

# 铁死亡在头颈部肿瘤中的机制及临床进展



李彬<sup>1</sup>, 徐芳<sup>1</sup>, 马瑞霞<sup>2</sup>, 刘朋<sup>1,2</sup>

1. 资阳市中医医院耳鼻咽喉头颈外科 (四川资阳 641399)
2. 宁夏医科大学第二临床医学院/银川市第一人民医院 (银川 750004)

**【摘要】**铁死亡作为一种由铁依赖性脂质过氧化引起的细胞死亡方式,通过调节铁代谢、脂质过氧化和抗氧化防御系统,可有效诱导肿瘤细胞死亡并抑制肿瘤增殖与转移。研究表明,头颈部肿瘤(HNC)细胞可通过上调SLC7A11表达逃避铁死亡。基于此,研究者开发出多种铁死亡诱导剂,并探索其在HNC治疗中的应用潜力,发现其与化疗药物或免疫检查点抑制剂联用可显著增强抗肿瘤效果。然而,铁死亡在不同HNC亚型中的特异性调控机制及临床应用仍需进一步研究。本文综述铁死亡在HNC中的分子机制、调控网络及临床应用的最新研究进展,以期为未来研究提供参考,推动其临床转化。

**【关键词】**铁死亡;头颈部肿瘤;分子机制;临床应用;治疗策略

**【中图分类号】**R739.6 **【文献标识码】**A

## The mechanism and clinical application of ferroptosis in head and neck cancer

LI Bin<sup>1</sup>, XU Fang<sup>1</sup>, MA Ruixia<sup>2</sup>, LIU Peng<sup>1,2</sup>

1. Ear, Nose, Throat, Head and Neck Surgery Department, Ziyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Ziyang 641399, Sichuan Province, China

2. Second Clinical School, Ningxia Medical University/The First People's Hospital of Yinchuan, Yinchuan 750004, China

Corresponding author: LIU Peng, Email: liupengxx1213@163.com

**【Abstract】**Ferroptosis is an iron-dependent form of regulated cell death driven by lipid peroxidation. By modulating iron metabolism, lipid peroxidation, and antioxidant defense systems, ferroptosis can effectively induce tumor cell death and suppress tumor proliferation and metastasis. Emerging research indicates that head and neck cancer (HNC) cells can evade ferroptosis by upregulating the expression of SLC7A11. Consequently, researchers have developed various ferroptosis inducers and explored their therapeutic potential in HNC. Notably, combining these inducers with chemotherapeutic agents or immune checkpoint inhibitors has been shown to significantly enhance antitumor efficacy. However, the specific regulatory mechanisms of ferroptosis across different HNC subtypes and their clinical applications require further investigation. This article reviews recent advances in the molecular mechanisms, regulatory networks, and clinical applications of ferroptosis in HNC, to provide insights for future research and accelerate its clinical translation.

**【Keywords】**Ferroptosis; Head and neck cancer; Molecular mechanisms; Clinical applications; Therapeutic strategies

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504059

基金项目: 银川市科技计划项目(2024SFZD003); 宁夏回族自治区重点研发项目(2023BEG02019); 国家自然科学基金面上项目(81860185)  
通信作者: 刘朋, 博士, 主治医师, Email: liupengxx1213@163.com

头颈部肿瘤 (head and neck cancer, HNC) 是全球第七大常见恶性肿瘤, 其发病率与死亡率逐年上升, HNC 患者 5 年生存率仅为 40%~60%<sup>[1]</sup>。手术、放化疗等传统疗法在早期治疗中取得一定成效, 但局部复发、转移及耐药性等问题仍是临床治疗的瓶颈<sup>[2]</sup>。免疫检查点抑制剂 (如抗 PD-1 抗体) 可改善部分 HNC 患者的生存预后, 但总体响应率不足 20%, 且肿瘤微环境的免疫抑制特性严重限制其疗效<sup>[3]</sup>。在此背景下, 靶向铁死亡等新型细胞死亡模式, 可能成为突破 HNC 治疗困境的重要研究方向。

铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的细胞死亡方式, 其分子机制与肿瘤治疗潜力迅速成为研究焦点<sup>[4]</sup>。与凋亡不同, 铁死亡核心特征在于谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性丧失导致的脂质过氧化物堆积, 该过程受铁代谢、抗氧化系统及脂质合成通路的精密调控<sup>[5]</sup>。铁死亡在代谢活跃的肿瘤细胞中更易被诱导, 这一特性为靶向 HNC 代谢异质性提供了新策略<sup>[6]</sup>。研究显示, HNC 细胞常表现出铁摄取蛋白的高表达和铁储存蛋白的下调, 导致细胞内游离铁 ( $Fe^{2+}$ ) 水平升高, 进而通过芬顿反应加剧脂质过氧化<sup>[7]</sup>。此外, 肿瘤微环境中的缺氧条件可通过激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 信号通路抑制 GPX4 表达, 增强 HNC 细胞对铁死亡的敏感性<sup>[8]</sup>。CD8<sup>+</sup> T 细胞可通过分泌干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 抑制肿瘤细胞的胱氨酸摄取, 进而协同铁死亡诱导剂增强抗肿瘤免疫应答,

上述研究为联合免疫治疗提供了新思路<sup>[9]</sup>。然而, 铁死亡与 HNC 免疫微环境的交互作用尚未完全明确。本文系统综述铁死亡在 HNC 中的调控机制及其临床应用前景, 旨在为开发基于铁死亡的新型联合疗法提供理论依据, 并探讨其向精准医学转化的潜在路径。

## 1 铁死亡的分子机制

铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的细胞死亡方式, 其核心机制涉及铁代谢失衡、脂质过氧化累积及抗氧化系统失衡, 见图 1。铁超载是铁死亡的关键触发因素, 肿瘤细胞通过高表达转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TFR) 增加铁摄取, 同时抑制铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 和储存蛋白, 导致  $Fe^{2+}$  蓄积<sup>[10]</sup>。 $Fe^{2+}$  通过芬顿反应催化脂质过氧化物生成, 破坏细胞膜完整性<sup>[11]</sup>。脂质过氧化过程依赖于长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 将多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFAs) 整合到膜磷脂中, 形成脂氧合酶的氧化底物<sup>[12]</sup>。在抗氧化系统方面, 谷胱甘肽 (glutathione, GSH)-GPX4 轴通过 System Xc<sup>-</sup> (SLC7A11/SLC3A2) 介导的胱氨酸摄取维持氧化还原稳态, 而 GPX4 失活或 SLC7A11 抑制将导致 GSH 耗竭和脂质过氧化物堆积<sup>[13-14]</sup>。此外, 铁死亡抑制蛋白 1 通过辅酶 Q10 非依赖途径补偿 GPX4 功能缺失, 形成多重防御网络<sup>[15]</sup>。

铁死亡的调控网络涉及关键分子与微环境的动态交互。核因子 E2 相关因子-2 (nuclear

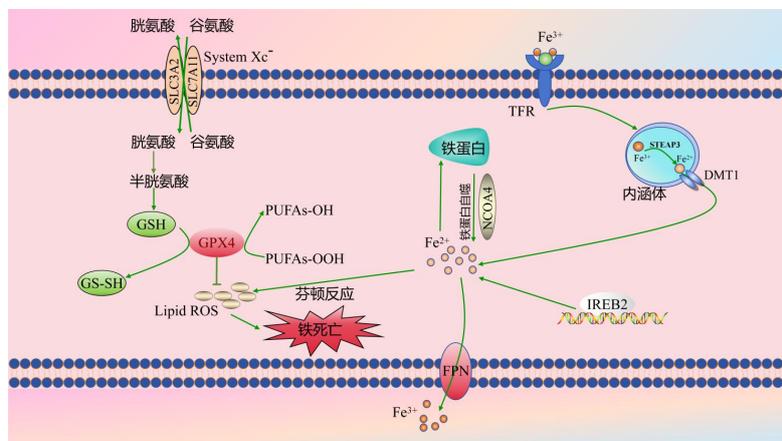


图1 铁死亡机制

Figure 1. Mechanism of ferroptosis

注: 图片由PowerPoint软件绘制; GSH.谷胱甘肽; GS-SG.氧化型谷胱甘肽; GPX4.谷胱甘肽过氧化物酶4; ROS.活性氧; PUFA.多不饱和脂肪酸; NCOA4.核受体共激活因子4; IREB2/IRP2.铁反应元件结合蛋白2; TFR.转铁蛋白受体; FPN.铁转运蛋白; DMT1.二价金属转运蛋白1; STEAP3.前列腺六跨膜上皮抗原3。

factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通过激活 SLC7A11 和铁蛋白重链 (FTH1) 增强抗氧化能力, 但其过度活化可能促进 HNC 耐药<sup>[8]</sup>。野生型 p53 抑制 SLC7A11 并激活促氧化酶 SAT1, 突变型 p53 则通过上调脂氧合酶拮抗铁死亡<sup>[16]</sup>。缺氧微环境通过 HIF-1 $\alpha$  抑制 GPX4 并上调 TFR, 加剧铁蓄积与脂质过氧化<sup>[17]</sup>。免疫微环境中, CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  可下调 SLC7A11<sup>[9]</sup>。而表观遗传机制如 miR-27a-3p 靶向抑制 SLC7A11, 或 DNA 甲基化抑制剂激活 ACSL4, 可进一步调控铁死亡敏感性<sup>[18-19]</sup>。多层次的分子互作机制为靶向铁死亡的治疗提供了新方向, 但也需解决毒性控制、耐药演化及生物标志物筛选等挑战。

## 2 铁死亡在HNC中的作用

### 2.1 铁代谢失衡与铁死亡启动

铁代谢异常是铁死亡的核心特征之一。在 HNC 中, 肿瘤细胞通过上调 TFR 增加铁摄取, 同时下调 FPN 和铁储存蛋白 (铁蛋白轻链), 导致细胞内 Fe<sup>2+</sup> 过量积累<sup>[20]</sup>。Fe<sup>2+</sup> 通过芬顿反应催化脂质过氧化物生成, 直接引发细胞膜损伤<sup>[21]</sup>。此外, 铁调素在 HNC 微环境中高表达, 通过抑制 FPN 功能进一步加剧细胞内铁蓄积<sup>[22]</sup>。研究发现, 铁代谢相关基因异常表达与 HNC 的恶性进展密切相关。其中, HNC 患者中 TFR 高表达与肿瘤转移和不良预后显著相关<sup>[20]</sup>, 而铁蛋白重链缺失可通过激活 NF- $\kappa$ B 通路促进炎症反应, 协同铁死亡加速肿瘤细胞死亡<sup>[23]</sup>。

### 2.2 脂质代谢与脂质过氧化信号通路

脂质过氧化是铁死亡的标志性事件, 其发生依赖于 PUFAs 的合成与氧化。在 HNC 中, ACSL4 通过催化 PUFAs 与辅酶 A 结合, 生成脂酰辅酶 A, 进而整合到细胞膜磷脂中, 形成脂质过氧化的底物<sup>[24]</sup>。脂氧合酶家族进一步氧化 PUFAs, 生成脂质过氧化物, 导致细胞膜完整性遭到破坏<sup>[25]</sup>。值得注意的是, HNC 细胞脂质代谢重编程可显著影响铁死亡敏感性。Li 等<sup>[26]</sup>发现肿瘤细胞可以通过激活固醇调节元件结合蛋白, 从而上调脂肪酸合成酶, 最终促进脂质合成并增强对铁死亡的抵抗。相反, 抑制 ACSL4 可显著降低脂质过氧化水平, 从而保护 HNC 细胞免于铁死亡<sup>[27]</sup>。

### 2.3 抗氧化防御系统失活

GSH-GPX4 轴是抵抗铁死亡的关键抗氧化系

统, GPX4 通过将脂质过氧化物还原为无毒脂醇维持氧化还原稳态。在 HNC 中, 胱氨酸 / 谷氨酸逆向转运体负责将胞外胱氨酸转运至胞内并转化为半胱氨酸, 进而合成 GSH<sup>[28]</sup>。SLC7A11 表达下调或 GPX4 失活可直接导致 GSH 耗竭, 引发铁死亡<sup>[29]</sup>。Yang 等<sup>[30]</sup>研究表明, HNC 细胞可通过多种机制逃逸 GPX4 依赖的铁死亡, 其中, Nrf2 通路激活可上调 SLC7A11 和 FTH1 表达, 增强抗氧化能力。而 p53 突变体 R175H 通过抑制 SLC7A11 转录, 增加铁死亡敏感性<sup>[31]</sup>。此外, 铁死亡抑制蛋白 1 通过辅酶 Q10 依赖的抗氧化途径补偿 GPX4 功能缺失, 可能成为 HNC 耐药的新机制<sup>[32]</sup>。

