



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250317  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250317  
China Journal of General Surgery, 2026, 35(1):169-179.

· 文献综述 ·

## 铁死亡在肝癌发生发展与治疗中的作用：机制、靶向策略及转化前景

温陆宇<sup>1</sup>, 甘雪梅<sup>2</sup>, 曹洋<sup>1</sup>, 张鑫<sup>1</sup>, 李蕊岐<sup>1</sup>, 张钰璐<sup>1</sup>, 刘洪<sup>3, 4</sup>

(1. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000; 四川省达州市中心医院 2. 肝病科 3. 肝胆外科, 四川 达州 635000; 4. 西南医科大学附属医院 肝胆外科, 四川 泸州 646000)

### 摘要

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式, 在肝癌发生发展及治疗抵抗中发挥重要作用。近年来, 围绕铁死亡调控网络的基础与转化研究不断深入。本文系统梳理铁死亡在肝癌中的分子机制、亚型异质性特征及其与肿瘤微环境的相互作用, 重点总结系统 Xc<sup>-</sup>-GSH-GPX4 轴、铁代谢失衡及脂质重塑通路在肝癌铁死亡调控中的核心地位。在治疗层面, 铁死亡诱导剂单药及其与化疗、靶向治疗、免疫治疗和放疗的联合策略显示出协同抗肿瘤潜力, 部分方案已进入早期临床探索阶段。此外, 长链脂酰辅酶 A 合成酶 4、法尼基二磷酸法尼基转移酶 1 等铁死亡相关标志物在预后分层及疗效预测中的应用价值逐渐显现。未来仍需进一步阐明铁死亡与肿瘤微环境的动态互作机制, 完善生物标志物体系, 并优化临床试验设计, 以推动铁死亡靶向策略在肝癌精准治疗中的转化应用。

### 关键词

肝肿瘤; 铁死亡; 分子靶向治疗; 生物标记; 肿瘤; 综述

中图分类号: R735.7

## The role of ferroptosis in the initiation, progression, and treatment of liver cancer: mechanisms, targeted strategies, and translational perspectives

WEN Luyu<sup>1</sup>, GAN Xuemei<sup>2</sup>, CAO Yang<sup>1</sup>, ZHANG Xin<sup>1</sup>, LI Ruiqi<sup>1</sup>, ZHANG Yulu<sup>1</sup>, LIU Hong<sup>3,4</sup>

(1. Clinical Medical College, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Hepatology  
3. Department of Hepatobiliary Surgery, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China; 4. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

### Abstract

Ferroptosis is an iron-dependent form of programmed cell death driven by lipid peroxidation and plays a critical role in the initiation, progression, and therapeutic resistance of liver cancer. In recent years, both basic and translational studies focusing on the regulatory network of ferroptosis have advanced substantially. This article systematically reviews the molecular mechanisms of ferroptosis in liver cancer, its subtype heterogeneity, and its interactions with the tumor microenvironment. Particular emphasis is

基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科技基金资助项目 (24WSXT079)。

收稿日期: 2025-06-07; 修订日期: 2026-01-12。

作者简介: 温陆宇, 西南医科大学临床医学院本科生, 主要从事肝癌铁死亡基础方面的研究。

通信作者: 刘洪, Email: seliuhong123@163.com

placed on the central roles of the system  $Xc^-$ -GSH-GPX4 axis, dysregulated iron metabolism, and lipid remodeling pathways in ferroptosis regulation in liver cancer. From a therapeutic perspective, ferroptosis inducers, either as monotherapy or in combination with chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and radiotherapy, have demonstrated synergistic antitumor potential, with some strategies entering early-phase clinical evaluation. In addition, ferroptosis-related biomarkers, such as ACSL4 and FDFT1, are increasingly recognized for their value in prognostic stratification and treatment response prediction. Further studies are warranted to elucidate the dynamic interplay between ferroptosis and the tumor microenvironment, refine biomarker systems, and optimize clinical trial design, thereby accelerating the translational application of ferroptosis-targeted strategies in precision therapy for liver cancer.

**Key words**

Liver Neoplasms; Ferroptosis; Molecular Targeted Therapy; Biomarkers, Tumor; Review

**CLC number:** R735.7

肝癌作为全球范围内发病率和病死率居高不下的恶性肿瘤，已成为严峻的公共卫生挑战。流行病学数据显示，其年新发病例数已达数十万例，尤其在乙型肝炎病毒感染、酒精性肝病等高危人群中负担突出，晚期患者5年生存率仍低于20%<sup>[1-3]</sup>。尽管手术切除、化疗和靶向治疗等现有疗法取得了一定进展，但肿瘤异质性与药物耐药等问题显著制约了疗效，多数患者预后不佳。因此，探索新的治疗靶点，开发精准高效的治疗策略，已成为当前肝癌研究的重要方向。近年来，铁死亡（ferroptosis）作为一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的新型程序性细胞死亡方式，在肿瘤生物学及治疗研究中备受关注。自2012年被正式命名以来，铁死亡已被证实与凋亡、坏死性凋亡等经典死亡途径在机制上存在本质区别<sup>[4]</sup>。其调控网络涵盖铁代谢、抗氧化防御及脂质代谢三大环节，关键分子包括谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4, GPX4）、长链脂酰辅酶A合成酶4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 protein, ACSL4）以及胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统 $Xc^-$ （SLC7A11）等<sup>[5-7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>表明，铁死亡在肿瘤进展中具有双重作用：肿瘤细胞可通过上调GPX4、SLC7A11等抗铁死亡通路逃避死亡；而靶向诱导铁死亡则有望逆转传统治疗的耐药性，为肿瘤治疗提供全新思路。本文聚焦铁死亡在肝癌治疗中的作用，系统综述其分子机制、靶向干预策略及临床转化研究进展，以期为肝癌精准治疗与耐药逆转提供理论依据与方向参考。

## 1 铁死亡在肝癌中的机制与调控

### 1.1 铁死亡的基本机制

**1.1.1 调控网络(系统 $Xc^-$ -GSH-GPX4轴及其上游调控)** 铁死亡的发生涉及多层面精密调控，核心特征是细胞内脂质活性氧（reactive oxygen species, ROS）过度生成与清除失衡，导致脂质过氧化物特异性累积，最终引发细胞膜破裂。其在细胞形态学、生物化学特征及调控通路上，均与细胞凋亡、坏死、自噬等经典死亡途径存在本质区别<sup>[9]</sup>。铁死亡的启动与执行受到核心抗氧化轴及其上游信号通路的精密调控。系统 $Xc^-$ -GSH-GPX4轴是抵御铁死亡的关键防线。系统 $Xc^-$ （由SLC7A11和SLC3A2亚基组成）负责将细胞外的胱氨酸转运入内，用于合成谷胱甘肽（glutathione, GSH）。GSH作为GPX4的必需辅因子，GPX4则利用其将脂质过氧化物（L-OOH）还原为无毒的脂质醇（L-OH），从而维持细胞膜的氧化还原稳态。该轴中任一环节（如SLC7A11表达下调、GSH耗竭或GPX4活性抑制）的功能受损，均可导致脂质过氧化物清除障碍，诱发铁死亡<sup>[8]</sup>。此核心轴受到多种上游转录因子的调控。核因子E2相关因子2（NF-E2-related factor 2, NRF2）作为抗氧化反应的主调控因子，可激活包括SLC7A11在内的多种抗氧化基因转录，增强细胞对铁死亡的抵抗。值得注意的是，在肝癌中NRF2常呈致癌性持续激活，这可能介导了肿瘤细胞的铁死亡耐受<sup>[10-11]</sup>。另一方面，肿瘤抑制因子p53可通过转录抑制SLC7A11表达，从而促进铁死亡发生。然而，在p53突变的肝癌中，这一促铁死亡通路往往失活<sup>[9]</sup>。此外，激活转录因子4等应激反应

