

论 著

iFSP1 对 SKOV3 细胞铁死亡的影响及机制研究*

曹千慧 杨蕊菲 姜婉晴 李欣原 付 莉**

吉林大学第二医院妇产科, 长春 130041

[摘要] 目的 探究铁死亡抑制蛋白 1 抑制剂 (iFSP1) 对 SKOV3 细胞铁死亡的影响及机制, 为卵巢癌临床治疗策略提供新的理论依据。方法 使用光学显微镜观察 iFSP1 对细胞形态和生长状态的影响; 采用 CCK-8 比色法检测 iFSP1 单独处理及与铁死亡抑制剂 Lip-1 联合处理对细胞活力的影响; 利用活性氧 (ROS) 检测试剂盒分析细胞内 ROS 的水平; 使用 Western blot 检测 iFSP1 作用后细胞内铁死亡抑制蛋白 1 的表达情况; 采用 CCK-8 法检测铁死亡诱导剂 RSL3、铁死亡诱导剂 RSL3 联合 iFSP1 对细胞活力的影响。结果 iFSP1 可抑制 SKOV3 细胞增殖, 并且随着 iFSP1 浓度升高和作用时间的延长, 细胞抑制率逐步上升 ($P<0.05$); 铁死亡抑制剂 Lip-1 可减弱 iFSP1 对 SKOV3 细胞的抑制效应 ($P<0.05$); iFSP1 可提升 SKOV3 细胞的 ROS 水平 ($P<0.05$); iFSP1 可下调 SKOV3 细胞的 FSP1 蛋白表达水平 ($P<0.05$); iFSP1 能够增强铁死亡诱导剂 RSL3 对 SKOV3 细胞的生长抑制 ($P<0.05$)。结论 iFSP1 可下调 FSP1 蛋白表达水平, 诱导 SKOV3 细胞铁死亡, 从而抑制 SKOV3 细胞的增殖。iFSP1 可增强铁死亡诱导剂 RSL3 对 SKOV3 细胞的抑制效应。

[关键词] iFSP1; 铁死亡; 卵巢癌; RSL3; 铁死亡抑制蛋白 1

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.05.002

Effects and mechanism of iFSP1 on ferroptosis in SKOV3 cells

Cao Qianhui, Yang Ruifei, Jiang Wanqing, Li Xinyuan, Fu Li**

Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041

**Corresponding author: Fu Li, email: doctorfuli@sina.com

[Abstract] **Objective** To explore the impact and underlying mechanisms of ferroptosis suppressor protein 1 inhibitor (iFSP1) on ferroptosis in SKOV3 cells, aiming to provide a novel theoretical foundation for clinical treatment strategies of ovarian cancer. **Methods** The effects of iFSP1 on cell morphology and growth status were observed using optical microscopy. The CCK-8 assay was employed to evaluate the impact of iFSP1 alone or in combination with the ferroptosis inhibitor Lip-1 on cell viability. Intracellular levels of reactive oxygen species (ROS), were quantitatively analyzed using an ROS detection kit. Western blotting was performed to measure the expression levels of FSP1 protein in cells treated with iFSP1. Additionally, the CCK-8 assay was used to assess the effects of ferroptosis inducer RSL3 alone or in combination with iFSP1 on cell viability. **Results** iFSP1 significantly inhibited the proliferation of SKOV3 cells, with the inhibition rate increasing progressively with higher concentrations of iFSP1 and longer treatment durations ($P<0.05$). The ferroptosis inhibitor Lip-1 attenuated the inhibitory effect of iFSP1 on SKOV3 cells ($P<0.05$). iFSP1 markedly elevated ROS levels in the SKOV3 cells and downregulated the expression of FSP1 protein ($P<0.05$). Furthermore, iFSP1 enhanced the growth-inhibitory effect of the ferroptosis inducer RSL3 on SKOV3 cells ($P<0.05$). **Conclusion** iFSP1 induces ferroptosis in SKOV3 cells by downregulating FSP1 protein expression, thereby inhibiting SKOV3 cells proliferation. Additionally, iFSP1 enhances the inhibitory effect of the ferroptosis inducer RSL3 on SKOV3 cells.

