

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.011

· 综述 ·

铁死亡在口腔癌治疗中的研究进展

田绣云, 张配, 黄庆洋, 周美云, 罗彬, 陈鑫如, 徐锦程
蚌埠医学院第一附属医院口腔科, 安徽 蚌埠(233000)

【摘要】 铁死亡是一种新的程序性细胞死亡方式, 研究表明铁死亡相关通路的激活可抑制肿瘤细胞的生长和增殖, 逆转肿瘤细胞的耐药性。口腔癌是一种常见的恶性肿瘤, 具有高复发率、高耐药性等特点, 诱导其发生铁死亡是一种潜在的治疗策略。而铁死亡在口腔癌治疗的应用方面尚存在许多不确定性, 仍需要进一步探索。本综述系统介绍了铁死亡发生发展的机制以及铁死亡在口腔癌治疗方面的研究进展, 旨在为临床治疗口腔癌提供新的思路和方法。目前研究表明, 铁死亡的发生机制主要与氨基酸代谢、铁离子代谢、脂质代谢相关, 口腔癌细胞发生铁死亡可逆转癌细胞的耐药性, 提高免疫细胞的活性; 姜黄素类似物、雷公藤甲素等新药物可诱导口腔癌发生铁死亡, 纳米材料的发展提高了药物的利用率; 抑制铁死亡相关因子 SLC7A11、核因子红细胞相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)的表达可促进口腔癌细胞发生铁死亡, 是临床治疗口腔癌的潜在靶点, 但其向临床转化仍需进一步研究。

【关键词】 口腔癌; 治疗; 化疗; 耐药性; 铁死亡; 铁离子; 程序性细胞死亡; 活性氧; 脂质过氧化

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)03-0217-06

【引用著录格式】 田绣云, 张配, 黄庆洋, 等. 铁死亡在口腔癌治疗中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(3): 217-222. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.011.

Research progress on ferroptosis in the treatment of oral cancer TIAN Xiuyun, ZHANG Pei, HUANG Qingyang, ZHOU Meiyun, LUO Bin, CHEN Xinru, XU Jincheng. Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Corresponding author: XU Jincheng, Email: xjch9999@163.com, Tel: 86-552-3086336

【Abstract】 Ferroptosis is a newly discovered method of programmed cell death. Current studies have shown that activation of ferroptosis-related pathways can inhibit the growth and proliferation of tumor cells and reverse their drug resistance. Oral cancer is a common malignant tumor with a high recurrence rate and high drug resistance. Inducing ferroptosis is a potential treatment strategy. There are still many uncertainties in the application of ferroptosis in the treatment of oral cancer, which need to be further explored. This article systematically introduces the mechanism of ferroptosis and its recent progress in oral cancer treatment to provide new mechanisms and methods for the clinical treatment of oral cancer. Current research shows that the mechanism of ferroptosis is mainly related to amino acid metabolism, Fe^{2+} metabolism, and lipid metabolism. Ferroptosis in oral cancer cells can reverse drug resistance in cancer cells and improve the activity of immune cells. New drugs, such as curcumin analogs and triptolide, can induce ferroptosis in oral cancer, and the development of nanomaterials has improved the utilization rate of drugs. Inhibiting the expression of the ferroptosis-related factors SLC7A11, NF-E2-related factor 2 (Nrf2), and ferritin heavy chain 1 (FTH1) can promote ferroptosis in oral cancer cells. It is a potential target for the clinical treatment of oral cancer, but its translation into clinical practice still needs further research.

【Key words】 oral cancer; treatment; chemotherapy; drug resistance; ferroptosis; Fe^{2+} ; programmed cell death; reactive oxygen; lipid peroxidation



微信公众号

【收稿日期】 2022-01-04; **【修回日期】** 2022-02-26

【基金项目】 国家自然科学基金(81603155);安徽省教育厅重大项目(KJ2021ZD0088);研究生创新计划项目(Byyexz21060)

【作者简介】 田绣云, 住院医师, 硕士, Email: 1102141876@qq.com

【通信作者】 徐锦程, 主任医师, 硕士, Email: xjch9999@163.com, Tel: 86-552-3086336

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(3): 217-222.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81603155); Major Project of Anhui Provincial Department of Education (No. KJ2021ZD0088); Graduate Innovation Program Project (No. Byy-cxz21060).