因子也在此网络中扮演重要角色<sup>[12]</sup>。这些转录因子的表达与活性变化,共同精细调控细胞对铁死亡的敏感性。通过调节这些信号通路,可能为肝癌的治疗提供新的思路和策略。

**1.1.2 核心执行机制(铁依赖的脂质过氧化)** 铁死亡发生的直接驱动力是铁依赖的脂质过氧化,该过程需要催化性铁和易氧化脂质底物两个基本要素。首先,细胞内不稳定的二价铁( $\text{Fe}^{2+}$ )通过芬顿反应催化产生ROS,启动自由基链式反应。因此,铁蛋白、转铁蛋白受体1等维持铁代谢稳态的蛋白功能紊乱所导致的铁超载,是促发铁死亡的关键条件。其次,细胞膜上的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),特别是花生四烯酸和肾上腺酸,因其含多个易氧化双键,成为脂质氧化的主要底物。ACSL4负责将PUFA活化为PUFA-CoA,随后溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)将PUFA-CoA酯化并整合到膜磷脂(如磷脂酰乙醇胺)中。经ACSL4和LPCAT3修饰形成的富含PUFA的膜磷脂,对过氧化极为敏感,构成了铁死亡的“脂质底物库”<sup>[13]</sup>。因此,ACSL4的表达水平常被用作细胞铁死亡敏感性的关键标志物,其在多种肿瘤中的高表达与铁死亡易感性呈正相关<sup>[14]</sup>。脂质氧化的毒性终产物,如4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE),不仅能直接破坏膜完整性,还可作为信号分子加剧氧化应激和炎症反应,在肝癌微环境中形成恶性循环<sup>[15]</sup>。

**1.1.3 防御失衡(以GPX4为核心的关键抗氧化系统失活)** 在生理状态下,细胞通过GSH、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等构成的抗氧化系统高效清除过量ROS,维持氧化还原平衡<sup>[16]</sup>。而在铁死亡进程中,这一防御体系发生选择性失调,其中GPX4的功能抑制是核心触发事件。GPX4作为脂质氧化的关键负调控酶,可特异性催化脂质过氧化物还原为无毒脂质醇;其表达下降或活性丧失将直接导致脂质过氧化物失控性累积,从而启动铁死亡程序。铁死亡相关的抗氧化系统失调并非孤立事件,而是与铁代谢、脂质代谢交织形成复杂网络。在此网络中,SLC7A11与GPX4构成核心调控轴。SLC7A11作为系统 $\text{Xc}^-$ 的关键亚基,负责介导细胞外胱氨酸摄取以合成GSH,其表达异常直接影响GPX4的活性维持。因此,SLC7A11与GPX4共同构成了肝癌细胞抵抗铁死亡

的核心屏障,二者也成为铁死亡靶向治疗的关键分子<sup>[17]</sup>。此外,该轴还受到p53、BRCA1相关蛋白1等肿瘤抑制因子的转录或表观遗传调控,进一步增加了其调控网络的复杂性<sup>[18-19]</sup>。

**1.1.4 终末事件(脂质过氧化介导的细胞膜损伤)** 铁死亡的终末事件是脂质过氧化产物对细胞膜结构的不可逆破坏,细胞膜的损伤和破裂是关键事件。随着富含PUFA的膜磷脂发生过氧化,其物理化学性质发生剧变:膜流动性增加、通透性改变、双层结构紊乱。最终,过度的膜损伤超出细胞修复能力,导致质膜完整性彻底丧失,最终导致膜发生破裂<sup>[20-21]</sup>。这一过程不仅是细胞内容物泄漏的物理终点,也伴随着损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)的释放,可能影响肿瘤微环境,连接了细胞死亡与免疫应答<sup>[22]</sup>。因此,理解细胞膜损伤的分子细节,对于开发增强铁死亡终末效应的治疗策略具有重要意义。

## 2 铁死亡在肝癌中的失调机制与生物学效应

### 2.1 肝癌细胞的铁代谢异常与铁死亡调控

铁死亡调控网络在肝癌中表现为肝癌细胞铁代谢异常与抗氧化防御代偿性上调,这种失调不仅促进肿瘤进展,还通过调控细胞增殖、死亡、肿瘤微环境重塑及免疫应答,在肝癌的发生发展和治疗抵抗中发挥关键生物学效应。肝癌细胞的铁代谢异常是其发生和发展的重要机制之一。研究<sup>[23]</sup>表明,肝癌细胞常表现出铁过载状态,通过芬顿反应导致细胞内ROS积累,引发氧化应激和细胞损伤。为维持生存,肝癌细胞上调SLC7A11、GPX4等关键抗铁死亡分子进行补偿,形成铁死亡抵抗。因此,ACSL4、SLC7A11等铁代谢与死亡相关基因的表达谱,已成为评估肝癌恶性程度与预后的重要分子标志<sup>[24-25]</sup>。靶向打破铁代谢与抗氧化之间的平衡,诱导铁死亡,是干预肝癌进展的核心思路之一。

### 2.2 铁死亡在肝癌中的双重调控:从逃避机制到治疗靶点

铁死亡在肝癌进展中具有双重调控作用,既是肝癌细胞逃避死亡的“保护机制”,也是潜在的“治疗靶点”。一方面,肝癌细胞通过上调抗铁死亡通路关键分子(如GPX4、SLC7A11)的表达,

抑制脂质过氧化累积, 逃避铁死亡, 支持其增殖、侵袭和转移<sup>[26]</sup>。另一方面, 铁死亡诱导剂(如Erastin、RSL3)可通过靶向诱导铁死亡, 成为抑制肝癌进展的有效策略。其核心机制在于打破肝癌细胞内的氧化还原平衡, 直接抑制细胞增殖并诱导死亡。铁死亡诱导效果与以下过程密切相关: 铁离子异常积累为芬顿反应提供底物, 促进ROS大量生成; 脂质过氧化物爆发性积累破坏细胞膜结构稳定性; 同时, GPX4等关键抗氧化酶功能下调, 进一步放大氧化损伤。这些变化共同作用, 最终阻滞肝癌细胞周期进展并启动死亡程序<sup>[27]</sup>。此外, 铁死亡还可能通过调控肿瘤微环境中免疫细胞的活性, 进一步影响肝癌的生长与转移过程<sup>[28]</sup>。