[Key words] iFSP1; Ferroptosis; Ovarian cancer; RSL3; Ferroptosis suppressor protein 1

卵巢癌是一种常见的妇科恶性肿瘤, 在女性癌症致死率统计中占据重要地位, 对中老年女性的生命健康构成严重威胁。有临床研究表明该疾病在发病初期缺乏典型症状, 导致超过 60% 的患

收稿日期: 2025-02-06 修回日期: 2025-04-28 录用日期: 2025-04-28

* 吉林省科技发展计划项目 (YDZJ202201ZYTS571)

** 通信作者: 付 莉, 电子邮箱: doctorfuli@sina.com

者在确诊时已进展至晚期阶段(Ⅲ期或Ⅳ期)^[1]。目前手术切除、化学疗法、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂以及血管生成抑制剂等治疗手段已在临床上广泛应用,但这些方法并不能改善患者的预后^[2]。因此,探索新的治疗方式对改善卵巢癌患者预后具有重要意义。

铁死亡是一种细胞程序性死亡形式,其特征为细胞内铁离子异常积累和活性氧(Reactive oxygen species, ROS)浓度显著升高^[3]。铁死亡抑制蛋白1抑制剂(Ferroptosis suppressor protein 1 inhibitor, iFSP1)通过靶向抑制铁死亡抑制蛋白1(FSP1)生物活性来触发细胞的铁死亡过程。有研究表明该化合物对多种恶性增殖性肿瘤细胞具有显著的生长抑制作用。然而,其在卵巢癌中的具体作用机制及治疗效果尚未得到充分研究和系统阐述^[4]。RSL3作为一种经典的铁死亡诱导剂,通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶4(Glutathione peroxidase 4, GPX4),使细胞内脂质过氧化物积累,从而诱导细胞发生铁死亡^[5-6]。当iFSP1和RSL3联合应用时,两者能够通过不同的靶点调控细胞的氧化还原体系,促进铁死亡的进程。Liproxstatin-1(Lip-1)是一种选择性铁死亡抑制剂,具有抗氧化特性,能够降低iFSP1、RSL3对细胞的抑制作用,有效阻断铁死亡通路^[7-8]。SKOV3是一种广泛用于卵巢癌研究的细胞系,源自人类卵巢癌组织,具有典型的上皮性卵巢癌细胞特征,本研究旨在评估iFSP1诱导SKOV3细胞铁死亡的作用,并探讨iFSP1与RSL3联合应用的效果,为卵巢癌患者提供更有效的治疗选择,有望显著延长患者的生存期,改善患者预后。

1 材料与方法

1.1 细胞及培养方法

SKOV3细胞由吉林大学第二医院中心实验室提供。采用RPMI-1640完全培养基培养细胞,并添加10%胎牛血清及1%青霉素—链霉素双抗溶液。在37℃恒温、5%CO₂的培养箱中进行常规培养。

1.2 观察SKOV3细胞生长状态

将对数生长期的SKOV3细胞接种于6孔培养板中,每孔接种细胞数量为 3.6×10^5 个,培养24h后更换培养基。对照组加入含DMSO的完全培养基,iFSP1处理组分别以终浓度为3.125 μM、6.250 μM、12.500 μM、25.000 μM、50.000 μM的iFSP1(MCE公司,货号HY-136057)处理SKOV3细胞,继续培养48h后,使用倒置光学显微镜在10倍镜下观察细胞生长状态。

1.3 检测iFSP1处理后SKOV3细胞活力

将处于对数生长期的SKOV3细胞接种于96孔培养板中,密度为 2×10^3 个/孔,置于37℃、5%CO₂培养箱中培养24h。将细胞分为对照组和iFSP1处理组,每组设置6个平行孔。更换培养基后,对照组加入含有DMSO的完全培养基100 μL,

iFSP1处理组分别加终浓度为3.125 μM、6.250 μM、12.500 μM、25.000 μM和50.000 μM的iFSP1。采用CCK-8法测定细胞活力,分别在24h、48h、72h、96h后使用酶标仪测定450nm波长处的光密度值,并计算细胞增殖抑制率。

