

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.03.007

文章编号: 1005-8982 (2025) 03-0038-07

综述

急性髓系白血病中的铁死亡机制:潜在治疗靶点及新观点*

阳馨仪¹, 余灵艳², 边文霞², 张隽瑜³, 杜璟²

[1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院) 检验中心, 浙江 杭州 310014; 3. 丽水市中心医院 血液科, 浙江 丽水 323000]

摘要: 急性髓系白血病(AML)是一种血液系统恶性肿瘤,发病机制复杂,涉及多种基因和信号通路的异常。近年来,铁死亡作为一种新的细胞死亡方式,逐渐成为研究热点。该文综述铁死亡在AML中的研究进展,探讨铁死亡的机制、调控因素及与AML发生发展的关系,并讨论铁死亡作为治疗AML潜在靶点的可能性。研究表明,铁死亡在AML中发挥重要作用,通过调控铁代谢、氧化应激和细胞自噬等途径影响白血病细胞的生存和死亡。铁死亡的诱导可能成为治疗AML的新策略,为开发新的治疗手段提供理论支持。然而,目前对铁死亡在AML中的具体作用机制仍不完全清楚,需要深入探讨。同时,如何有效地诱导铁死亡而不引起正常细胞的损伤,也是未来研究中需要解决的关键问题。因此,对铁死亡的深入研究将有助于更好地理解AML的发病机制,并为开发新的治疗手段提供更多可能性。

关键词: 急性髓系白血病; 铁死亡; 脂质代谢; 活性氧; 铁代谢

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

Ferroptosis mechanisms in acute myeloid leukemia: potential therapeutic targets and novel perspective*

Yang Xin-yi¹, Yu Ling-yan², Bian Wen-xia², Zhang Jun-yu³, Du Jing²

[1. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Zhejiang Provincial People's Hospital (Hangzhou Medical College Affiliated People's Hospital) Laboratory Center, Hangzhou, Zhejiang 310014, China; 3. Department of Hematology, Lishui Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China]

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy with a complex pathogenesis involving the dysregulation of multiple genes and signaling pathways. In recent years, ferroptosis, as a novel form of regulated cell death, has become a research hotspot. This review summarizes the research progress on ferroptosis in AML, exploring the mechanisms, regulatory factors, and its role in the onset and progression of AML, while discussing the potential of ferroptosis as a therapeutic target for AML. Current studies indicate that ferroptosis plays a pivotal role in AML by modulating pathways such as iron metabolism, oxidative stress, and autophagy, thereby influencing the survival and death of leukemic cells. The induction of ferroptosis might represent a novel therapeutic strategy for AML, providing theoretical support for the development of new treatment approaches. However, the precise role of ferroptosis in AML remains unclear and requires further investigation. Additionally, how to

收稿日期: 2024-03-01

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82102938)

[通信作者] 杜璟, E-mail: dujing1@hmc.edu.cn; Tel: 13616718023

effectively induce ferroptosis without damaging normal cells is a critical challenge that must be addressed in future research. Therefore, in-depth studies on ferroptosis are expected to enhance the understanding of AML pathogenesis and offer new possibilities for therapeutic interventions.

Keywords: acute myeloid leukemia; ferroptosis; lipid metabolism; reactive oxygen species; iron metabolism

细胞是生命的基本组成部分,在多细胞生物中,细胞死亡与正常发育和内部环境的平衡密切相关。铁死亡是一种新型铁依赖性程序性细胞死亡,自被发现以来备受关注,与各种细胞代谢途径密切相关,包括氧化还原稳态、铁代谢、线粒体活性、氨基酸、脂质和葡萄糖代谢,以及多种信号通路^[1]。因此,具有治疗多种疾病的潜力。

白血病是一种常见的血液系统恶性肿瘤。其特征是未分化原始细胞的异常积累,进而干扰正常血细胞的生成。成人白血病中最常见的类型是急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML),这是一种髓系造血干/祖细胞恶性疾病。其特征是原始和幼稚髓性细胞在骨髓和外周血中异常增生,而这些细胞未能分化为功能性血细胞。患者常表现为贫血、出血、感染和发热、脏器浸润、代谢异常等症状。据研究报道,只有24%的AML患者在诊断后存活5年及以上^[2],并且AML的病死率随着年龄的增长而增加,65岁以上的患者的病死率超过90%^[3]。因此,一旦确诊,患者通常需要立即治疗,以延长生存期。