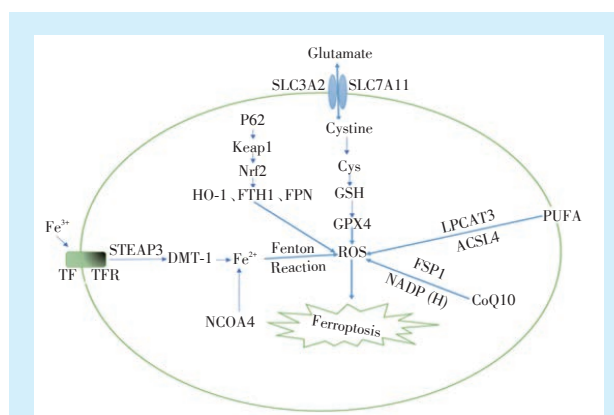
Dixon 在 2012 年首次提出了铁死亡 (ferroptosis) 的概念, 是细胞发生铁依赖的脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPO), 是一种程序性死亡。铁死亡不具有典型的细胞坏死或凋亡的形态, 表现为线粒体嵴的减少或消失、线粒体膜浓缩、密度增高, 细胞膜和细胞核大小基本正常^[1]。口腔癌是一种极为常见的恶性肿瘤, 具有高复发率、高耐药性等特点, 诱导其发生铁死亡是一种潜在的新治疗策略。本文系统介绍了铁死亡发生发展的机制以及铁死亡在口腔癌治疗方面的最新进展和研究前景, 旨为口腔癌的治疗提供新的思路和方法。

1 铁死亡发生的机制

铁死亡发生机制包括谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失活、铁离子含量增多、含磷脂的多不饱和脂肪 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 发生过氧化等 (图 1)。细胞内脂质过氧化产物如活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累、4-羟基壬烯醛及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量显著增加^[2]。脂质过氧化的毒性产物及 ROS 的含量过高会造成 DNA 和 RNA 的变性降解、脂质的损伤及蛋白质活性下调。当下已研制出的铁死亡诱导剂包括柳氮磺胺吡啶、Erastin、Ras 选择性致死小分子 3 (Ras-selective lethal small molecule 3, RSL3) 等, 铁死亡抑制剂如铁抑素-1、Liproxstatin-1 和维生素 E 等物质是通过抑制脂质 ROS、MDA 等过氧化物的产生从而抑制铁死亡。

1.1 谷胱甘肽及氨基酸代谢异常

糖、脂肪和氨基酸等营养物质不能直接扩散进入到细胞内, 它们必须通过特定转运体才能穿过细胞膜。细胞膜上存在氨基酸跨膜转运系统, 如胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统 (system Xc⁻) 由溶质载体家族 SLC7A11 和 SLC3A2 构成, 可排出或摄取谷氨酸 (glutamate) 和胱氨酸 (cystine) 并维持两者动态平衡的系统, 胱氨酸在细胞内被还原成半胱氨酸 (cysteine, Cys), 参与谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成^[3]。GPX4 将 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG), 过氧键转化为羟



Cys: cysteine; GSH: glutathione; Gpx4: glutathione peroxidase 4; HO-1: heme oxygenase 1; FPN: ferroportin; FTH1: ferritin heavy chain 1; FSP1: ferroptosis suppressor protein 1; PUFA: polyunsaturated fatty acid; NCOA4: nuclear receptor coactivator 4; TF: transferrin; TFR: transferrin receptor; Nrf2: NF-E2-related factor 2; Keap1: Keap1-like ECH-associated protein 1; DMT-1: recombinant divalent metal transporter-1; STEAP3: six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3; LPCAT3: lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; CoQ10: coenzyme Q10; ACSL4: Acyl-Coa synthetase long-chain family member 4

Figure 1 Mechanisms associated with ferroptosis

图 1 铁死亡相关机制

基, 毒性产物 L-OOH 还原为相应 L-OH。

铁死亡诱导剂 Erastin 主要抑制 system Xc⁻ 中的 SLC7A11 的功能; 铁死亡诱导剂 RSL3 直接或者间接抑制 GPX4 的活性, 脂质 ROS 积累, 最终细胞发生铁死亡^[4]。Dixon 等^[5]研究表明 Necrostatin-1 等坏死抑制剂和氯喹或 3-甲基腺嘌呤等自噬抑制剂都不能抑制 Erastin 和 RSL3 诱导的细胞死亡。Sun 等^[6]表示 Fin56 是目前最新的铁死亡诱导剂, 与激活细胞发生自噬联合应用可发挥协同效应, 主要促进 GPX4 的降解, 然而这种降解的机制目前还不清楚。