1.4 检测iFSP1单独处理及与Lip-1联合处理后SKOV3细胞活力

将处于对数生长期的SKOV3细胞接种于96孔培养板,密度为 4×10^3 个/孔,置于37℃、5%CO₂培养箱中培养24h。将细胞分为三组:空白对照组、iFSP1单药处理组及iFSP1联合Lip-1处理组,每组设置6个平行孔。更换培养基后,对照组加入含DMSO的完全培养基100 μL;iFSP1单药处理组分别加终浓度为3.125 μM、6.250 μM、12.500 μM、25.000 μM、50.000 μM的iFSP1;iFSP1联合Lip-1处理组在iFSP1单药处理组的基础上加入250 nM Lip-1(MCE公司,货号HY-12726)。各组细胞继续培养48h,采用CCK-8法测定细胞活力,使用酶标仪测定450nm波长下的光密度值,并计算细胞增殖抑制率,采用非线性回归模型对细胞存活数据进行分析,并计算IC₅₀值。

1.5 检测SKOV3细胞内ROS水平

将处于对数生长期的SKOV3细胞接种于6孔培养板中,密度为 3.6×10^5 个/孔,置于37℃、5%CO₂培养箱中培养24h。将细胞分为对照组和iFSP1处理组,更换培养基后,对照组加入2 mL含有DMSO的完全培养基,iFSP1处理组分别加入终浓度为12.500 μM和25.000 μM的iFSP1。继续培养48h后,弃去培养基,使用PBS缓冲液清洗细胞2次。随后将每孔加入2 mL DCFH-DA工作液(上海碧云天生物技术有限公司,货号S0035S),置于37℃、5%CO₂培养箱中孵育20 min。移除探针溶液后,采用无血清培养基洗涤细胞3次后,使用荧光显微镜检测细胞内ROS水平,采用Image J软件对检测结果进行荧光强度分析。

1.6 检测SKOV3细胞FSP1蛋白表达

将处于对数生长期的SKOV3细胞接种于6孔培养板中,密度为 3.6×10^5 个/孔,置于37℃、5%CO₂培养箱中培养24h。将细胞分为对照组和实验组,对照组加入2 mL含有DMSO的完全培养基,实验组加入终浓度为12.860 μM的iFSP1进行处理。48h后收集细胞并进行裂解处理,采用BCA蛋白定量试剂盒(武汉三鹰生物技术有限公司,货号PK10026)测定蛋白浓度。在200 V电压下进行30 min的SDS-PAGE电泳分离,后在400 mA电流条件下转膜25 min至PVDF膜。使用快速封闭液封闭膜15 min后,分别加入TubuLin(1:15 000)(武汉三鹰生物技术有限公司,货号11224-1-AP)和FSP1(1:3 000)一抗(武汉三鹰生物技术有限公司,货号20886-1-AP),4℃条件下孵育过夜。洗涤后加入二抗(1:10 000)(武汉三鹰生物技术有限公司,货号SA00001-2)

孵育 1 h, 再次洗涤后加入化学发光液 (武汉三鹰生物技术有限公司, 货号 PK10002), 最后通过化学发光成像系统观察实验结果, 采用 Image J 软件对检测结果进行灰度分析, 计算蛋白相对表达量。

1.7 检测 RSL3 单药组、iFSP1 与 RSL3 联合用药组以及 iFSP1、RSL3 与 Lip-1 三药联合组的 SKOV3 细胞活力

将处于对数生长期的 SKOV3 细胞接种于 96 孔培养板中, 每孔 4×10^3 个细胞, 置于 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 培养箱中培养 24 h。将细胞分为四组: 空白对照组、RSL3 单药组、iFSP1 与 RSL3 联合用药组以及 iFSP1、RSL3 与 Lip-1 三药联合组, 每组设置 6 个平行孔。更换培养基后, 对照组加入含有 DMSO 的完全培养基 $100 \mu\text{L}$; RSL3 单药组分别加终浓度为 1 nM 、 10 nM 、 10^2 nM 、 10^3 nM 、 10^4 nM 的 RSL3; iFSP1 与 RSL3 联合用药组在 RSL3 单药组基础上添加 $6.250 \mu\text{M}$ 、 $12.860 \mu\text{M}$ 、 $25.000 \mu\text{M}$ iFSP1; iFSP1、RSL3 与 Lip-1 三药联合组则在 RSL3 单药组基础上添加 $12.860 \mu\text{M}$ iF-