## 2.4 关键调控因子的双重作用

### 2.4.1 Nrf2通路

Nrf2 是氧化应激反应的核心转录因子。在 HNC 中, *KEAP1* 基因突变或 Nrf2 组成性激活可促进 *SLC7A11*、*FTH1* 等抗氧化基因的表达, 抑制铁死亡并增强化疗耐药<sup>[33]</sup>。然而, Nrf2 过度激活也可能通过抑制铁死亡削弱放疗效果, 提示其作用具有环境依赖性<sup>[34]</sup>。

### 2.4.2 p53蛋白

野生型 p53 通过抑制 SLC7A11 表达和激活 SAT1 促进脂质过氧化从而促进铁死亡, 而突变型 p53 R273H 则通过激活 MAPK 通路和上调脂氧合酶增强铁死亡抵抗<sup>[35]</sup>。该双重调控机制为 HNC 的分子分型治疗提供了理论依据。

### 2.4.3 Hippo-YAP通路

YAP 蛋白在肿瘤中常异常激活, 其通过上调 ACSL4 和 TFR 促进铁死亡, 而 Hippo 通路核心激酶 LATS1 的失活可抑制 YAP 活性, 进而保护肿瘤细胞<sup>[36]</sup>。该机制提示, Hippo-YAP 通路在铁死亡调控中具有关键作用, 为进一步研究 HNC 的治疗提供了理论基础。

## 2.5 肿瘤微环境与铁死亡的交互作用

HNC 缺氧微环境通过激活 HIF-1 $\alpha$  抑制 GPX4 表达, 同时上调 TFR 促进铁摄取, 以增强铁死亡敏感性<sup>[37]</sup>。此外, 肿瘤相关巨噬细胞通过分泌白细胞介素 6 激活 STAT3 通路, 抑制 SLC7A11 表达并协同铁死亡诱导剂杀伤肿瘤细胞<sup>[38]</sup>。同时, CD8<sup>+</sup> T 细胞通过分泌 IFN- $\gamma$  抑制肿瘤细胞胱氨酸摄取, 导致 GSH 耗竭并放大铁死亡效应<sup>[9]</sup>。

## 2.6 表观遗传调控机制

表观遗传修饰在铁死亡调控中发挥重要作

用。研究表明,在肿瘤细胞中 miR-27a-3p 可以通过靶向 SLC7A11 抑制胱氨酸摄取,从而促进铁死亡<sup>[18]</sup>。而 DNA 甲基转移酶抑制剂可通过去甲基化激活促铁死亡基因 *ACSL4*, 增强 HNC 细胞对铁死亡的敏感性<sup>[39]</sup>。

