroportin expression in AML is correlated with good risk cytogenetics, improved outcomes and increased sensitivity to chemotherapy [J]. Leuk Res, 2019, 80: 1-10.

[68] DU J, WANG T, LI Y, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 131: 356-369.

[69] CHEN G Q, BENTHANI F A, WU J, et al. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 242-254.

[70] MBAVENG A T, CHI G F, BONSOU I N, et al. N-acetylglycoside of oleanolic acid (aridanin) displays promising cytotoxicity towards human and animal cancer cells, inducing apoptotic, ferroptotic and necroptotic cell death [J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153261.

[71] YU Y, XIE Y, CAO L, et al. The ferroptosis inducer erastin enhances sensitivity of acute myeloid leukemia cells to chemotherapeutic agents [J]. Mol Cell Oncol, 2015, 2(4): e1054549.

[72] MBAVENG A T, FOTSO G W, NGNINTEDO D, et al. Cytotoxicity of epunctanone and four other phytochemicals isolated from the medicinal plants *Garcinia epunctata* and *Ptychobium contortum* towards multi-factorial drug resistant cancer cells [J]. Phytomedicine, 2018, 48: 112-119.

[73] MBAVENG A T, NDONTSA B L, KUETE V, et al. A naturally occurring triterpene saponin ardisiacrispin B displayed cytotoxic effects in multi-factorial drug resistant cancer cells via ferroptotic and apoptotic cell death [J]. Phytomedicine, 2018, 43: 78-85.

[74] CHENNAMADHAVUNI A, LYENGAR V, MUKKAMALLA S K R, et al. Leukemia [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

[75] DÖHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(12): 1136-1152.

[76] 程霖, 金鑫, 卢文艺, 等. RSL3 诱导急性白血病患者细胞株 MOLM13 及其耐药细胞株发生铁死亡的作用及相关机制研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1109-1118.

CHENG L, JIN X, LU W Y, et al. Effect and involved mechanism of RSL3-induced ferroptosis in acute leukemia cells MOLM13 and Drug-resistant cell lines [J]. J Exp Hematol, 2021, 29(4): 1109-1118.

[77] MAITI A, RAUSCH C R, CORTES J E, et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia after frontline hypomethylating agent and venetoclax regimens [J]. Haematologica, 2021, 106(3): 894-898.

[78] BIRSEN R, LARRUE C, DECROOCQ J, et al. APR-246 induces early cell death by ferroptosis in acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2022, 107(2): 403-416.

[79] CLUZEAU T, SEBERT M, RAHMÉ R, et al. Eprexapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia; a phase II study by the groupe francophone des myélodysplasies (GFM) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(14): 1575-1583.

[80] SALLMAN D A, DEZERN A E, GARCIA-MANERO G, et al. Eprexapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(14): 1584-1594.

[81] SABATIER M, BIRSEN R, LAUTURE L, et al. C/EBP α confers dependence to fatty acid anabolic pathways and vulnerability to lipid oxidative stress-induced ferroptosis in FLT3-mutant leukemia [J]. Cancer Discov, 2023, 13(7): 1720-1747.

[82] WEI J, NAI G Y, DAI Y, et al. Dipetidyl peptidase-4 and transferrin receptor serve as prognostic biomarkers for acute myeloid leukemia [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(17): 1381.

[83] YIN Z, LI F, ZHOU Q, et al. A ferroptosis-related gene signature and immune infiltration patterns predict the overall survival in acute myeloid leukemia patients [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 959738.

[84] PROBST L, DÄCHERT J, SCHENK B, et al. Lipoxigenase inhibitors protect acute lymphoblastic leukemia cells from ferroptotic cell death [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 140: 41-52.

[85] ISHIKAWA C, SENBA M, MORI N. Evaluation of artesunate

for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 872: 172953.

[86] WANG Y, IHA H. The novel link between gene expression profiles of adult T-cell leukemia/lymphoma patients' peripheral blood lymphocytes and ferroptosis susceptibility [J]. Genes, 2023, 14(11): 2005.

[87] LOU S, HONG H, MAIHESUTI L, et al. Inhibitory effect of hydnocarpin D on T-cell acute lymphoblastic leukemia via induction of autophagy-dependent ferroptosis [J]. Exp Biol Med, 2021, 246(13): 1541-1553.

[88] 朱婷, 范洋. 自噬通过影响铁稳态调节急性淋巴细胞白血病细胞对铁死亡激活剂的敏感性 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1380-1386.

ZHU T, FAN Y. Autophagy regulates the sensitivity of acute lymphoblastic leukemia cells to ferroptosis activator by influencing iron homeostasis [J]. J Exp Hematol, 2021, 29(5): 1380-1386.

[89] LIU S, WU W, CHEN Q, et al. TXNRD1: a key regulator involved in the ferroptosis of CML cells induced by cysteine depletion *in vitro* [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7674565.

[90] XU X H, GAN Y C, XU G B, et al. Tetrandrine citrate eliminates imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells *in vitro* and *in vivo* by inhibiting Ber-Abl/ β -catenin axis [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13(11): 867-874.

[91] YIN J, LIN Y, FANG W, et al. Tetrandrine citrate suppresses breast cancer *via* depletion of glutathione peroxidase 4 and activation of nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 820593.

[92] HALLEK M, CHESON B D, CATOVSKY D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL [J]. Blood, 2018, 131(25): 2745-2760.

[93] ZHANG W, TRACHOOTHAM D, LIU J, et al. Stromal control of cystine metabolism promotes cancer cell survival in chronic lymphocytic leukaemia [J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(3): 276-286.

[94] BLOMBERG P, ANDERSON M A, GONG J N, et al. Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in BCL2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia [J]. Cancer Discov, 2019, 9(3): 342-353.

[95] JONES D, WOYACH J A, ZHAO W, et al. PLCG2 C2 domain mutations co-occur with BTK and PLCG2 resistance mutations in chronic lymphocytic leukemia undergoing ibrutinib treatment [J]. Leukemia, 2017, 31(7): 1645-1647.

[96] WOYACH J A, RUPPERT A S, GUINN D, et al. BTK^{C481S}-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(13): 1437-1443.

[收稿日期] 2024-01-03

编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R 等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊、被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgsgydw.cnjournals.com>

期待您的来稿!