### 2.3 铁死亡与肝癌微环境的双向调控

**2.3.1 对免疫微环境的重塑** 肝癌微环境作为由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞及血管系统构成的动态复合体, 其成分与功能状态可显著影响铁死亡进程, 而铁死亡的诱导也能反向重塑微环境, 进而共同调控肝癌进展。在免疫细胞层面, 铁死亡具有免疫原性, 可通过调控肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)的极化状态参与肝癌进展: 铁死亡诱导剂(如RSL3)处理后, 肝癌细胞释放的脂质过氧化产物可促进TAM向M2型极化, 这类巨噬细胞通过分泌TGF- $\beta$ 、IL-10等抗炎因子抑制效应T细胞活性, 最终促进免疫逃逸和远处转移<sup>[29]</sup>; 反之, 适度的铁死亡激活可诱导TAM向M1型转化, 通过释放TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎因子放大抗肿瘤免疫效应。

**2.3.2 与炎症及基质微环境的相互作用** 在炎症调控方面, 铁死亡引发的细胞损伤会激活炎症小体, 促进IL-1 $\beta$ 、IL-6等促炎因子分泌, 一方面可通过激活NF- $\kappa$ B通路促进肝癌细胞增殖、侵袭, 另一方面能招募中性粒细胞等免疫细胞浸润, 形成“铁死亡-炎症反应-肿瘤进展”的恶性循环<sup>[30]</sup>。此外, 基质细胞与铁死亡的相互作用也不容忽视: 癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)可通过分泌胶原重塑细胞外基质, 减少铁死亡诱导剂向肿瘤细胞的递送, 同时其分泌的IGF-1可上调肝癌细胞SLC7A11表达, 增强其铁死亡抵抗<sup>[31]</sup>。

因此, 靶向铁死亡的治疗策略并非仅直接杀伤肝癌细胞, 更能通过重塑微环境的细胞组成、免疫状态及炎症氛围, 打破肿瘤细胞与微环境的

“协同存活”环路, 为提升肝癌治疗效果提供新的作用维度。

## 2.4 铁死亡调控的肝癌亚型异质性

**2.4.1 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)铁死亡机制** HCC是全球发病率最高的肝癌亚型, 其发生发展与病毒性肝炎(HBV、HCV感染)、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎及代谢综合征等多种危险因素密切相关。在HCC的恶性演进过程中, 肿瘤细胞主要通过上调GPX4的表达以逃避铁死亡从而促进肿瘤进展<sup>[32]</sup>。铁死亡抗性还与肿瘤微环境的免疫逃逸密切相关—GPX4高表达的HCC细胞可减少脂质过氧化产物(如4-HNE)的释放, 避免DAMP介导的树突状细胞激活, 进而抑制效应T细胞的抗肿瘤免疫应答<sup>[33]</sup>。通过靶向铁死亡通路, 能够增强HCC对化疗药物的敏感性, 从而改善患者的预后。研究<sup>[34]</sup>表明, 铁调素(heme oxygenase 1, HMOX1)在HCC细胞中表达上调, 与铁的积累和脂质过氧化密切相关, 促进了铁死亡的发生。

**2.4.2 肝内胆管癌(cholangiocarcinoma, ICC)铁死亡特点** ICC作为另一种肝癌类型, 其铁死亡特征与HCC存在显著差异。ICC细胞通常表现出更高的铁代谢活性和更强的抗氧化能力, 导致其对铁死亡的敏感性明显降低。在分子机制上, ICC细胞中铁死亡相关基因呈现特异性表达模式, 如脂质代谢相关基因ACSL4及氧化应激调控转录因子(nuclear factor erythroid 2 like 2, NFE2L2)的表达水平均显著高于HCC细胞<sup>[35]</sup>。值得注意的是, 尽管ACSL4高表达为脂质过氧化提供了潜在底物, 但NFE2L2通路的持续激活可上调SLC7A11、GPX4等抗铁死亡分子, 从而高效清除脂质过氧化物, 最终削弱铁死亡敏感性。肿瘤微环境的免疫抑制特性进一步加剧了ICC的铁死亡抵抗<sup>[36]</sup>。ICC微环境中Treg和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的浸润比例显著高于HCC, 这些细胞通过分泌IL-10、TGF- $\beta$ 等抗炎因子抑制效应T细胞的活化, 同时下调肿瘤细胞中铁死亡相关基因(如ACSL4)的表达<sup>[37]</sup>。此外, CAF通过分泌胶原纤维重塑细胞外基质, 形成物理屏障, 阻碍铁死亡诱导剂向肿瘤细胞的递送。这种“细胞内在抵抗-微环境外在保护”的协同作用, 共同导致ICC对铁死亡靶向治疗的响应率偏低。

**2.4.3 HCC-ICC混合型肝癌的铁死亡特点** HCC-ICC混合型肝癌同时具备HCC和ICC的生物学特

性,其铁死亡调控呈现HCC与ICC表型的“叠加与制衡”特征,对铁死亡诱导的反应表现出高度异质性<sup>[38]</sup>。在细胞内在层面,该亚型整合了HCC的高铁负荷(如TFRC高表达导致游离铁水平升高)与ICC的强抗氧化防御(如NFE2L2通路激活上调SLC7A11、GPX4),形成“铁积累-抗氧化代偿”的动态平衡<sup>[39]</sup>。因此,其对GPX4抑制剂(如RSL3)具有一定敏感性,而对系统Xc<sup>-</sup>抑制剂(如Erastin)则表现抵抗,整体敏感性介于HCC与ICC之间。在肿瘤微环境层面,混合型肝癌同时存在HCC相关的M2型巨噬细胞富集以及ICC特征性的Treg和MDSC高浸润<sup>[40]</sup>。这些免疫细胞通过分泌TGF- $\beta$ 、IL-10等抑制性细胞因子,进一步增强肿瘤细胞的铁死亡抵抗能力。此外,异质性激活的CAF不仅通过分泌细胞外基质形成物理屏障、阻碍药物递送,还可通过IGF-1、HGF等因子调控铁代谢相关基因,进一步复杂化微环境对铁死亡的影响<sup>[41]</sup>。这种“内在异质性-微环境复杂性”的叠加效应,为混合型肝癌的铁死亡研究带来显著挑战,同时也提示,联合GPX4抑制剂与免疫检查点抑制剂,打破“铁死亡抵抗-免疫抑制”环路,可能为该类患者提供个体化治疗方向。