近年对AML的发病机制和靶向治疗方面取得了进展,但成功治疗AML仍然是一项艰巨的临床挑战。几十年来,AML治疗的主要方法一直是特异性细胞毒性化疗,采用阿糖胞苷加蒽环类药物的7+3方案,旨在通过两个不同但互补的机制来攻击白血病细胞,提高治疗的有效性,但同时也会影响正常细胞的生长。此外,目前还有研究表明治疗老年AML选择维奈克拉联合小剂量AA方效果良好^[4]。尽管这些治疗方案治愈部分年轻和老年AML患者,但仍有多达50%的患者在初始治疗中未能达到缓解,并继续发展为难治性AML^[5]。因此,降低AML的病死率和复发率对于改善患者的生活质量非常重要。

铁死亡作为一种新型的细胞死亡途径,对各种病理过程和癌症具有深远的影响,为癌症治疗供了新的方向。在白血病治疗中,相比传统疗法,铁死亡通常表现为对白血病细胞更为特异性的细

胞死亡方式,对正常细胞的影响较小,因此有望减少治疗的副作用^[6]。作为一种相对新颖的细胞死亡方式,铁死亡对这些白血病细胞的逃逸机制可能更为敏感,有望提高治疗的有效性。

本文综述影响AML中铁死亡发生的各种因素变化特征,并总结AML中铁死亡相关机制的研究进展以及靶向铁死亡在AML治疗中的应用。这种新的细胞死亡模式可以提高对肿瘤细胞死亡背后的复杂生物学过程的理解,并为未来个性化AML治疗的进展提供参考和启发。

AML是一种由骨髓中原始髓系细胞异常增殖引起的血液恶性肿瘤。相比正常细胞,AML细胞对铁的需求量较高,但铁过载可能引发细胞内的氧化应激反应,损害细胞结构和功能,最终导致细胞死亡^[7]。在AML细胞中,铁死亡作为一种重要的细胞死亡机制,展现出了显著的敏感性和特点。此外,铁还参与调节线粒体功能和脂质代谢通路,铁过载可能引发这些通路的异常,进而促进AML细胞的凋亡或坏死^[8]。深入研究AML细胞对铁死亡的反应机制有助于揭示其生物学特性,调节AML细胞内脂质代谢、氧化应激或铁代谢等方法可能成为治疗AML的新策略,为AML的治疗提供了新的方向和思路。

1 铁死亡中的脂质代谢与AML

在铁死亡过程中,关键步骤是过量脂质过氧化物的积累,导致细胞膜脂质损伤和通透性改变,最终导致细胞死亡,这一过程可以通过调控参与脂质过氧化的底物和酶来实现。癌细胞可通过改变脂质代谢,获取能量和必需成分,以实现其生长、存活、侵袭、转移,以及调节肿瘤微环境^[9]。

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)是一类含有多个不饱和双键的脂肪酸,是细胞膜的重要组成部分,可以调节膜的流动性与稳定性。此外,PUFA还参与调节脂质代谢途径,进而影响细胞内脂质的组成和含量,影响细胞的生存和代谢状态。酰基辅酶A合酶长链家族成员4

(Acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)是一种脂质代谢酶,可影响 PUFA 的性质及其合成。增强或抑制 ACSL4 表达,可在各种病理生理学状态下调控铁死亡^[10]。已有研究表明,ACSL4 介导的铁死亡可能会增强 AML 细胞的抗原性。这对于基于丙酸盐的全细胞疫苗在宿主中激发抗肿瘤免疫反应具有重要意义,有望延缓 AML 的进展并提高患者的生存率^[11]。

醛脱氢酶 3 家族成员 A2 (aldehyde dehydrogenase 3 family member A2, ALDH3A2)是醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)家族的成员,在先天免疫和抗氧化防御中发挥重要作用。研究表明,在 AML 中 ALDH3A2 的耗竭会改变细胞氧化还原状态,影响脂质代谢,并与 GPX4 抑制协同作用,最终导致铁依赖性铁死亡,同时保留正常的造血功能^[12]。因此有必要进一步研究 ALDH3A2 联合铁死亡诱导剂或常规化疗方案治疗 AML 的作用。

脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4)是脂肪酸结合蛋白家族中的一员,可以通过影响脂肪酸的合成和氧化影响铁死亡过程^[13]。有相关研究发现,在某些类型的 AML 细胞中, FABP4 的表达水平常常升高,并与肿瘤的恶性程度和预后有关。FABP4 可以通过调节脂质代谢酶的表达和活性,影响 AML 细胞的脂质代谢过程;此外, FABP4 可以促进巨噬细胞分泌炎症因子,这些炎症因子可以进一步促进肿瘤细胞的生长和转移^[14]。

白血细胞在缺氧或营养匮乏的肿瘤微环境中存活,这种环境促进了脂质代谢的特异性变化,包括过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)基因的转录激活。PPAR 是一个核转录因子超级家族, PPAR α 作为其中一种亚型,可以促进脂肪酸的氧化和分解代谢,进而调控铁死亡^[15]。在 AML 中, PPAR α 也扮演着重要角色,通过激活脂蛋白脂酶和脂肪酸氧化酶的表达,促进脂肪酸的分解和代谢,减少脂肪酸的积累,从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖。此外, PPAR α 可以促进 AML 细胞的分化和凋亡,抑制肿瘤的发展。以 PPAR α 为靶点的激动剂例如西格列他钠(Chiglitazar Sodium)可以抑制 AML 细胞的生长和增殖,并诱导细胞凋亡^[16]。

2 铁死亡中的活性氧与 AML

由于 PUFA 含量高,细胞膜或细胞器膜特别容易受到活性氧(reactive oxygen species, ROS)的破坏,这一过程称为“脂质过氧化”,脂质过氧化可以直接破坏磷脂或作为细胞死亡信号,导致程序性细胞死亡,其对组织稳态和细胞信号传导至关重要。ROS 的生成、脂质过氧化物的积累以及细胞内氧化应激的发生,都与铁死亡密切相关。研究表明,ROS 在 AML 的疾病发展中起着重要作用,影响着参与能量调节、自噬、抗氧化防御和应激反应的信号通路^[17]。已知在 AML 细胞中,ROS 水平升高且产生 ROS 的代谢途径失调,这代表着 ROS 的代谢是治疗 AML 的重要潜在靶点。

全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)作为一类常用化疗药,可诱导 AML 细胞发生铁死亡,还可通过核因子 E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2)激活 ROS-自噬-溶酶体通路促进 AML 细胞分化^[18]。此外, ATRA 与 PI3K/Akt 抑制剂的联合治疗显著诱导了 AML 细胞的凋亡,抑制了细胞的克隆,并抑制了 FMS 样酪氨酸激酶 3-内部串联复制 (FLT3-ITD)驱动的 CD34 造血干细胞/祖细胞的转化^[19]。值得注意的是, ATRA 还可以通过抑制 EBP50/NCF1 复合物促进 AML 细胞中 ROS 的积累^[20]。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)包括胞外信号相关激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERKs)、c-Jun NH2 末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinases, JNKs)和应激激活的 p38 激酶。参与着细胞的生理过程如增殖、分化、凋亡、自噬和 DNA 修复。在 AML 中, MAPK 通路的异常激活常见,可能由 RAS、FLT3、KIT 等基因的异常激活引起^[21]。这些基因的突变或异常激活可以促进异常细胞增殖和分化,促使 AML 的发生。FLT3/ITD 突变与 AML 的不良预后相关,辛伐他汀可通过多种机制清除这类 AML 细胞^[22]。此外,甘草查耳酮 A(Licochalcone A, LCA)和斑疹伤寒苷(Typhusin, TYP)都显示出对 AML 治疗的潜力, LCA 抑制 PI3K 和 MAPK 信号^[23], TYP 诱导 ROS 积累、自噬和铁死亡,促进细胞凋亡^[24]。这些结果凸显了 MAPK 信号通路在 AML 治疗中的重要性。

GPX4 是一种抗氧化酶,利用谷胱甘肽

(Glutathione, GSH)将脂质过氧化物转化为脂质醇,从而减少ROS的形成。抑制GPX4活性可引起细胞内ROS积累和细胞铁死亡^[25]。AML细胞通常表现出GPX4的高表达,这与患者的不良预后相关。另有研究发现,GPX4是Nrf2调控AML的关键靶基因之一,Nrf2通过调节GPX4,赋予AML细胞对铁死亡的抗性^[6],因此,靶向Nrf2和GPX4的联合疗法可能是一种治疗AML的潜在疗法。根据现有研究,RSL3可通过抑制GPX4来抑制AML细胞系的增殖^[26]。抑制Nrf2可通过铁死亡途径增强维奈托克诱导的AML细胞死亡^[27]。