## 2.7 铁死亡在HNC不同亚型中的作用

HNC 各亚型在病因与微环境上存在差异,口腔癌、喉癌、鼻咽癌和甲状腺癌虽同属 HNC,但在铁死亡易感性及调控通路上呈现亚型特异性。HPV 阴性的 TP53 突变型口腔鳞状细胞癌激活 NRF2-KEAP1 轴,上调 SLC7A11、FTH1 及 HO-1 表达,形成强抗氧化屏障,从而对 GPX4 抑制剂产生耐药性<sup>[40-41]</sup>;相反,HPV 阳性口腔鳞状细胞癌保留了野生型 TP53,且具有独特的免疫微环境,因此对铁死亡诱导剂与 PD-1 抗体的联合治疗更为敏感<sup>[42]</sup>。而且口腔鳞癌微环境中,具核梭杆菌、卟啉单胞菌等致病菌通过溶血素捕获唾液铁源,造成局部铁过载,并分泌脂多糖和丁酸抑制 GPX4/SLC7A11,直接接触上皮细胞铁死亡<sup>[43-44]</sup>。菌群-铁代谢-炎症轴在口腔鳞癌中调控铁死亡阈值与免疫微环境,提示未来干预需同时靶向菌株及宿主信号通路。Wu 等<sup>[45]</sup>研究发现,SLC3A2 通过 mTOR 通路在喉癌中负调控铁死亡。而 RBM15 通过上调 GPX4 和 KCNQ10T1、下调 FER1L4,抑制喉癌铁死亡并逆转顺铂耐药,进而抑制体内肿瘤生长<sup>[46]</sup>。机制层面,SLC7A11 促进半胱氨酸转运和 GSH 合成,而 GPX4 利用 GSH 减轻放疗诱导的细胞内脂质过氧化,保护细胞免受氧化损伤并抑制铁死亡,最终导致鼻咽癌细胞对放疗产生抗药性<sup>[47]</sup>。EB 病毒感染通过激活 p62-KEAP1-NRF2 信号通路并上调 SLC7A11 和 GPX4 的表达,降低了 NPC 细胞对铁死亡的敏感性,使用特异性抑制剂敲除内源性 GPX4 或阻断 GPX4 可增强 EB 病毒感染的鼻咽癌细胞化疗敏感性<sup>[48]</sup>。铁死亡与甲状腺癌的研究日益增多,其中 ALKBH5 可能通过 m<sup>6</sup>A 去甲基化抑制 TIAM1-Nrf2/HO-1 轴,诱导铁死亡并显著抑制甲状腺癌增殖,表明 ALKBH5 可能是治疗和诊断甲状腺癌症的潜在靶分子<sup>[49]</sup>。Liu 等<sup>[50]</sup>通过分析甲状腺癌病理特征,阐明铁死亡在其中的关键调控作用,总结了铁死亡诱导剂抑癌证据、临床前景及潜在障碍,为甲状腺癌提供新的治疗靶点和策略。

靶向铁死亡的治疗策略在临床前模型中展现

出潜力,但其转化应用仍需解决生物标志物筛选、毒性控制及耐药机制等挑战。

## 3 铁死亡在HNC中的临床应用

### 3.1 铁死亡诱导剂与放疗协同增效

传统放疗易受肿瘤细胞抗氧化系统抵抗,而铁死亡诱导剂可通过削弱这一防御机制增强疗效。研究表明,GPX4 抑制剂 RSL3 与顺铂联用可显著提高 HNC 细胞对化疗的敏感性,其机制涉及 GSH 耗竭和脂质过氧化累积<sup>[8]</sup>。而放疗通过诱导活性氧生成抑制 GPX4 活性,联合铁死亡诱导剂 Erastin 可协同杀伤放疗抵抗性肿瘤细胞,临床前模型显示肿瘤体积缩小达 70%<sup>[51]</sup>。一项双盲随机对照试验显示,铁螯合剂去铁胺 AVA (超氧化物歧化酶模拟剂)显著降低高剂量顺铂-放疗的 HNC 患者肾小球滤过率,提示其可减轻顺铂相关慢性肾病<sup>[52]</sup>。放疗导致 HNC 细胞 SLC1A5 上调及谷氨酰胺干扰素调节因子 1 依赖性增强,靶向阻断谷氨酰胺可通过“IRF1-TFR”轴破坏铁稳态,诱导免疫原性铁死亡并增敏放疗,进一步联合 CD47 阻断剂,可重塑肿瘤微环境,协同增强放疗疗效<sup>[53]</sup>。但铁死亡诱导剂通过下调 GPX4,驱动腺泡细胞脂质过氧化及铁死亡,导致唾液腺铁沉积并诱发口干症,局部滴注 Ferrostatin-1 恢复 GPX4 活性,可使鼠唾液分泌恢复 60%<sup>[54]</sup>。同时,褪黑素可通过 NRF2/HO-1/GPX4 通路抑制唾液腺上皮铁死亡并阻断 NF-κB 炎症<sup>[55]</sup>。