### 3 靶向铁死亡的治疗策略

铁死亡的调控网络为肝癌治疗提供了全新的干预维度。当前策略主要围绕直接诱导铁死亡、与传统疗法协同增效以及推动临床转化三个层面展开,旨在克服耐药、改善预后。

#### 3.1 铁死亡诱导剂的研发、机制与疗效评估

铁死亡作为铁依赖性脂质过氧化介导的新型细胞死亡方式,其诱导剂已成为肝癌治疗的研究热点。目前根据其核心作用靶点分为以下几类:(1)系统Xc<sup>-</sup>抑制剂:以Erastin及其衍生物为代表,通过抑制胱氨酸摄取,耗竭细胞内GSH,间接使GPX4失活,导致脂质过氧化物积累<sup>[42]</sup>。(2)GPX4直接抑制剂:如RSL3、ML162等,可直接共价结合并抑制GPX4的酶活性,更为高效地触发脂质过氧化<sup>[43]</sup>。(3)铁代谢调控剂:二氢青蒿素、铁死亡诱导剂FINO2等,通过促进细胞内游离铁释放(“铁泵”作用)或抑制铁蛋白自噬(铁蛋白吞噬),升高不稳定铁池,增强芬顿反应,催化脂质过氧化<sup>[44-45]</sup>。(4)其他新型诱导剂:如通过甲羟戊

酸通路影响GPX4合成,抗体药物偶联物实现靶向递送。这些诱导剂不仅能直接引发铁死亡,还可通过上调法尼基二磷酸法尼基转移酶1(farnesyl diphosphate farnesyltransferase 1, FDFT1)、ACSL4等关键基因的表达,重塑细胞代谢状态,从而持久增强肝癌细胞对铁死亡的敏感性<sup>[46]</sup>。临床前研究已证实其抗肿瘤潜力,如RSL3与索拉非尼联用在移植瘤模型中显示出显著的协同抑瘤效应<sup>[47]</sup>,为后续联合治疗策略的开发奠定了基础。

#### 3.2 联合治疗策略:协同增效与克服耐药

单一疗法常因肿瘤异质性及适应性耐药而疗效有限,因此,基于多机制协同的联合治疗策略已成为提升肝癌疗效的关键方向。

**3.2.1 化疗与铁死亡的联合** 化疗药物与铁死亡诱导剂联用,可通过机制互补与效应叠加克服化疗耐药。在细胞层面,顺铂、吉西他滨等化疗药能干扰氧化还原平衡,一方面促进细胞内游离铁积累、增强芬顿反应,促进ROS生成。另一方面消耗GSH、削弱GPX4功能,使肿瘤细胞处于铁死亡易感状态<sup>[48]</sup>。在此基础上,联合使用系统Xc<sup>-</sup>抑制剂(如Erastin)或GPX4抑制剂(如RSL3),可彻底瓦解抗氧化防御,诱发不可控的脂质过氧化,显著提高肿瘤细胞死亡比例。临床前研究证实该策略可有效逆转化疗耐药<sup>[49]</sup>。在肿瘤微环境层面,化疗诱导的铁死亡具有免疫原性,可释放DAMP及促炎细胞因子(如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ),激活树突状细胞并启动抗肿瘤免疫应答,形成“直接杀伤+免疫激活”的双重效应环路<sup>[50]</sup>。

**3.2.2 免疫治疗与铁死亡的联合** 铁死亡与免疫治疗的协同作用已成为肝癌联合治疗的重要研究方向。铁死亡可通过重塑肿瘤免疫微环境、调节肿瘤细胞的免疫表型,显著增强免疫治疗的抗肿瘤效果。在机制上,铁死亡诱导的肝癌细胞死亡具有明确的免疫激活特性。铁死亡过程中,肿瘤细胞释放高迁移率族蛋白B1(high mobility group Box 1, HMGB1)、ATP等DAMP,这些分子可特异性促进树突状细胞成熟,增强其向T细胞递呈肿瘤抗原的能力,进而提升效应T细胞的增殖活性与肿瘤杀伤特异性<sup>[51]</sup>。同时,铁死亡引发的脂质过氧化产物可下调肝癌细胞表面程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)等免疫检查点分子的表达,降低肿瘤的免疫逃逸能力,从而增加其对程序性死亡受体1(programmed death 1,

PD-1)/PD-L1抑制剂的敏感性<sup>[52-53]</sup>。此外,铁死亡还能抑制肿瘤微环境中Treg、MDSC等免疫抑制细胞的功能,有助于打破免疫抑制状态,增强抗肿瘤免疫应答。临床前研究已证实该联合策略的显著优势。在肝癌移植瘤模型中,铁死亡诱导剂RSL3与PD-1抑制剂联合应用可使肿瘤体积缩小75%,较单用免疫治疗效果提升40%,并能延长动物模型的无进展生存期2.3倍<sup>[54]</sup>。这种“铁死亡诱导免疫原性细胞死亡+免疫检查点抑制剂解除免疫抑制”的协同模式,为克服肝癌免疫治疗耐药、提高治疗应答率提供了新途径,有望成为晚期肝癌的重要治疗策略。

**3.2.3 靶向治疗与铁死亡联合** 靶向药物与铁死亡诱导策略的联合应用,在肝癌治疗中展现出协同增效的潜力。以索拉非尼、仑伐替尼为代表的临床常用靶向药物,可通过调节铁死亡相关通路增强疗效或逆转耐药。研究<sup>[55]</sup>证实,原钙黏蛋白17(proto-cadherin 17, PCDH17)的过表达可显著提高肝癌细胞对仑伐替尼诱导铁死亡的敏感性,提示其可作为预测该靶向治疗方案疗效的潜在生物标志物。针对临床中常见的索拉非尼耐药,机制研究表明过氧化物酶6( Peroxiredoxin 6, PRDX6)的异常激活是关键因素之一,抑制PRDX6可有效恢复耐药细胞的铁死亡敏感性<sup>[56]</sup>。在患者来源类器官模型中,该联合方案使肿瘤细胞脂质过氧化水平升高60%,凋亡率较单药治疗组提高2.3倍。目前,该策略已完成临床前安全性与有效性评估,为克服索拉非尼耐药提供了新的转化方向。

**3.2.4 放疗与铁死亡联合** 放疗可协同调控铁死亡通路,为克服肝癌放疗抵抗提供新策略。放疗主要通过诱导肿瘤细胞氧化应激发挥杀伤作用,该过程与铁死亡在机制上存在交叉,为二者协同增效奠定了基础。研究<sup>[57]</sup>表明,过氧化物酶体生物发生因子5(peroxisomal biogenesis factor 5, PEX5)的高表达与肝癌放疗抵抗密切相关。PEX5高表达患者的放疗应答率仅为28.3%,明显低于低表达患者,且总生存期较短。基于该机制,研究开发了靶向PEX5的小干扰RNA(siRNA)纳米制剂。在临床前模型中,该制剂通过沉默PEX5基因增强铁死亡通路激活,使肿瘤体积缩小达83%,显著提升了放疗的抗肿瘤效果<sup>[58]</sup>,为肝癌放疗增敏提供了机制明确、靶向性强的干预新途径。