铁死亡的ROS代谢中,GSH起着重要作用。胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, systemX_c⁻)由溶质载体家族成员7成员11(SLC7A11)和重链亚基溶质载体家族3成员2(SLC3A2)组成,细胞外胱氨酸通过systemX_c⁻转运进入细胞,作为合成抗氧化剂GSH的底物,而GSH是清除活性氧的关键成分^[28]。抑制半胱氨酸对GSH的合成会损害细胞的抗氧化能力,促进ROS的积累,导致铁死亡。柳氮磺吡啶已被发现可抑制systemX_c⁻并诱导AML中的铁死亡。进一步研究表明,SLC7A11/xCT-GSH-GPX4通路可能是柳氮磺吡啶诱导AML细胞铁死亡的关键机制^[29]。地西他滨是一种广泛使用的抗白血病药物,最近被发现可通过MAGEA6-AMPK-SLC7A11-GPX4信号通路诱导AML细胞发生铁死亡^[30]。

Erastin被认为是铁死亡的有效诱导剂,通过多种机制起作用。其抑制systemX_c⁻,减少细胞中半胱氨酸的摄取,影响GSH的合成;还可刺激伴侣介导的自噬并促进GPX4的降解,最终激活铁死亡途径^[31]。在AML细胞系中,Erastin可诱导剂量依赖性混合型细胞死亡,其中包括铁死亡^[29]。其还增强了AML细胞对化疗药物的敏感性,改善治疗效果^[32]。研究发现,高迁移率族蛋白(high mobility group box 1 protein, B1HMGB1)在Erastin诱导的铁死亡中起着关键作用,其通过调节RAS-JNK/p38通路参与铁死亡的调节,这可能成为白血病治疗的潜在药物靶点^[33]。

3 铁死亡中的铁代谢与AML

铁在人体新陈代谢中至关重要,参与氧气运

输、电子传递和DNA合成。铁水平升高,铁稳态被破坏时,常常诱发铁死亡。AML患者的血清铁蛋白水平常常升高,这是体内铁过量的指标,这种铁超负荷状态有助于AML免疫逃避,且与较差的疾病预后相关^[34]。因此,针对AML的铁超载,诱导铁死亡是一种有前景的治疗选择,需要进一步研究和探索。

蛋白质血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)是Nrf2的代表性靶基因,由基因血红素加氧酶(HMOX1)编码,在氧化还原调节中发挥作用。在细胞内,血红素(Hemin)被HO-1加工,导致Fe²⁺的释放,促使铁死亡。AML中,HO-1过度表达,保护细胞免受氧化应激,有助于化疗耐药和免疫逃逸^[35]。也有研究发现厚朴酚可以通过增加HMOX1的表达来诱导具有复杂核型的AML细胞的铁死亡^[36]。Z-女贞苷(Z-ligustroside, Z-LIG)是一种苯酞类化合物,可特异性触发AML细胞中的铁死亡。值得注意的是,Nrf2/HO-1通路在Z-LIG诱导的铁死亡中显示出双重影响。轻度活化抑制铁死亡,而过度活化促进铁死亡。此外,Z-LIG通过上调ACSL4水平并同时抑制GPX4的活性,显著增加了对铁死亡的敏感性^[37]。

“不稳定的铁池”(labile iron pool, LIP)是指细胞内代谢活跃的池,用于铁の利用、储存、输出和交换。通常,线粒体从LIP获取铁,用于合成血红素或铁硫簇。铁硫簇在调节铁代谢、保持线粒体功能、增加GSH水平以减少铁积累方面起着重要作用^[38]。在铁代谢中,铁蛋白通过与铁结合或释放铁来调节LIP的大小和细胞内的铁含量,常用于诊断和监测铁超负荷或缺铁性疾病。双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA),以其多种抗癌作用而闻名。在DU等^[39]的研究中,DHA证明了其作为选择性靶向AML细胞的治疗剂的潜力,DHA通过调控AMPK/mTOR/p70S6k信号通路,有效加速铁蛋白降解,增加不稳定的铁池,促进细胞ROS的积累,最终导致AML细胞铁死亡。