1.2 铁离子代谢异常

为了满足新陈代谢需求和促进自身生长, 肿瘤细胞对铁的需求比正常的细胞更大, 这使它们更容易受到铁死亡的影响^[7]。细胞中 Fe²⁺ 是携带 Fe³⁺ 的转铁蛋白 (transferrin, TF) 与细胞膜上的转铁

蛋白受体(transferrin receptor, TFR)相结合,经6次跨膜前列腺跨膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} ,再由二价金属转运蛋白-1(recombinant divalent metal transporter-1, DMT-1)运输到细胞质内;由铁蛋白被核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)经自噬溶酶体降解后释放出 Fe^{2+} 。细胞内的 Fe^{2+} 部分存在于线粒体不稳定铁池中,部分储存在铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)和铁蛋白轻链组成的铁储蛋白复合物中。当细胞发生铁超载时,过多的游离 Fe^{2+} 与过氧化氢(H_2O_2)发生芬顿反应产生大量毒性产物和ROS,促使细胞发生铁死亡^[8]。

Keap1是一种底物衔接蛋白,在细胞质内主要和核因子红细胞相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)相结合,正常情况下在细胞质中通过泛素化与Nrf2相结合。p62在Nrf2处相互竞争Keap1上的结合位点,当细胞处于氧化应激时,P62与Keap1结合,Nrf2与Keap1泛素化断裂,Nrf2则由胞质转移至细胞核中,从而使细胞质内的Nrf2降低^[9]。Nrf2的下游靶基因包括膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)、FTH1、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和醌氧化还原酶1(NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1)等的下调,会使细胞内游离铁离子增多,抗氧化应激能力降低,ROS增多^[10-11]。ROS的过量生产也会攻击铁蛋白和含铁的蛋白质,导致不稳定的铁释放。因此Nrf2可作为抗氧化调节剂用来阻止铁死亡的发生。Li等^[12]的研究已表明上调Nrf2/HO-1通路可减轻细胞发生铁死亡。

1.3 脂质代谢异常

游离的PUFA可被酰辅酶A合成酶长链家族成员4(Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)激活并入磷脂膜中发生脂质过氧化^[13]。研究表明在PUFA相关磷脂中含有花生四烯酸(arachidonic acid, AA)以及肾上腺素基团磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamines, PEs)的部分被证明是细胞发生脂质过氧化的重要部分^[14]。

1.4 其他影响铁死亡的通路

铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)作为氧化还原酶经豆蔻酰化被募集到质膜(细胞膜、内质网、高尔基体等)上,FSP1还原

辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)阻止脂质过氧化产物的致死性积累。研究表明胱氨酸也可增加细胞内CoQ10的含量。FSP1/CoQ10/NAD(P)H通路作为一个平行系统存在,即能够独立于GPX4通路抑制铁死亡,又可与GSH-GPX4协同工作抑制磷脂过氧化和铁死亡^[15]。

2 铁死亡与口腔癌的治疗

口腔癌在全球每年新增约60万例,死亡率为40%~50%。人类乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)、咀嚼槟榔、吸烟等均为口腔癌发生的高危因素,常伴有严重疼痛、出血破溃、咬合关系错乱、口腔异味明显,晚期可出现面部畸形、组织坏死、颌骨骨折等症状,易发生远处转移,局部复发率高,患者预后较差,生活质量较低^[16-17]。虽然使用了手术、药物以及放化疗等各种方法联合治疗口腔癌,但癌细胞仍易产生较高的放化疗耐药性,5年生存率仍较低。

目前铁死亡作为一种肿瘤抑制机制,被视为人类疾病的潜在治疗方法。细胞抗氧化功能与癌症进展相关,口腔癌细胞发生铁死亡导致其抗氧化应激能力降低,即细胞内产生氧气的氧化剂和抗氧化剂之间平衡失调,造成线粒体以及内质网、高尔基体、溶酶体等功能障碍,细胞内相关的基因组不稳定,GPX4、HO-1、Nrf2、SLC7A11等抗氧化剂被抑制,产生大量毒性物质和ROS,过量的ROS使癌细胞持续处于氧化应激的状态,最终发生癌细胞死亡以及实体肿瘤逐渐消退。这种细胞死亡机制不需要caspase激活,也不需要其他凋亡效应因子(如Bax或BAK)的参与。外源性添加多不饱和脂肪、葡萄糖或胰蛋白酶等可增加细胞对铁死亡的敏感性。已有研究表明铁死亡与诸多癌症相关,如肺癌、膀胱癌、肝癌等^[4,6,9],激活癌细胞发生铁死亡可有效抑制肿瘤增殖,增强放疗、化疗以及免疫治疗的效果。