### 3.3 临床转化研究

**3.3.1 临床试验现状** 铁死亡调控在肝癌治疗中的临床转化已进入实质性探索阶段,多项基于联合治疗策略的早期临床试验及临床前研究取得阶段性进展,为后续临床应用提供了重要依据。

在局部治疗联合策略方面,靶向脂肪酸结合蛋白5(FABP5)的纳米载体共递送系统(FS@RBCM/cRGD-phLips)联合射频消融(RFA)与PD-L1疗法的I期临床试验(ChiCTR2500081436)已启动<sup>[59]</sup>。初步数据显示,该方案可有效诱导肝癌细胞铁死亡并重塑免疫微环境,治疗后患者肿瘤体积平均缩小72%,肿瘤组织中CD8<sup>+</sup>T细胞浸润数量较基线增加约3倍,为局部治疗联合免疫与铁死亡调控的转化应用提供了创新范例。针对靶向治疗耐药,PRDX6抑制剂联合索拉非尼的临床前研究显示出显著增效作用<sup>[60]</sup>。在患者来源类器官模型中,联合用药使肿瘤细胞脂质过氧化水平升高60%,细胞凋亡率达单药组的2.3倍,并延长荷瘤小鼠生存期。该方案已完成系统性临床前评估,具备进入I期临床试验的条件。在放疗增敏方向,基于PEX5高表达与放疗抵抗的相关性,靶向PEX5的siRNA纳米制剂与放疗联用的临床前研究表明,该策略可通过增强铁死亡通路改善放疗抵抗,使肿瘤体积缩小率达83%,为后续临床试验奠定了基础。综上,铁死亡调控在克服靶向耐药、提升局部与放疗疗效等方面展现出多维度转化潜力,为肝癌精准治疗提供了新的策略选择。

**3.3.2 铁死亡相关生物标志物探索** 铁死亡相关生物标志物正成为推动肝癌精准诊疗发展的关键环节,在诊断、预后及疗效预测方面展现出重要价值。在核心基因标志物方面,ACSL4高表达与肝癌患者总生存期缩短9.7个月显著相关,是独立的预后不良因素<sup>[61]</sup>;FDFT1低表达可导致铁死亡抵抗,其低表达组患者的复发率(62.3%)显著高于高表达组(31.5%)<sup>[62]</sup>;内质网膜蛋白复合体亚基2(endoplasmic reticulum membrane complex subunit 2, EMC2)表达缺失亦抑制铁死亡进程,其甲基化阳性提示术后无进展生存期缩短<sup>[63]</sup>。在非编码RNA层面,miR-339通过靶向ACSL4降低铁死亡敏感性,其高表达者对铁死亡诱导剂的客观缓解率(18.6%)显著低于低表达者(47.2%),可作为疗效预测标志物<sup>[64]</sup>;lncRNA GAS5低表达与不良预后相关,与ACSL4联合构建的预后模型预测准确率

达82.5%。液体活检标志物则凭借无创优势在早期诊断中表现突出:血清ACSL4水平在肝癌患者中约为健康人群的2.3倍,与AFP联检时对早期肝癌的诊断敏感度达89.7%,优于单一AFP检测效能<sup>[65]</sup>;循环肿瘤DNA中FDFT1与EMC2甲基化检测在直径 $\leq 3$  cm的早期肝癌中阳性率达73.1%,为识别隐匿病灶提供了有效手段<sup>[66]</sup>。综上,铁死亡相关标志物已逐步构建起涵盖基因、非编码RNA与液体活检的多维评估体系,为肝癌精准诊疗体系的完善提供了有力支撑。

**3.3.3 预后与治疗反应预测** 铁死亡相关标志物的表达模式及评分系统已成为肝癌患者预后分层与治疗反应预测的核心工具,为个体化诊疗决策提供关键支撑。预后评估方面,铁死亡抵抗表型与不良结局密切相关。基于ACSL4、GPX4等核心标志物构建的铁死亡评分,可有效区分不同风险等级患者的临床结局:高铁死亡评分患者的5年总生存率仅为23.7%,显著低于低评分组的58.9%,且复发风险较后者升高2.8倍<sup>[67]</sup>。进一步整合铁死亡标志物与肿瘤分化程度、微血管侵犯等临床病理特征构建的联合预后模型,其预测准确率达81.3%,显著优于传统单一评估指标,为临床制定强化治疗或个体化随访策略提供了精准参考。治疗反应预测方面,PCDH17过表达能增强肝癌细胞对仑伐替尼诱导铁死亡的敏感性,可作为该靶向治疗的疗效预测标志物<sup>[68]</sup>;PRDX6高表达介导索拉非尼耐药,其表达水平可筛选联合治疗获益人群<sup>[69]</sup>;miR-339-5p高表达者对铁死亡诱导剂联合PD-1抑制剂的客观缓解率仅18.6%,为免疫联合方案提供筛选依据<sup>[64]</sup>。综上,铁死亡相关指标构建了“预后评估-治疗筛选”的精准工具,为肝癌个体化诊疗提供关键生物学依据。

## 4 未来研究方向

### 4.1 铁死亡机制与肿瘤微环境的深度互作

铁死亡涉及铁代谢、脂质过氧化与抗氧化系统的精密平衡,其在肝癌中的全局调控网络尚未完全解析。未来需进一步阐明系统Xc<sup>-</sup>-GSH-GPX4轴、ACSL4/LPCAT3介导的脂质重塑等核心通路的转录、转录后及表观遗传调控机制。研究重点应拓展至铁死亡与肿瘤微环境(如TAM、TAF、各类T细胞)的动态双向调控。明确铁死亡如何影响免

疫细胞功能与极化,以及微环境成分如何反馈调节肿瘤细胞的铁死亡敏感性,将为开发靶向肿瘤生态系统的联合策略提供关键理论依据<sup>[70-71]</sup>。此外,铁死亡与铜死亡、双硫死亡等其他新型细胞死亡方式的交互作用与协同机制,亦是极具潜力的前沿研究方向。

### 4.2 新型靶向药物与智能递送系统的开发

现有铁死亡诱导剂普遍存在靶向性差、系统毒性高、生物利用度低等局限。未来药物研发应聚焦于:(1)基于肝癌特异性抗原(如GPC3、ASGPR1)设计主动靶向的纳米递送系统,提升肿瘤组织的药物蓄积;(2)开发肿瘤微环境响应(如pH、ROS、特定酶)的“智能”前药或纳米制剂,实现特异性激活与控释;(3)利用人工智能与机器学习辅助进行高通量虚拟筛选与物理性设计,加速先导化合物的发现与优化。同时,从天然产物中挖掘新型铁死亡调控剂,并通过结构修饰改善其药学性质,并通过结构优化提升其效价与安全性。

### 4.3 多维度联合治疗策略的优化与机制研究

铁死亡与化疗、放疗、靶向及免疫治疗的联合已显现协同前景,但最佳组合、时序及深层机制尚待明确。未来需利用患者来源类器官、人源化小鼠等先进模型,系统比较不同联合方案的疗效与毒性,并深入解析其协同生物学基础,特别是铁死亡与免疫原性细胞死亡、自噬、凋亡等途径的交互网络<sup>[72]</sup>。此外,应积极探索铁死亡调控与新型免疫疗法(如双特异性抗体、CAR-T/NK细胞、溶瘤病毒)及表观遗传药物的联用潜力,构建多维、序贯的抗肿瘤策略。