SP1 (IC_{50} 值) 及 500.000 nM Lip-1。各组细胞继续培养 48 h 后, 采用 CCK-8 法测定细胞活力, 使用酶标仪测定 450 nm 波长下的光密度值, 并计算细胞增殖抑制率。

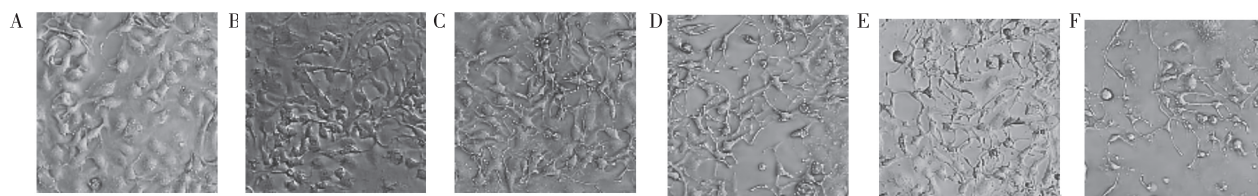
1.8 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析; 采用 Graph-Pad Prism 10 进行图表绘制。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 iFSP1 对 SKOV3 细胞生长状态的影响

经不同剂量 iFSP1 处理 48 h 后 SKOV3 细胞表现出显著的生长抑制现象。对照组细胞呈现典型的饱满形态, 细胞间排列紧密且分布均匀, 生长状态正常。iFSP1 处理组细胞形态发生明显变化, 表现为细胞伸长呈梭形, 细胞间连接松散且分布不均。在 $12.500 \mu\text{M}$ 、 $25.000 \mu\text{M}$ 及 $50.000 \mu\text{M}$ 浓度梯度下, iFSP1 处理组均表现出明显的细胞生长抑制效应, 并伴有显著的细胞脱落现象, 见图 1。



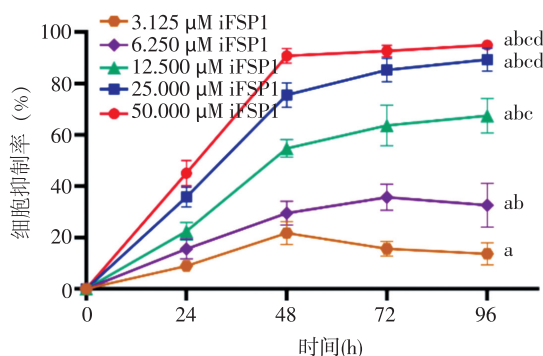
注: A. 对照组 SKOV3 细胞形态; B. $3.125 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组 SKOV3 细胞形态; C. $6.250 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组 SKOV3 细胞形态; D. $12.500 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组 SKOV3 细胞形态; E. $25.000 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组 SKOV3 细胞形态; F. $50.000 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组 SKOV3 细胞形态

图 1 SKOV3 细胞的光学显微镜图 ($\times 10$)

Fig. 1 Optical microscopy appearance of SKOV3 cells ($\times 10$)

2.2 iFSP1 对 SKOV3 细胞活力的影响

与对照组比较, iFSP1 处理组中 SKOV3 细胞的生长受到显著抑制 ($P < 0.05$)。随着 iFSP1 干预浓度升高和处理时间的延长, 细胞抑制率呈现逐步上升趋势, 见图 2。



注: ①对照组为基线; ②与对照组比较^a $P < 0.05$; 与 $3.125 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组比较^b $P < 0.05$; 与 $6.250 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组比较^c $P < 0.05$; 与 $12.500 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组比较^d $P < 0.05$