### 3.2 铁死亡与免疫治疗协同机制

铁死亡通过释放损伤相关分子模式激活抗肿瘤免疫应答模式,与免疫检查点或靶点抑制剂具有协同效应。铁死亡诱导的肿瘤抗原释放可通过树突状细胞增强 T 细胞浸润,为联合疫苗治疗提供理论依据<sup>[56]</sup>。Zhai 等<sup>[57]</sup>发现 CAV1、FTH1 和 SLC3A2 可能是预防铁死亡亚型 FS2 型患者 HNC 的潜在靶点,并揭示铁死亡相关 mRNA 疫苗对 HNC 的潜力。

### 3.3 靶向铁死亡代谢节点的精准治疗

针对肿瘤特异性代谢特征设计的靶向策略已取得进展。针对 Nrf2 过度激活的耐药性肿瘤,Nrf2 抑制剂 HERC2 与铁死亡诱导剂联用可显著抑制肿瘤生长<sup>[58]</sup>。基于 CRISPR 筛选发现的铁死亡敏感基因 *DHCR7* 可作为生物标志物,指导个体化治疗<sup>[59]</sup>。抑制泛素结合酶 E2T 可阻断 NF-κB 信号通路,诱导 HNC 细胞发生铁死亡,阐明了

其作为生物标志物和治疗靶点的潜力<sup>[60]</sup>。上述研究为靶向铁死亡代谢治疗方向提供了基础。

## 4 结语

铁死亡为 HNC 治疗开辟了新方向, 通过联合放化疗、免疫检查点抑制剂或靶向药物, 铁死亡可显著增强肿瘤杀伤效果并降低耐药性。但当前研究多基于细胞系与外源刺激模型, 缺乏体内验证, 且铁过载风险可能引发氧化应激失控及肝肾损伤。未来需通过基因编辑动物模型、类器官共培养体系及多组学分析, 系统评估干预策略的疗效-毒性平衡, 不断探索铁死亡与代谢重编程、表观遗传调控的协同机制, 为构建 HNC 综合治疗体系提供新策略。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 文献查阅: 李彬、徐芳; 论文撰写: 李彬; 文章修改:

马瑞霞、刘朋; 文章审阅和经费支持: 刘朋

数据获取: 不适用

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

## 参考文献

- Hashim D, Genden E, Posner M, et al. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 744–756.
- Li Q, Tie Y, Alu A, et al. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 31.
- Novoplansky O, Jagadeeshan S, Prasad M, et al. Dual inhibition of HERs and PD-1 counteract resistance in KRASG12C-mutant head and neck cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 308.
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282.
- Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054–2081.
- Lei G, Zhuang L, Gan B. The roles of ferroptosis in cancer: tumor suppression, tumor microenvironment, and therapeutic interventions[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 513–534.
- Shin D, Lee J, You JH, et al. Dihydrolipoamide dehydrogenase regulates cystine deprivation-induced ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101418.
- Shin D, Kim EH, Lee J, et al. Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 454–462.
- Liao P, Wang W, Wang W, et al. CD8<sup>+</sup> T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 365–378. e6.
- Wu J, Minikes AM, Gao M, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling[J]. *Nature*, 2019, 572(7770): 402–406.
- Henning Y, Blind US, Larafa S, et al. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 662.
- Wang Y, Hu M, Cao J, et al. ACSL4 and polyunsaturated lipids support metastatic extravasation and colonization[J]. *Cell*, 2025, 188(2): 412–429. e27.
- Wei Z, Hao C, Huangfu J, et al. Aging lens epithelium is susceptible to ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 167: 94–108.
- Li Y, Qian L, Yang Z, et al. Photothermal and ferroptosis synergistic therapy for liver cancer using iron-doped polydopamine nanozymes[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 239: 113911.
- Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693–698.
- Chu B, Kon N, Chen D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579–591.
- Yang Y, Tang H, Zheng J, et al. The PER1/HIF-1 $\alpha$  negative feedback loop promotes ferroptosis and inhibits tumor progression in oral squamous cell carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2022, 18: 101360.
- Lu X, Kang N, Ling X, et al. MiR-27a-3p promotes non-small cell lung cancer through SLC7A11-mediated-ferroptosis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 759346.
- Tuo QZ, Liu Y, Xiang Z, et al. Thrombin induces ACSL4-dependent ferroptosis during cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 59.
- Lee J, Roh JL. Promotion of ferroptosis in head and neck cancer with divalent metal transporter 1 inhibition or salinomycin[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(3): 1090–1098.
- Fan R, Deng A, Lin R, et al. A platinum(IV)-artesanate complex triggers ferroptosis by boosting cytoplasmic and mitochondrial lipid peroxidation to enhance tumor immunotherapy[J]. *MedComm* (2020), 2024, 5(6): e570.
- Belvin BR, Lewis JP. Ferroportin depletes iron needed for cell cycle progression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1025434.
- Wu S, Zhou Y, Liang J, et al. Upregulation of NF- $\kappa$ B by USP24 aggravates ferroptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 210: 352–366.
- Allevato MM, Trinh S, Koshizuka K, et al. A genome-wide CRISPR screen reveals that antagonism of glutamine metabolism sensitizes head and neck squamous cell carcinoma to ferroptotic cell death[J]. *Cancer Lett*, 2024, 598: 217089.
- Schroeder CP, Yang P, Newman RA, et al. Eicosanoid metabolism in squamous cell carcinoma cell lines derived from primary and metastatic head and neck cancer and its modulation by celecoxib[J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3(9): 847–852.
- Li B, Cheng B, Huang H, et al. Darolutamide-mediated phospholipid remodeling induces ferroptosis through the SREBP1-FASN axis in prostate cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(12): 4635–4653.
- Xu X, Mao Y, Feng Z, et al. SENP1 inhibits ferroptosis and promotes head and neck squamous cell carcinoma by regulating ACSL4 protein stability via SUMO1[J]. *Oncol Rep*, 2024, 51(2): 34.
- Yang J, Gu Z. Ferroptosis in head and neck squamous cell carcinoma: from pathogenesis to treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1283465.
- Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via SLC7A11-mediated ferroptosis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 486–501.
- Yang XC, Jin YJ, Ning R, et al. Electroacupuncture attenuates