4 铁死亡的其他代谢途径与AML

p53基因是肿瘤发展中关键的致癌基因,调节细胞周期、衰老和凋亡。除了触发癌细胞凋亡外,p53还诱导细胞铁死亡^[40]。p53通过抑制SLC7A11

的转录,减少胱氨酸的摄取,导致细胞内 GSH 水平降低和细胞内 ROS 积累增加,从而使细胞更容易发生铁死亡。在 AML 患者中,已发现 p53 基因突变。新兴治疗药物埃普雷塔波普(Eprenetapopt, APR-246),通过增强 p53 突变体与特定 DNA 靶位点的结合,从而重新激活其转录活性,显示出抑制癌细胞生长的潜力。此外,APR-246 在实体癌研究中显示出独立于 p53 诱导细胞死亡的效果。BIRSEN 等^[41]研究发现,使用铁螯合药物、亲脂性抗氧化剂和脂质过氧化抑制剂可减少暴露于 APR-246 后 AML 细胞的早期细胞死亡,这种减少与脂质过氧化物的异常积累有关,为铁死亡参与这一过程提供了证据。这些发现进一步验证了铁死亡在 AML 中的作用,并强调了 APR-246 作为诱导细胞死亡的治疗剂的潜力。

CircKDM4C 是一种环状 RNA 分子,在 AML 中具有肿瘤抑制作用,并参与调节细胞增殖和转移。在 AML 细胞中,已发现 CircKDM4C 可增加 ACSL4 和环氧化酶-2(Cyclooxygenase-2, Cox-2)的表达,同时降低 GPX4 和铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)的水平。此外,CircKDM4C 可通过海绵化 has-let-7b-5p 上调 p53 以诱导 AML 中的铁死亡^[42]。总的来说,这些机制促进了 AML 细胞的铁死亡,表明 CircKDM4C 可能是 AML 的潜在治疗策略。

GPX 是一组酶,对于抵御氧化应激对生物体的破坏性影响至关重要。且与癌症的发展密切相关。在 AML 中,观察到患者的 GPX-1、GPX-3、GPX-4 和 GPX-7 表达水平升高。这些 GPX 的差异表达可影响细胞增殖、癌症进展、细胞凋亡和细胞周期信号传导,涉及到癌症相关激酶,如死亡相关蛋白激酶 1 (death-associated protein kinase 1, DAPK1)、miRNA (如 miR202 和 miR-181) 和转录因子,如血清反应因子 (serum response factor, SRF)^[43]。然而目前仍需进一步大规模临床验证,以确定这些 GPX 作为 AML 患者治疗靶点和预后指标的潜力。

AML 作为一种异质性疾病,其发病机制涉及多个基因的突变。其中丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal2 型 (serine peptidase inhibitor, Kazal type 2, SPINK2) 蛋白高表达是生存不良的独立生物标志物,也预示着治疗耐药性和复发风险的升高。在

AML 中,SPINK2 调节某些 p53 靶标和铁死亡相关基因的表达,例如 SLC7A11 和前列腺跨膜上皮抗原 3 (STEAP family member 3, STEAP3),并影响胱氨酸摄取、细胞内铁水平和对 Erastin 的敏感性^[44]。未来的研究可能进一步阐明 SPINK2 在 AML 治疗耐药性和复发风险方面的作用机制,为开发更有效的治疗策略提供重要线索。此外,异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 和异柠檬酸脱氢酶 2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 突变可导致异柠檬酸脱氢酶活性的改变,促进异常代谢途径的发展,并对细胞的分化和增殖产生影响。研究表明,HSPC 样细胞中的 IDH1/2 突变增强了恶性肿瘤特征,同时抑制了细胞的分化和成熟。同时携带 IDH1/2 突变的造血干细胞,祖细胞和红系谱系均表现出 GPX4 表达升高,这对 AML 的化疗耐药性方面至关重要^[45]。

5 总结

大量研究表明,通过调节铁死亡诱导因子的水平,平衡细胞内 ROS 的产生和代谢,调节铁代谢稳态,可以增强 AML 细胞对铁死亡的敏感性,导致细胞死亡。此外,已发现铁死亡诱导因子的水平与疾病预后相关,突出了其作为预后指标的潜力。铁死亡在 AML 的研究进展是显而易见的。本综述全面分析了铁死亡及其与 AML 的相关性,强调了促进铁死亡在治疗这一疾病中的重要性。这种对疾病发病机制理解的进步有助于开发高效和靶向的疗法。下一步的研究将探索治疗 AML 的新途径。目前,AML 中铁死亡的研究仍处于早期阶段,需要更多的体内和体外研究来证实铁死亡对 AML 细胞的影响并阐明其潜在的机制。