图 2 iFSP1 处理后 SKOV3 细胞抑制率

Fig. 2 Inhibition rate of SKOV3 cells after iFSP1 treatment

2.3 iFSP1 单药处理组及 iFSP1 联合 Lip-1 处理组对 SKOV3 细胞活力的影响

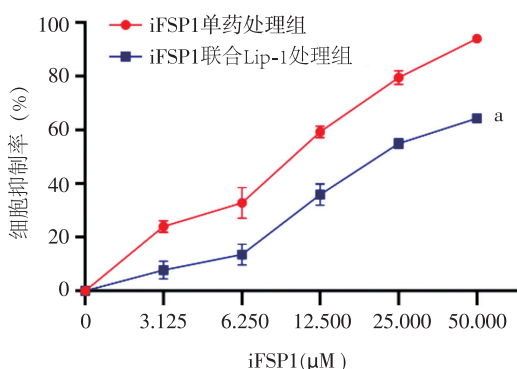
$3.125 \mu\text{M}$ 、 $6.250 \mu\text{M}$ 、 $12.500 \mu\text{M}$ 、 $25.000 \mu\text{M}$ 、 $50.000 \mu\text{M}$ iFSP1 处理 48 h 后, SKOV3 细胞的增殖活性受到显著抑制, iFSP1 在 48 h 的 IC_{50} 值为 $12.860 \mu\text{M}$, 为后续实验中药物浓度的选择提供了重要参考。与 iFSP1 单药处理组相比, iFSP1 联合 Lip-1 处理组表现出显著减弱的细胞增殖抑制效应 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.4 iFSP1 对 SKOV3 细胞中 ROS 水平的影响

经 $12.500 \mu\text{M}$ 、 $25.000 \mu\text{M}$ iFSP1 处理后检测 SKOV3 细胞内 ROS 的表达情况, 与对照组比较, 经 iFSP1 处理后细胞中 ROS 含量显著增加 ($P < 0.05$)。对照组 SKOV3 细胞呈现阴性表达特征 (绿色荧光信号微弱); $12.500 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组细胞绿色荧光信号表现为弱阳性; $25.000 \mu\text{M}$ iFSP1 处理组可观察到明显的强阳性荧光信号 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.5 iFSP1 对 SKOV3 细胞中 FSP1 蛋白表达的影响

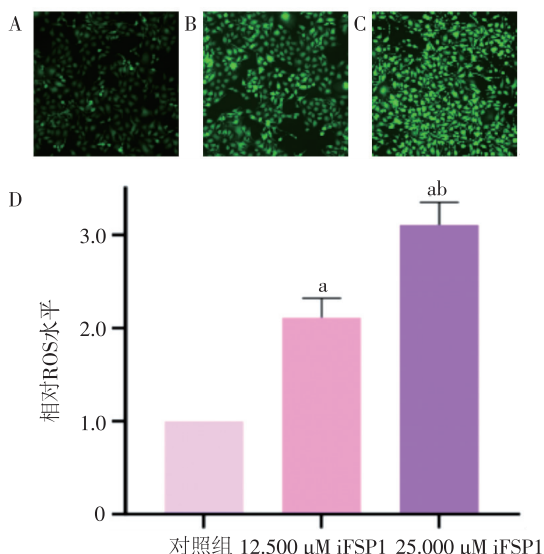
使用 $12.860 \mu\text{M}$ iFSP1 处理 SKOV3 细胞 48 h 后检测细胞内 FSP1 蛋白的表达水平。iFSP1 显著抑制了 SKOV3 细胞的 FSP1 蛋白表达 ($P < 0.05$), 见图 5。