2.1 铁死亡与耐药性

化疗药物(如顺铂、卡铂等)的高耐药性是肿瘤复发和疾病特异性死亡的重要驱动因素。具有化疗耐药性的癌细胞获得间充质特征便允许发生侵袭和迁移,导致癌症患者的临床治疗效果不佳。癌细胞暴露于化疗药物中,高浓度ROS的产生抑制癌细胞的增殖,而癌细胞启动某种机制抵抗ROS的产生因此产生耐药。研究表明顺铂耐药性与癌细胞氧化应激后的代谢恢复有关^[18],如糖

代谢、脂肪酸代谢、氨基酸代谢。最近一些学者观察到了顺铂可作为铁死亡的诱导剂,与Erastin联合治疗恶性肿瘤存在显著的协同效应,一些易转移的间充质瘤对化疗药物有高度耐药性,但对铁死亡敏感性高^[19]。Lee等^[20]表明谷氧还蛋白5(glutaredoxin 5, GLRX5)沉默后细胞内游离铁离子增加,ROS积累,耐药口腔癌细胞发生铁死亡。Roh等^[21]表明青蒿琥酯可通过抑制Nrf2/ARE通路,导致细胞内GSH耗竭以及ROS积累而发生铁死亡,并逆转耐药癌细胞的铁死亡抗性。部分siRNA和shRNA也通过抑制癌细胞中的system Xc-致GSH耗竭,从而导致顺铂耐药癌细胞发生铁死亡。You等^[19]表明抑制线粒体丙酮酸载体1(mitochondrial pyruvate carrier 1, MPC1)的缺失可下调GPX4或抑制xCT杀死耐药性口腔癌细胞,同时破坏抗氧化系统,增加了线粒体ROS的产生和脂质过氧化发生。Sato等^[22]表明非热等离子体(non-thermal plasma, NTP)可特异性使口腔癌细胞发生铁死亡,在放射治疗和化疗完成之前应用NTP作为一种附加治疗是可行的。Sun等^[23]表明癌细胞中YES关联蛋白(Yes-associated protein, YAP)/具有PDZ结合基序的转录辅激活子(transcriptional coactivator with PDZ binding motif, TAZ)为铁死亡相关通路之一,但其过度激活或功能突变会提高癌细胞对治疗药物产生耐药性。

2.2 铁死亡与免疫功能

口腔癌也属于免疫抑制性疾病,癌细胞通过免疫抑制细胞因子积聚、细胞活性和抗原呈递功能受损、T细胞耗竭等逃避免疫监视和抗肿瘤免疫反应。诱导癌细胞发生铁死亡可激活免疫细胞的能力,可作为增强免疫治疗活性的策略。巨噬细胞是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的主要吞噬细胞和抗原呈递细胞,M1-M2巨噬细胞极化系统中,M1亚型在TME中有高水平的肿瘤坏死因子、组织相容性复合体2(major histocompatibility complex2, MHC2)或诱导型一氧化氮合酶的情况下被激活,M2亚型在TME中存在高水平的精氨酸酶1(arginase 1, ARG1)、IL-10等的情况下被激活。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)为M2型,将TAM从M2表型复极化为M1表型可提高免疫治疗的疗效^[24]。SOCS1可下调p53靶基因和SLC7A11的表达诱导铁死亡,在口腔癌中FTH1的表达与M2型巨噬细胞的浸润呈现为正相关,增加SOCS1的表达或降低FTH1的表达可诱导口腔癌细胞发生铁死亡;铁死亡相关因子