- ferroptosis by promoting Nrf2 nuclear translocation and activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway in ischemic stroke[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 4.
- 31 Su Z, Kon N, Yi J, et al. Specific regulation of BACH1 by the hotspot mutant p53 R175H reveals a distinct gain-of-function mechanism[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(4): 564–581.
- 32 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.
- 33 Xu T, Yang Y, Chen Z, et al. TNFAIP2 confers cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma via KEAP1/NRF2 signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 190.
- 34 Zhang L, Xu Y, Cheng Z, et al. The EGR1/miR-139/NRF2 axis orchestrates radiosensitivity of non-small-cell lung cancer via ferroptosis[J]. *Cancer Lett*, 2024, 595: 217000.
- 35 Liu L, Wen T, Xiao Y, et al. Sea buckthorn extract mitigates chronic obstructive pulmonary disease by suppression of ferroptosis via scavenging ROS and blocking p53/MAPK pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 336: 118726.
- 36 Xiang J, Jiang M, Du X. The role of Hippo pathway in ferroptosis[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1107505.
- 37 Yang YF, Chang YC, Tsai KW, et al. UBE2C triggers HIF-1 $\alpha$ -glycolytic flux in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13): 3716–3725.
- 38 Ouyang S, Li H, Lou L, et al. Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102317.
- 39 Chen LH, Hsu WL, Tseng YJ, et al. Involvement of DNMT 3B promotes epithelial-mesenchymal transition and gene expression profile of invasive head and neck squamous cell carcinomas cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 595.
- 40 Mohanty S, Mohapatra P, Shriwas O, et al. CRISPR-based kinome-screening revealed MINK1 as a druggable player to rewire 5FU-resistance in OSCC through AKT/MDM2/p53 axis[J]. *Oncogene*, 2022, 41(45): 4929–4940.
- 41 Liu H, Xu X, Wu R, et al. Antioral squamous cell carcinoma effects of carvacrol via inhibiting inflammation, proliferation, and migration related to Nrf2/Keap1 pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6616547.
- 42 Foy JP, Bertolus C, Michallet MC, et al. The immune microenvironment of HPV-negative oral squamous cell carcinoma from never-smokers and never-drinkers patients suggests higher clinical benefit of IDO1 and PD1/PD-L1 blockade[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1934–1941.
- 43 Zhi Y, Wang Q, Zi M, et al. Spatial transcriptomic and metabolomic landscapes of oral submucous fibrosis-derived oral squamous cell carcinoma and its tumor microenvironment[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(12): e2306515.
- 44 Zheng Q, Xing J, Li X, et al. PRDM16 suppresses ferroptosis to protect against sepsis-associated acute kidney injury by targeting the NRF2/GPX4 axis[J]. *Redox Biol*, 2024, 78: 103417.
- 45 Wu F, Xiong G, Chen Z, et al. SLC3A2 inhibits ferroptosis in laryngeal carcinoma via mTOR pathway[J]. *Hereditas*, 2022, 159(1): 6.
- 46 Liang Y, Zhong H, Zhao Y, et al. Epigenetic mechanism of RBM15 in affecting cisplatin resistance in laryngeal carcinoma cells by regulating ferroptosis[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 57.