注: 与 iFSP1 单药处理组比较^a $P < 0.05$

图 3 iFSP1 单药处理组及 iFSP1 联合 Lip-1 处理组 SKOV3 细胞抑制率

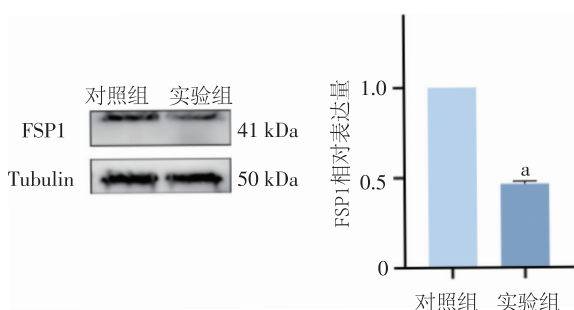
Fig. 3 Inhibition rate of SKOV3 cells after iFSP1 treatment alone and in combination with the ferroptosis inhibitor lip-1



注: A. 对照组 SKOV3 细胞 ROS 水平, B. 12.500 μM iFSP1 处理组 SKOV3 细胞 ROS 水平, C. 25.000 μM iFSP1 处理组 SKOV3 细胞 ROS 水平, D. 半定量分析 SKOV3 细胞 ROS 水平; 与对照组比较^a $P < 0.05$, 与 12.500 μM iFSP1 处理组比较^b $P < 0.05$

图 4 iFSP1 处理后 SKOV3 细胞中 ROS 水平

Fig. 4 ROS level in SKOV3 cells after iFSP1 treatment



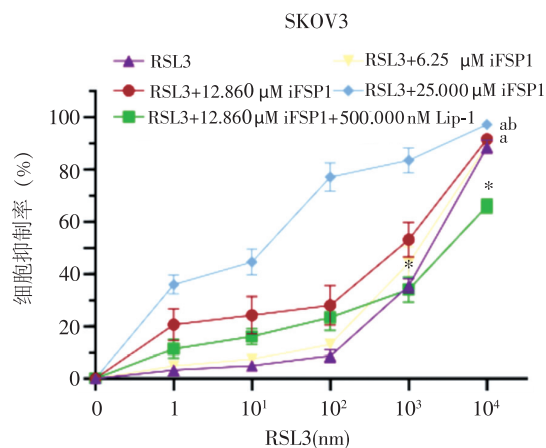
注: A. SKOV3 细胞 FSP1 蛋白表达; B. 半定量分析 SKOV3 细胞 FSP1 蛋白表达; 与对照组比较^a $P < 0.05$

图 5 iFSP1 处理后 SKOV3 细胞中 FSP1 蛋白表达

Fig. 5 FSP1 protein level in SKOV3 cells after iFSP1 treatment

2.6 RSL3 单药组、iFSP1 与 RSL3 联合用药组以及 iFSP1、RSL3 与 Lip-1 三药联合组对 SKOV3 细胞活力的影响

iFSP1 可显著增强 RSL3 对 SKOV3 细胞增殖的抑制作用, 见图 6。相较于 RSL3 单药组, 25.000 μM iFSP1 与 RSL3 联合用药组对 SKOV3 细胞的抑制效果最明显 ($P < 0.05$)。Lip-1 显著减弱了 12.860 μM iFSP1 与 10^3 nM、 10^4 nM RSL3 联合用药组对 SKOV3 细胞的生长抑制效应 ($P < 0.05$)。



注: 与 RSL3 单药组比较^a $P < 0.05$; 与 12.860 μM iFSP1 与 RSL3 联合用药组比较^b $P < 0.05$; 与 12.860 μM iFSP1 与 RSL3 联合用药组比较^{*} $P < 0.05$

图 6 RSL3 单药组、iFSP1 与 RSL3 联合用药组及 iFSP1、RSL3 与 Lip-1 三药联合组 SKOV3 细胞抑制率

Fig. 6 Inhibition rate of SKOV3 cells in RSL3 single-agent group, iFSP1 and RSL3 combination group and iFSP1, RSL3 and Lip-1 triple-agent group

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤, 其早期诊断面临较大挑战, 这主要归因于卵巢解剖位置的特殊性 (位于盆腔深处) 以及早期症状的隐匿性。目前, 临床上尚未建立可靠的早期检测和诊断体系。在治疗策略方面, 除传统的手术和化疗外, 以贝伐珠单抗为代表的靶向治疗、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂以及免疫治疗等新型疗法为患者提供了多元化的治疗选择。然而, 肿瘤细胞对治疗药物产生的耐药性问题, 仍然是妇科肿瘤领域亟待解决的临床难题^[9]。