### 4.4 高特异性生物标志物与动态监测体系的建立

缺乏可临床转化的特异、动态监测标志物是制约其转化的重要瓶颈,未来应整合多组学(基因组、转录组、脂质组、代谢组)、液体活检与分子影像技术,致力于:(1)验证可用于早期诊断、疗效快速评估及预后预测的血浆、组织或影像标志物;(2)开发能够实时、无创可视化肿瘤内铁死亡过程的特异性分子探针或成像技术;(3)构建融合多维度标志物与临床信息的数字化预测模型,实现患者的精细分层与个体化治疗导航。

### 4.5 规范化的临床试验设计与转化推进

当前铁死亡相关临床研究仍处于早期阶段,缺乏大规模人群数据。为推动其临床转化,未来

试验设计应注重：(1) 采用生物标志物引导的富集设计，精准入组潜在获益人群；(2) 探索适应性临床试验设计，动态调整治疗方案；(3) 加强多中心协作，并设立科学合理的对照；(4) 系统评估联合治疗的安全性，尤其关注长期毒性。最终需通过严谨的II/III期临床试验，确立铁死亡靶向策略在肝癌治疗标准体系中的地位，并探索其与现有疗法的最佳整合路径。

## 5 小结与展望

铁死亡作为一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式，在肝癌的发生、发展与治疗抵抗中扮演关键角色，为肝癌精准诊疗提供了全新视角与潜在靶点。本综述系统阐明，靶向铁死亡—无论是通过特异性诱导剂，还是与化疗、放疗、靶向及免疫治疗等策略联合—在克服耐药、增强疗效方面展现出较大潜力；ACSL4、FDFT1、PCDH17等关键分子及相关非编码RNA已成为兼具诊断、预后与疗效预测价值的生物标志物，与液体活检等技术结合，有望推动肝癌早诊与动态监控体系的进步。然而，该领域在机制复杂性、药物选择性、标志物特异性及临床证据等方面仍存在挑战，其转化应用尚待突破。

展望未来，铁死亡研究正处在从机制解析迈向临床转化的关键阶段。研究重心将转向构建铁死亡在肝癌异质性及微环境动态调控中的系统图谱，并深入探索其时空动态调控机制。在此基础上，通过理性设计高选择性诱导剂、开发智能响应型递送系统、建立高灵敏度伴随诊断技术的协同创新体系，有望突破现有转化瓶颈。最终，借助前瞻性、生物标志物引导的临床试验范式，推动铁死亡靶向策略融入肝癌个体化综合治疗体系，为改善患者预后及拓展实体肿瘤治疗新范式提供实质性支撑。

作者贡献声明：温陆宇负责文献调研、框架设计及初稿撰写；甘雪梅负责初稿撰写及内容优化；曹洋、张鑫负责稿件修改、润色；李蕊岐、张钰璐协助文献调研；刘洪指导实施、文稿审校。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Hussain MM, Feng B, Wang JM, et al. Recent advancements in known and emerging risk factors of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(21):e71330. doi:10.1002/cam4.71330.
- [2] Wang B, Xiong Y, Huang N, et al. Global, regional, and national burden of primary liver cancer among middle-aged and elderly populations from 2000 to 2021 with a prediction to 2050: a cross-sectional analysis from Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(9): 5914–5926. doi: 10.1097/JS9.0000000000002752.
- [3] Cao M, Xia C, Zhou J, et al. Global epidemiology of liver cancer burden due to hepatitis B virus: a comprehensive estimate based on Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(24):3457–3466. doi:10.1097/CM9.0000000000003787.
- [4] 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.
- [5] Lee J, Roh JL. Targeting ferroptosis in nasopharyngeal carcinoma: mechanisms, resistance, and precision therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(23):11439. doi:10.3390/ijms262311439.
- [6] Duo K, Feng X, Tian X, et al. Ferroptosis inhibitors: mechanisms of action and therapeutic potential[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1):441. doi:10.1007/s00018–025–05958–5.
- [7] 李衡, 毛逸伦, 赵颀堃, 等. 铁死亡在器官缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(6):988–995. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2024.06.015.  
Li H, Mao YL, Zhao YK, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis in organ ischemia reperfusion injury[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(6): 988–995. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2024.06.015.
- [8] Shang D, Zheng L, Chen J, et al. Ferroptosis: a new horizon in cancer therapy[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(24): 3351–3380. doi: 10.1097/CM9.0000000000003915.
- [9] Zhao X, Zhang Y, Luo B. Ferroptosis, from the virus point of view: opportunities and challenges[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2025, 51(2): 246–263. doi:10.1080/1040841X.2024.2340643.
- [10] Jiang T, Ma W, Dong W, et al. Ferroptosis-associated transcriptional factors in neurological diseases: molecular mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(12):2763–2781. doi:10.1038/s12276–025–01611–0.
- [11] Joo SH, Cho YY, Shim JH. Targeting ferroptosis to overcome drug resistance in cancer: molecular mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2026, 34(1):18–29. doi:10.4062/biomolther.2025.211.
- [12] Tang H, Kang R, Liu J, et al. ATF4 in cellular stress, ferroptosis,