参 考 文 献 :

- [1] WANG D, TANG L, ZHANG Y J, et al. Regulatory pathways and drugs associated with ferroptosis in tumors[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(6): 544.
- [2] NAIR R, SALINAS-ILLARENA A, BALDAUF H M. New strategies to treat AML: novel insights into AML survival pathways and combination therapies[J]. Leukemia, 2021, 35(2): 299-311.
- [3] JARAMILLO S, SCHLENK R F. Post-induction treatment for acute myeloid leukemia: something change?[J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(9): 109.

- [4] 王小蕊, 李文倩, 杨红艳. 维奈克拉联合小剂量阿柔比星、阿糖胞苷方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(16): 74-78.
- [5] MOHAMED JIFFRY M Z, KLOSS R, AHMED-KHAN M, et al. A review of treatment options employed in relapsed/refractory AML[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2196482.
- [6] LIU X, ZHONG S X, QIU K J, et al. Targeting NRF2 uncovered an intrinsic susceptibility of acute myeloid leukemia cells to ferroptosis[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 47.
- [7] CUI Z L, FU Y, YANG Z C, et al. Comprehensive analysis of a ferroptosis pattern and associated prognostic signature in acute myeloid leukemia[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 866325.
- [8] GAO W T, WANG X Y, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196.
- [9] BIAN X L, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [10] TAO W H, SHAN X S, ZHANG J X, et al. Dexmedetomidine attenuates ferroptosis-mediated renal ischemia/reperfusion injury and inflammation by inhibiting ACSL4 via $\alpha 2$ -AR[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 782466.
- [11] WEI Y H, LIU W C, WANG R Q, et al. Propionate promotes ferroptosis and apoptosis through mitophagy and ACSL4-mediated ferroptosis elicits anti-leukemia immunity[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213: 36-51.
- [12] YUSUF R Z, SAEZ B, SHARDA A, et al. Aldehyde dehydrogenase 3a2 protects AML cells from oxidative death and the synthetic lethality of ferroptosis inducers[J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1303-1316.
- [13] FAN X E, XU M H, REN Q F, et al. Downregulation of fatty acid binding protein 4 alleviates lipid peroxidation and oxidative stress in diabetic retinopathy by regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated ferroptosis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10540-10551.
- [14] YANG J, LIU S J, LI Y Z, et al. FABP4 in macrophages facilitates obesity-associated pancreatic cancer progression via the NLRP3/IL-1 β axis[J]. *Cancer Lett*, 2023, 575: 216403.
- [15] HU P, LI K Q, PENG X X, et al. Nuclear receptor PPAR α as a therapeutic target in diseases associated with lipid metabolism disorders[J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4772.
- [16] ZHOU H, JIANG Y L, HUANG Y, et al. Therapeutic inhibition of PPAR α -HIF1 α -PGK1 signaling targets leukemia stem and progenitor cells in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Lett*, 2023, 554: 215997.
- [17] GERMON Z P, SILLAR J R, MANNAN A, et al. Blockade of ROS production inhibits oncogenic signaling in acute myeloid leukemia and amplifies response to precision therapies[J]. *Sci Signal*, 2023, 16(778): eabp9586.
- [18] LI L, XI H M, LU H, et al. Combination of ethacrynic acid and ATRA triggers differentiation and/or apoptosis of acute myeloid leukemia cells through ROS[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2024, 24(6): 412-422.
- [19] WANG K, OU Z Y, DENG G, et al. The translational landscape revealed the sequential treatment containing ATRA plus PI3K/AKT inhibitors as an efficient strategy for AML therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2329.
- [20] FENG Y B, NIU R W, CHENG X, et al. ATPR-induced differentiation and G0/G1 phase arrest in acute promyelocytic leukemia by repressing EBP50/NCF1 complex to promote the production of ROS[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 379: 114638.
- [21] LI K F, CHEN L G, ZHANG H, et al. High expression of COMMD7 is an adverse prognostic factor in acute myeloid leukemia[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11988-12006.
- [22] LI G H, YAO J W, LU Z, et al. Simvastatin preferentially targets FLT3/ITD acute myeloid leukemia by inhibiting MEK/ERK and p38-MAPK signaling pathways[J]. *Drugs R D*, 2023, 23(4): 439-451.
- [23] LI Y H, ZHAO M T, LIN Y, et al. Licochalcone A induces mitochondria-dependent apoptosis and interacts with venetoclax in acute myeloid leukemia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 968: 176418.
- [24] ZHU H Y, HUANG Z X, CHEN G Q, et al. Typhaneoside prevents acute myeloid leukemia (AML) through suppressing proliferation and inducing ferroptosis associated with autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(4): 1265-1271.
- [25] 马苗, 柴克霞. GPx4 在铁死亡中的作用及其与疾病相关性的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(5): 681-684.
- [26] KUMADA H, ITOH M, TOHDA S. Effect of ferroptosis inducers and inhibitors on cell proliferation in acute leukemia[J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(3): 1003-1010.
- [27] YU X B, WANG Y, TAN J X, et al. Inhibition of NRF2 enhances the acute myeloid leukemia cell death induced by venetoclax via the ferroptosis pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 35.
- [28] ROCHETTE L, DOGON G, RIGAL E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 449.
- [29] ZHENG Z Y, HONG X Y, HUANG X X, et al. Comprehensive analysis of ferroptosis-related gene signatures as a potential therapeutic target for acute myeloid leukemia: a bioinformatics analysis and experimental verification[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 930654.
- [30] FENG S Y, YUAN Y G, LIN Z H, et al. Low-dose hypomethylating agents cooperate with ferroptosis inducers to enhance ferroptosis by regulating the DNA methylation-mediated MAGEA6-AMPK-SLC7A11-GPX4 signaling pathway in acute myeloid leukemia[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 19.
- [31] DAI C S, CHEN X, LI J B, et al. Transcription factors in ferroptotic cell death[J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(9): 645-656.