SOCS1与M1巨噬细胞存在某种关联,但其具体的调控机制尚未明确,研究者推测其可能通过SOCS1和FTH1保持动态平衡共同调控肿瘤的增殖^[25]。癌细胞释放的细胞因子高迁移率族蛋白B1(high-mobility group protein 1, HMGB1)可以促进巨噬细胞向M1型极化, HMGB1缺失可抑制铁死亡的发生。部分免疫系统可能通过铁死亡介导CD8⁺T细胞分泌IFN- γ 抑制肿瘤活性,同时与免疫检查点阻断发挥协同作用,CD8⁺T细胞可通过调控IFN- γ 的产生来抑制system Xc-中的SLC7A11和SLC3A2亚基诱导癌细胞发生铁死亡。IFN- γ 在特定情况下可上调细胞程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的表达帮助癌细胞进行免疫逃逸,用PD-L1阻断剂和GSH缺失治疗可激活T细胞的抗肿瘤活性,并在体内诱导癌细胞铁死亡^[26]。Li等^[27]表明口腔癌患者因免疫B细胞抑制肿瘤生长以及树突状细胞数量显著增高而激活的免疫反应都与铁死亡有关。

2.3 铁死亡与治疗药物

姜黄素类似物、奎尼司坦、青蒿素衍生物等药物可诱导口腔肿瘤发生铁死亡。吉非替尼和二甲双胍可能是治疗复发或晚期口腔癌潜在新药^[28]。研究表明组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过抑制GPX4相关通路而诱导口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中CAL-27、TCA-8113细胞发生铁死亡^[29]。Cai等^[30]表明雷公藤甲素(tripitolide, TPL)抑制线粒体己糖激酶II(hexokinase-II, HK-II)和有氧糖酵解促进口腔癌细胞发生铁死亡,TPL与Erastin的联合使用在体外和裸鼠模型中对抑制肿瘤存活方面发挥了强大的协同效应。与传统药物相比,配制纳米药物载体可以克服化疗药物的溶解度问题和有限的膜通透性,并且具有较好的生物相容性。Qian等^[31]表明纳米材料可以通过参与生化反应和干扰代谢平衡来最大限度地促进活性氧的形成,诱导细胞发生铁死亡,另一方面,它们可特异性直接攻击肿瘤组织,是目前在癌症治疗领域的研究热点,但其临床转化方面仍不尽如人意。

2.4 铁死亡与治疗靶点

p53已被证明是细胞生长、增殖和铁死亡的中心调节因子,诱导受损细胞凋亡来保护细胞免受致癌转化,p53对凋亡的调控涉及细胞对线粒体呼吸作用和脂质过氧化变化的反应。Fukuda等^[32]表明当p53基因点突变功能丧失后,GPX4会激活,铁死亡被抑制,因此促进了口腔肿瘤的生长。GPX4

作为哺乳动物中最重要的抗氧化和脂质修复酶之一,当细胞内 SLC7A11 较低时,GPX4 因底物 GSH 合成不足而失活,细胞发生脂质过氧化。肿瘤抑制因子 p53 和 BAP1 下调 SLC7A11 基因以及 MRP1 在癌细胞中的高表达均可抑制 GSH 的摄取从而促进癌细胞株发生铁死亡^[33]。SLC7A11 可作为一个治疗口腔癌的潜在的靶向标志物。Hémon 等^[34]表明在 HPV 阳性的口腔癌患者中,SLC7A11 低表达比 SLC7A11 高表达对铁死亡更敏感。卵巢肿瘤家族成员泛素醛结合 1 (ovarian tumor family member deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1, OTUB1) 被确定为 SLC7A11 稳定因子,OTUB1 失活可使肿瘤细胞对铁死亡敏感^[33],但在口腔癌治疗中的应用需进一步研究。环状 RNA (circular RNA, CircRNA) 对 OSCC 发生发展的调控作用,通过 microRNA 调控内源性 RNA,或通过调节基质金属蛋白酶 9 相关 mRNA 的稳定性促进 OSCC 的转移^[35-36]。CircRNA_100290 靶向 miR-378a,通过葡萄糖转运蛋白 1 和糖酵解调节 OSCC 进展^[37]。Yang 等^[38]表明 circFND3B 调节 miR-520d-5p 靶向增加 SLC7A11 以抑制 OSCC 细胞铁死亡,从而促进肿瘤增殖,SLC7A11 与 miR-520 家族其他成员是否具有相关性仍需要进一步研究,如 miR-520c-5p、miR-520f-3p、miR-520a-5p 等。