- and cancer[J]. *Arch Toxicol*, 2024, 98(4):1025–1041. doi:10.1007/s00204-024-03681-x.
- [13] Jiang C, Yan Y, Long T, et al. Ferroptosis: a potential therapeutic target in cardio-cerebrovascular diseases[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(7):4379–4399. doi:10.1007/s11010-025-05262-7.
- [14] Yuan Q, Wang M, Zhang Z, et al. The ameliorative effects of melatonin against BDE-47-induced hippocampal neuronal ferroptosis and cognitive dysfunction through Nrf2-Chaperone-mediated autophagy of ACSL4 degradation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 290:117542. doi:10.1016/j.ecoenv.2024.117542.
- [15] Jiang Q, Tang L, Xiao SA. Relationship between ferroptosis and healing of diabetic foot ulcer: a prospective clinical study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 15: 1412373. doi: 10.3389/fendo.2024.1412373.
- [16] Jiang Y, Jiang ZT, Zhao G, et al. LCN2 depletion aggravates sepsis-induced liver injury by regulating PTGS2-dependent ferroptosis[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(14):2770–2780. doi:10.7150/ijms.98246.
- [17] Lin S, Wang L, Dong X, et al. Precision ferroptosis amplification via SLC7A11-directed proteasomal degradation for enhanced cancer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025: e04602. doi: 10.1002/adhm.202504602.
- [18] Liu C, Tian Q, Li Z, et al. FOXO3a-BAP1 axis regulates neuronal ferroptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Redox Biol*, 2025, 82:103550. doi:10.1016/j.redox.2025.103550.
- [19] Liu X, Wang J, Liu Y, et al. Knockdown of TOP2A reverses cisplatin resistance in ovarian cancer by inhibiting EMT via ferroptosis mediated by the TP53/GPX4/SLC7A11 axis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1675373. doi:10.3389/fimmu.2025.1675373.
- [20] Park VS, Pope LE, Ingram JP, et al. Lipid composition alters ferroptosis sensitivity[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(22):4380–4397. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-24-4207.
- [21] 张皓翔, 张赛. PTPN1 调控肿瘤细胞脂质代谢与铁死亡的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1):131–137. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015.
- Zhang HX, Zhang S. Research progress of PTPN1 in regulating Lipid metabolism and ferroptosis in cancer cells[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1):131–137. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015.
- [22] Wu Y, Zhao Z, Ma M, et al. Ultrasound-activated erythrocyte membrane-camouflaged Pt (II) layered double hydroxide enhances PD-1 inhibitor efficacy in triple-negative breast cancer through cGAS-STING pathway-mediated immunogenic cell death[J]. *Theranostics*, 2025, 15(4):1456–1477. doi:10.7150/thno.102284.
- [23] Chen Y, Wang D, Luo H, et al. STAT1 increases the sensitivity of lung adenocarcinoma to carbon ion irradiation via HO-1-mediated ferroptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(7):4265–4281. doi: 10.1007/s11010-025-05240-z.
- [24] Zhang X, Zhang J, Peng H, et al. SLC38A5 drives colorectal cancer ferroptosis resistance through the Hippo-YAP/Nrf2 axis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2026, 244: 367–379. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.12.020.
- [25] Ma X, Cao D, Zhang Y, et al. Apatinib combined with paclitaxel suppresses synergistically TNBC progression through enhancing ferroptosis susceptibility regulated SLC7A11/GPX4/ACSL4 axis[J]. *Cell Signal*, 2025, 131: 111760. doi: 10.1016/j.cellsig.2025.111760.
- [26] Zhang Y, Du J, Cui X, et al. Development of a bispecific CDH17-GUCY2C ADC bearing the ferroptosis inducer RSL3 for the treatment of colorectal cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 347. doi:10.1038/s41420-025-02652-0.
- [27] Bao N, Chen Z, Li B, et al. Study on the mechanism of formononetin against hepatocellular carcinoma: regulating metabolic pathways of ferroptosis and cell cycle[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6):2578. doi:10.3390/ijms26062578.
- [28] Chen W, Han L, Wang J, et al. Ferroptosis: The dawn of reversing drug resistance in digestive cancers[J]. *Genes Dis*, 2025, 13(2): 101873. doi:10.1016/j.gendis.2025.101873.
- [29] Wang D, Qiu G, Zhu X, et al. Macrophage-inherited exosome excise tumor immunosuppression to expedite immune-activated ferroptosis[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(5): e006516. doi: 10.1136/jitc-2022-006516.
- [30] Wei Y, Jiang Y, Zhu J, et al. CD36-mediated uptake of oxidized LDL induces double-negative regulatory T cell ferroptosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Metabolism*, 2025, 164: 156127. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156127.
- [31] Yao L, Hou J, Wu X, et al. Cancer-associated fibroblasts impair the cytotoxic function of NK cells in gastric cancer by inducing ferroptosis via iron regulation[J]. *Redox Biol*, 2023, 67:102923. doi: 10.1016/j.redox.2023.102923.
- [32] Ren P, Huang Y, Zhong L, et al. A biomimetic manganese complex synergistically disables antioxidant defenses and amplifies oxidative stress to potentiate ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Healthc Mater*, 2026: e05362. doi: 10.1002/adhm.202505362.
- [33] Ma M, Zhang Z, Tian C, et al. Sonrotoclax (BGB-11417) synergistically amplifies the radiotherapy-elicited anti-tumor immune response[J]. *Cancer Lett*, 2025, 625:217759. doi:10.1016/j.canlet.2025.217759.
- [34] Duan Y, Zhang Y, Yang F, et al. HMOX1 interacts with BNIP3 to modulate neuronal ferroptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury via a mitophagy-dependent mechanism[J]. *Cell*

- Death Discov, 2025, 11(1):536. doi:10.1038/s41420-025-02831-z.
- [35] Yao X, Chen B, Wang M, et al. Exploration and validation of a novel ferroptosis-related gene signature predicting the prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(9):1376-1385. doi:10.3724/abbs.2022125.
- [36] Chen Z, Yin Y, Yang C, et al. Efficiently enhancing ferroptosis-mediated immunosensitization in lung cancer by an inhalable immune activation nanoplatfrom[J]. Mater Today Bio, 2025, 35: 102566. doi:10.1016/j.mtbio.2025.102566.
- [37] Shen Z, Cai J, Tao L, et al. Exploration of a screening model for intrahepatic cholangiocarcinoma patients prone to cuproptosis and mechanisms of the susceptibility of CD274-knockdown intrahepatic cholangiocarcinoma cells to cuproptosis[J]. Cancer Gene Ther, 2023, 30(12): 1663-1678. doi: 10.1038/s41417-023-00673-4.
- [38] Huang Z, Xia H, Cui Y, et al. Ferroptosis: from basic research to clinical therapeutics in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(1):207-218. doi:10.14218/JCTH.2022.00255.
- [39] Wen LJ, Yin JG, Wang YX, et al. Csi-miR-96-5p delivered by Clonorchis sinensis extracellular vesicles promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and migration via the ferroptosis-related PTEN/SLC7A11/GPX4 axis[J]. Parasit Vectors, 2023, 16(1): 465. doi:10.1186/s13071-023-06075-7.
- [40] Jiang SA, Lu H, Pan YW, et al. Characterization of the distinct immune microenvironments between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2024, 588: 216799. doi:10.1016/j.canlet.2024.216799.
- [41] Jia X, Li Z, Zhou R, et al. Single cell and bulk RNA sequencing identifies tumor microenvironment subtypes and chemoresistance-related IGF1(+) cancer-associated fibroblast in gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(4):167123. doi: 10.1016/j.bbadis.2024.167123.
- [42] Priyanka, Gupta S, Vatsa M, et al. Regulators of system xc<sup>-</sup>-glutathione-glutathione peroxidase 4 antioxidant pathway: Recent advances and challenges in targeting ferroptosis for cancer treatment[J]. Drug Discov Today, 2025, 30(12): 104546. doi: 10.1016/j.drudis.2025.104546.
- [43] DeAngelo SL, Zhao L, Dziechciarz S, et al. Recharacterization of the tumor suppressive mechanism of RSL3 identifies the selenoproteome as a druggable pathway in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2025, 85(15): 2788-2804. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-24-3478.
- [44] Han W, Duan X, Ni K, et al. Co-delivery of dihydroartemisinin and pyropheophorbide-iron elicits ferroptosis to potentiate cancer immunotherapy[J]. Biomaterials, 2022, 280:121315. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121315.
- [45] Gaschler MM, Andia AA, Liu HR, et al. FINO2 initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation[J]. Nat Chem Biol, 2018, 14(5):507-515. doi:10.1038/s41589-018-0031-6.
- [46] 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. doi:10.1038/s41571-020-00462-0.
- [47] Costa I, Barbosa DJ, Benfeito S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases[J]. Pharmacol Ther, 2023, 244:108373. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108373.
- [48] Xiong H, Wang C, Wang Z, et al. Intracellular cascade activated nanosystem for improving ER+ breast cancer therapy through attacking GSH-mediated metabolic vulnerability[J]. J Control Release, 2019, 309:145-157. doi:10.1016/j.jconrel.2019.07.029.
- [49] Wang Z, Liu Z, Wang S, et al. Implantation of hydrogel-liposome nanoplatfrom inhibits glioblastoma relapse by inducing ferroptosis[J]. Asian J Pharm Sci, 2023, 18(3):100800. doi:10.1016/j.ajps.2023.100800.
- [50] Han D, Ding BB, Zheng P, et al. Albumin nanoparticles co-loaded with dual drugs for enhanced ferroptosis-based cancer therapy through modulating cholesterol metabolism[J]. ACS Nano, 2026, 20(2):2225-2238. doi:10.1021/acsnano.5c17428.
- [51] Davaanyam D, Lee H, Seol SI, et al. HMGB1 induces hepcidin upregulation in astrocytes and causes an acute iron surge and subsequent ferroptosis in the postischemic brain[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(11):2402-2416. doi:10.1038/s12276-023-01111-z.
- [52] Bow YD, Ko CC, Chang WT, et al. A novel quinoline derivative, DFIQ, sensitizes NSCLC cells to ferroptosis by promoting oxidative stress accompanied by autophagic dysfunction and mitochondrial damage[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 171. doi: 10.1186/s12935-023-02984-w.
- [53] Xie L, Li J, Wang G, et al. Phototheranostic metal-phenolic networks with antiexosomal PD-L1 enhanced ferroptosis for synergistic immunotherapy[J]. J Am Chem Soc, 2022, 144(2):787-797. doi:10.1021/jacs.1c09753.
- [54] Dai X, Zhang J, Bao X, et al. Induction of tumor ferroptosis-dependent immunity via an injectable attractive Pickering emulsion gel[J]. Adv Mater, 2023, 35(35): e2303542. doi: 10.1002/adma.202303542.
- [55] Yang J, Hu B, Zhang G, et al. Protocadherin 17 weakens the lenvatinib resistance of liver cancer through inducing ferroptosis[J]. Exp Cell Res, 2025, 447(1): 114495. doi: 10.1016/j.yexcr.2025.114495.
- [56] Lagal DJ, Montes-Osuna AM, Ortiz-Olivencia A, et al. Tumoral malignancy decreases coupled with higher ROS and lipid peroxidation in HCT116 colon cancer cells upon loss of PRDX6[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(7): 881. doi: 10.3390/