- 47 Wang D, Tang L, Chen M, et al. Nanocarriers targeting circular RNA ADARB1 boost radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma through synergically promoting ferroptosis[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(45): 31055–31075.
- 48 Yuan L, Li S, Chen Q, et al. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1513–1527.
- 49 Li W, Huang G, Wei J, et al. ALKBH5 inhibits thyroid cancer progression by promoting ferroptosis through TIAM1-Nrf2/HO-1 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(4): 729–741.
- 50 Liu X, Wang L, Xi X, et al. Targeting ferroptosis: a novel insight into thyroid cancer therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1527693.
- 51 Li J, Liu J, Xu Y, et al. Tumor heterogeneity in autophagy-dependent ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3361–3374.
- 52 Mapuskar KA, Vasquez Martinez G, Pulliam CF, et al. Avasopasem manganese (GC4419) protects against cisplatin-induced chronic kidney disease: an exploratory analysis of renal metrics from a randomized phase 2b clinical trial in head and neck cancer patients[J]. *Redox Biol*, 2023, 60: 102599.
- 53 Song A, Wu L, Zhang BX, et al. Glutamine inhibition combined with CD47 blockade enhances radiotherapy-induced ferroptosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2024, 588: 216727.
- 54 Zhou J, Pathak JL, Wu L, et al. Downregulated GPX4 in salivary gland epithelial cells contributes to salivary secretion dysfunction in Sjogren's syndrome via lipid ROS/pSTAT4/AQP5 axis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 218: 1–15.
- 55 Weng X, Wang S, Wang Q, et al. Melatonin inhibits salivary gland epithelial cell ferroptosis via the NRF2/HO-1/GPX4 signaling pathway in primary Sjogren's syndrome[J]. *Inflamm Res*, 2025, 74(1): 84.
- 56 Mu M, Chen B, Li H, et al. Augmented the sensitivity of photothermal-ferroptosis therapy in triple-negative breast cancer through mitochondria-targeted nanoreactor[J]. *J Control Release*, 2024, 375: 733–744.
- 57 Zhai Q, Wang Z, Tang H, et al. Identification of ferroptosis-associated tumor antigens as the potential targets to prevent head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(6): 101212.
- 58 Anandhan A, Dodson M, Shakya A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5): eade9585.
- 59 Li Y, Ran Q, Duan Q, et al. 7-Dehydrocholesterol dictates ferroptosis sensitivity[J]. *Nature*, 2024, 626(7998): 411–418.
- 60 Cai F, Xu H, Song S, et al. Knockdown of ubiquitin-conjugating enzyme E2 T abolishes the progression of head and neck squamous cell carcinoma by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling and inducing ferroptosis[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2024, 25(7): 577–585.

收稿日期: 2025年04月08日 修回日期: 2025年07月31日  
 本文编辑: 杨室淤 曹越

引用本文: 李彬, 徐芳, 马瑞霞, 等. 铁死亡在头颈部肿瘤中的机制及临床进展[J]. 医学新知, 2026, 36(2): 211–216. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504059.

Li B, Xu F, Ma RX, et al. The mechanism and clinical application of ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(2): 211–216. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504059.