Fox 等^[39]表明 Nrf2 激活促进休眠肿瘤细胞的复发,与不良预后相关。Hu 等^[40]表明 Nrf2 下游靶点 FTH1 在口腔癌中的表达比正常组织中高,颈部淋巴结转移和预后不良与 FTH1 的上调显著相关。研究表明 FTH1 作为口腔癌的独立预后因素,与 M1、M2 巨噬细胞浸润相关^[25]。FTH1 表达上调与大多数实体瘤中的巨噬细胞浸润呈正相关^[41],其与预后的相关性及是否可作为口腔肿瘤治疗的靶点仍需进一步研究。

本综述系统介绍了铁死亡的机制及其在口腔癌治疗方面的应用,希望有助于科研人员进行更深一层的研究,如研发新药和新治疗机制,最终为临床治疗口腔癌做出贡献。

[Author contributions] Tian XY collected the references and wrote the article. Zhang P, Huang QY, Zhou MY, Luo B, Chen XR revised the article. Xu JC guided the writing of the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

[1] Bao Z, Hua L, Ye Y, et al. MEF2C silencing downregulates NF2 and E-cadherin and enhances erastin-induced ferroptosis in meningioma[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(12): 2014-2027. doi: 10.1093/neuonc/noab114.

[2] Chen P, Wu QB, Feng J, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in dendrobium extract, inhibits lung cancer cell growth and migration *via* calcium/calmodulin-dependent ferroptosis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 51. doi: 10.1038/s41392-020-0149-3.

[3] Sugiyama A, Ohta T, Obata M, et al. xCT inhibitor sulfasalazine depletes paclitaxel-resistant tumor cells through ferroptosis in uterine serous carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2689-2700. doi: 10.3892/ol.2020.11813.

[4] Li Y, Yan H, Xu X, et al. Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 323-333. doi: 10.3892/ol.2019.11066.

[5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.

[6] Sun Y, Berleth N, Wu W, et al. Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1028. doi: 10.1038/s41419-021-04306-2.

[7] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.002.

[8] 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. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.06.010.

[9] Bae SH, Sung SH, Oh SY, et al. Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of Keap1 and prevent oxidative liver damage[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 73 - 84. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.002.

[10] Trujillo-Alonso V, Pratt EC, Zong H, et al. FDA-approved ferromoxitol displays anti-leukaemia efficacy against cells with low ferroptin levels[J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14(6): 616 - 622. doi: 10.1038/s41565-019-0406-1.

[11] Zhao Y, Lu J, Mao A, et al. Autophagy inhibition plays a protective role in ferroptosis induced by alcohol *via* the p62-Keap1-Nrf2 pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(33): 9671 - 9683. doi: 10.1021/acs.jafc.1c03751.

[12] Li S, Zhou C, Zhu Y, et al. Ferrostatin-1 alleviates angiotensin II (Ang II)-induced inflammation and ferroptosis in astrocytes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107179. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107179.

[13] Wang L, Ouyang S, Li B, et al. GSK-3 β manipulates ferroptosis sensitivity by dominating iron homeostasis[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 334. doi: 10.1038/s41420-021-00726-3.

[14] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81 - 90. doi: 10.1038/nchembio.2238.

[15] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692. doi: 10.1038/s41586-019-1705-2.