铁死亡是一种调节性细胞死亡方式, 激活铁死亡通路能够抑制肿瘤细胞的生长, 在克服肿瘤耐药性方面展现出良好的应用前景, 为治疗恶性肿瘤提供了新的策略^[10-11]。有研究表明 iFSP1 可增强肝癌、肺癌、乳腺癌等肿瘤细胞对铁死亡的敏感性, 从而抑制癌细胞活性^[4]。本研究旨在探究 iFSP1 对卵巢癌细胞的潜在作用, 通过不同浓度梯度的 iFSP1 处理 SKOV3 细胞, 显示该化合物对细胞具有抑制作用, 且随着药物浓度的增加和处理

时间的延长, 其抑制效果更为显著。

Lip-1 作为一种自由基清除剂, 在细胞保护机制中发挥着重要作用。该化合物通过其抗氧化特性特异性阻断铁死亡途径, 从而显著降低由铁死亡诱导剂引发的细胞毒性效应, 且不影响坏死、细胞凋亡等其他类型的细胞死亡^[7-8]。在本研究中, 铁死亡抑制剂 Lip-1 的应用减弱了 iFSP1 对 SKOV3 细胞的抑制效应。此外, iFSP1 的应用使 SKOV3 细胞中铁死亡标志物 ROS 的水平升高, 提示 iFSP1 可能诱导 SKOV3 细胞发生铁死亡, 从而抑制 SKOV3 细胞的增殖。

FSP1 作为调控铁死亡的关键分子, 其亚细胞定位主要集中于质膜区域。该蛋白通过其固有的氧化还原酶功能催化 CoQ10 的还原反应, 进而有效抑制脂质过氧化过程, 发挥抗铁死亡的保护作用^[4-12]。iFSP1 是 FSP1 的抑制剂, 可显著提高肿瘤细胞对铁死亡的易感性^[4]。为进一步探讨 iFSP1 增强 SKOV3 细胞对铁死亡敏感性的机制, 本研究发现 iFSP1 可显著降低 SKOV3 细胞中 FSP1 的蛋白水平, 提示 iFSP1 可能通过下调 FSP1 蛋白水平削弱其对铁死亡的抑制作用, 导致 SKOV3 细胞发生铁死亡。

在细胞铁死亡调控机制中, FSP1/CoQ10 通路与 Xc⁻/GSH/GPX4 通路是两条相互独立的保护机制。iFSP1 和 RSL3 分别通过特异性抑制 FSP1 和 GPX4 的生物学功能来诱导铁死亡的发生^[4-6]。本研究发现, iFSP1 能够增强铁死亡诱导剂 RSL3 对 SKOV3 细胞的抑制作用, 两者联合应用显著增强了抗肿瘤效果, 这一发现为卵巢癌的新型治疗策略提供了重要的理论依据。

参考文献

- [1] Torre L A, Trabert B, Desantis C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296.
- [2] Lheureux S, Braunstein M, Oza A M. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 280-304.
- [3] 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.
- [4] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [5] Yang W S, Stockwell B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245.
- [6] Wang S, Li W, Zhang P, et al. Mechanical overloading induces GPX4-regulated chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis via Piezo1 channel facilitated calcium influx[J]. *J Adv Res*, 2022, 41: 63-75.
- [7] Kuroki L, Guntupalli S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3773.
- [8] 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.
- [9] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296.
- [10] Zilka O, Shah R, Li B, et al. On the mechanism of cytoprotection by ferrostatin-1 and liproxstatin-1 and the role of lipid peroxidation in ferroptotic cell death[J]. *ACS Cent Sci*, 2017, 3(3): 232-243.
- [11] Friedmann Angeli J P, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [12] Bersuker K, Hendricks J M, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (Nov. 28 TN. 7784): 688-692.