- [32] 郑湧智, 陈艳欣, 胡建达. 靶向铁稳态治疗白血病的策略转变: 从铁螯合到铁过载诱导铁死亡[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(7): 441-444.
- [33] YE F H, CHAI W W, XIE M, et al. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis via RAS-JNK/p38 signaling in HL-60/NRASQ61L cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 730-739.
- [34] 谭静静, 马晓静. 血清铁蛋白在成人急性髓系白血病治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3450-3456.
- [35] SADEGHI M, FATHI M, GHOLIZADEH NAVASHENAQ J, et al. The prognostic and therapeutic potential of HO-1 in leukemia and MDS[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 57.
- [36] LAI X R, SUN Y H, ZHANG X D, et al. Honokiol induces ferroptosis by upregulating HMOX1 in acute myeloid leukemia cells[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897791.
- [37] CHEN Z G, ZHU Q, QI X Y, et al. Dual role of Nrf2/HO-1 pathway in Z-ligustilide-induced ferroptosis against AML cells[J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155288.
- [38] SHA W X, HU F, XI Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612.
- [39] DU J, WANG T T, LI Y C, 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.
- [40] ZHAN J H, WANG J S, LIANG Y Q, et al. P53 together with ferroptosis: a promising strategy leaving cancer cells without escape[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56(1): 1-14.
- [41] BIRSEN R, LARRUE C, DECROOQ J, et al. APR-246 induces early cell death by ferroptosis in acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2022, 107(2): 403-416.
- [42] DONG L H, HUANG J J, ZU P, et al. CircKDM4C upregulates P53 by sponging hsa-let-7b-5p to induce ferroptosis in acute myeloid leukemia[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(7): 1288-1302.
- [43] WEI J, XIE Q N, LIU X R, et al. Identification the prognostic value of glutathione peroxidases expression levels in acute myeloid leukemia[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(11): 678.
- [44] 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.
- [45] SHEN X H, DONG P Y, KONG J J, et al. Targeted single-cell RNA sequencing analysis reveals metabolic reprogramming and the ferroptosis-resistant state in hematologic malignancies[J]. *Cell Biochem Funct*, 2023, 41(8): 1343-1356.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 阳馨仪, 余灵艳, 边文霞, 等. 急性髓系白血病中的铁死亡机制: 潜在治疗靶点及新观点[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(3): 38-44.

Cite this article as: YANG X Y, YU L Y, BIAN W X, et al. Ferroptosis mechanisms in acute myeloid leukemia: potential therapeutic targets and novel perspective[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(3): 38-44.