[16] Wang Z, Wu VH, Allevato MM, et al. Syngeneic animal models of

- tobacco-associated oral cancer reveal the activity of in situ anti-CTLA-4[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5546. doi: 10.1038/s41467-019-13471-0.
- [17] Lien MY, Chang AC, Tsai HC, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 promotes VEGF-A expression in OSCC by activating ILK and MEK1/2 signaling and downregulating miR-29c[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 592415. doi: 10.3389/fonc.2020.592415.
- [18] Yu W, Chen Y, Putluri N, et al. Acquisition of cisplatin resistance shifts head and neck squamous cell carcinoma metabolism toward neutralization of oxidative stress[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1670. doi: 10.3390/cancers12061670.
- [19] You JH, Lee J, Roh JL. Mitochondrial pyruvate carrier 1 regulates ferroptosis in drug-tolerant persister head and neck cancer cells *via* epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Lett*, 2021, 507: 40-54. doi: 10.1016/j.canlet.2021.03.013.
- [20] Lee J, You JH, Shin D, et al. Inhibition of glutaredoxin 5 predisposes cisplatin-resistant head and neck cancer cells to ferroptosis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7775 - 7786. doi: 10.7150/thno.46903.
- [21] Roh JL, Kim EH, Jang H, et al. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 254 - 262. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.010.
- [22] Sato K, Shi L, Ito F, et al. Non-thermal plasma specifically kills oral squamous cell carcinoma cells in a catalytic Fe(II)-dependent manner[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2019, 65(1): 18-91. doi: 10.3164/jcfn.18-91.
- [23] Sun T, Chi JT. Regulation of ferroptosis in cancer cells by YAP/TAZ and Hippo pathways: the therapeutic implications[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(3): 241-249. doi: 10.1016/j.gendis.2020.05.004.
- [24] Goossens P, Rodriguez-Vita J, Etzerodt A, et al. Membrane cholesterol efflux drives tumor-associated macrophage reprogramming and tumor progression[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1376-1389.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2019.02.016.
- [25] Hu ZW, Wen YH, Ma RQ, et al. Ferroptosis driver SOCS1 and suppressor FTH1 independently correlate with M1 and M2 macrophage infiltration in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 727762. doi: 10.3389/fcell.2021.727762.
- [26] Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274. doi: 10.1038/s41586-019-1170-y.
- [27] Li C, Wang X, Qin R, et al. Identification of a ferroptosis gene set that mediates the prognosis of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 698040. doi: 10.3389/fgene.2021.698040.
- [28] Lu W, Wu Y, Huang S, et al. A ferroptosis-related gene signature for predicting the prognosis and drug sensitivity of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 755486. doi: 10.3389/fgene.2021.755486.
- [29] Wang X, Liu K, Gong H, et al. Death by histone deacetylase inhibitor quisinostat in tongue squamous cell carcinoma *via* apoptosis, pyroptosis, and ferroptosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 410: 115363. doi: 10.1016/j.taap.2020.115363.
- [30] Cai J, Yi M, Tan Y, et al. Natural product triptolide induces GSDME-mediated pyroptosis in head and neck cancer through suppressing mitochondrial hexokinase-II[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 190. doi: 10.1186/s13046-021-01995-7.
- [31] Qian X, Zhang J, Gu Z, et al. Nanocatalysts-augmented Fenton chemical reaction for nanocatalytic tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2019, 211: 1-13. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.023.
- [32] Fukuda M, Ogasawara Y, Hayashi H, et al. Down-regulation of glutathione peroxidase 4 in oral cancer inhibits tumor growth through SREBP1 signaling[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(4): 1785 - 1792. doi: 10.21873/anticancer.14944.
- [33] Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904197. doi: 10.1002/adma.201904197.
- [34] Hémon A, Louandre C, Lailier C, et al. SLC7A11 as a biomarker and therapeutic target in HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1083-1087. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.134.
- [35] Zhao W, Cui Y, Liu L, et al. Splicing factor derived circular RNA circUHRF1 accelerates oral squamous cell carcinoma tumorigenesis *via* feedback loop[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 919-933. doi: 10.1038/s41418-019-0423-5.
- [36] Xia B, Hong T, He X, et al. A circular RNA derived from MMP9 facilitates oral squamous cell carcinoma metastasis through regulation of MMP9 mRNA stability[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(12): 1614-1623. doi: 10.1177/0963689719875409.
- [37] Chen X, Yu J, Tian H, et al. Circle RNA hsa_circRNA_100290 serves as a ceRNA for miR-378a to regulate oral squamous cell carcinoma cells growth *via* glucose transporter-1 (GLUT1) and glycolysis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19130 - 19140. doi: 10.1002/jcp.28692.
- [38] Yang J, Cao XH, Luan KF, et al. Circular RNA FNDC3B protects oral squamous cell carcinoma cells from ferroptosis and contributes to the malignant progression by regulating miR-520d-5p/SLC7A11 axis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 672724. doi: 10.3389/fonc.2021.672724.
- [39] Fox DB, Garcia N, McKinney BJ, et al. NRF2 activation promotes the recurrence of dormant tumour cells through regulation of redox and nucleotide metabolism[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(4): 318 - 334. doi: 10.1038/s42255-020-0191-z.
- [40] Hu Z, Wang L, Han Y, et al. Ferritin: a potential serum marker for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 314-322. doi: 10.3892/ol.2018.9642.
- [41] Hu ZW, Chen L, Ma RQ, et al. Comprehensive analysis of ferritin subunits expression and positive correlations with tumor-associated macrophages and T regulatory cells infiltration in most solid tumors[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11491 - 11506. doi: 10.18632/aging.202841.

(编辑 张琳)



官网