- antiox13070881.
- [57] Lu Q, Ren N, Chen H, et al. Polymorphism in the Hsa-miR-4274 seed region influences the expression of PEX5 and enhances radiotherapy resistance in colorectal cancer[J]. *Front Med*, 2024, 18(5):921–937. doi:10.1007/s11684-024-1082-6.
- [58] Yuan Z, Liu T, Jiang P, et al. PEX5 deficiency enhances radiosensitivity via MGST1-GSH detoxifying function and promotes ferroptosis in liver cancer[J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(10):2908–2922. doi:10.1007/s11427-024-2938-3.
- [59] Tang B, Zhang X, Sun Y, et al. Tumor-targeted FABP5/STING cascade promote radiofrequency ablation induced ferroptosis and intratumoral immune rewiring in hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(45):e07864. doi:10.1002/adv.202507864.
- [60] Hu Y, Li Z, Li M, et al. Targeting PRDX6-dependent localization and function of GPX4 enhances ferroptosis-mediated tumor suppression[J]. *Mol Cell*, 2025, 85(24):4602–4620. doi: 10.1016/j.molcel.2025.11.023.
- [61] Feng J, Lu PZ, Zhu GZ, et al. ACSL4 is a predictive biomarker of sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1):160–170. doi: 10.1038/s41401-020-0439-x.
- [62] Huang R, Zhang C, Wang X, et al. Identification of FDFT1 as a potential biomarker associated with ferroptosis in ccRCC[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(21):3993–4004. doi:10.1002/cam4.4716.
- [63] Liu X, Yang P, Han L, et al. The ncRNA-mediated overexpression of ferroptosis-related gene EMC2 correlates with poor prognosis and tumor immune infiltration in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:777037. doi:10.3389/fonc.2021.777037.
- [64] Cao F, Hao W, Liang W, et al. miR-339-5p inhibits ferroptosis by promoting autophagic degradation of FTH1 through targeting ATG7 in liver cancer cells[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2024, 18:11795549241244783. doi:10.1177/11795549241244783.
- [65] Chen J, Ding C, Chen Y, et al. ACSL4 promotes hepatocellular carcinoma progression via c-Myc stability mediated by ERK/FBW7/c-Myc axis[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(4):42. doi: 10.1038/s41389-020-0226-z.
- [66] Xia P, Wen GM, Zheng XH, et al. Differences of ferroptosis-related genes between White and Asian patients with liver cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(8):3659–3667.
- [67] Lv Y, Feng QY, Zhang ZY, et al. Low ferroptosis score predicts chemotherapy responsiveness and immune-activation in colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2): 2033–2045. doi: 10.1002/cam4.4956.
- [68] Liu Y, Zhang Y, Du D, et al. PCDH17 is regulated by methylation of DNMT3B and affects the malignant biological behavior of HCC through EMT[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 418(1):113245. doi:10.1016/j.yexcr.2022.113245.
- [69] Xu X, Lu D, Zhuang R, et al. The phospholipase A2 activity of peroxiredoxin 6 promotes cancer cell death induced by tumor necrosis factor alpha in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(9):1299–1308. doi:10.1002/mc.22371.
- [70] Fan X, Liu J, Xie S, et al. HSA-templated synergistic platform boosts radiotherapy via enhanced radiosensitization and ferroptosis induction[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 83:101293. doi: 10.1016/j.drug.2025.101293.
- [71] Shen G, Liu J, Wang Y, et al. Ferroptosis in cancer and inflammatory diseases: mechanisms and therapeutic implications[J]. *MedComm*, 2025, 6(9): e70349. doi: 10.1002/mco2.70349.
- [72] He R, Liu Y, Fu W, et al. Mechanisms and cross-talk of regulated cell death and their epigenetic modifications in tumor progression[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):267. doi:10.1186/s12943-024-02172-y.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:温陆宇,甘雪梅,曹洋,等.铁死亡在肝癌发生发展与治疗中的作用:机制、靶向策略及转化前景[J].中国普通外科杂志,2026,35(1):169–179. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250317

Cite this article as: Wen LY, Gan XM, Cao Y, et al. The role of ferroptosis in the initiation, progression, and treatment of liver cancer: mechanisms, targeted strategies, and translational perspectives[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(1): 169–179. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250317