XXXX DOI:

卵巢癌铁代谢重编程与铁螯合疗法研究进展

陈本均[1],邹冬玲[2]

(1.重庆医科大学附属大足医院妇科,重庆 402360;2.重庆市肿瘤医院妇科肿瘤中心,重庆 400030)

【摘 要】卵巢癌仍是预后最差的妇科恶性肿瘤之一,晚期患者5年生存率长期徘徊在40%~50%,铂类耐药和复发是影响疗效提升的主要原因。近年来,铁代谢重编程被视为卵巢癌的重要代谢特点,卵巢癌细胞普遍表现为转铁蛋白受体升高、铁转运蛋白减少和细胞内不稳定铁池增多,这种"铁成瘾"状态有利于肿瘤快速增殖,也参与化疗耐药的形成。与此同时,铁信号分子调控肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs)的极化方向,从而形成免疫抑制性微环境。铁螯合疗法最初用于治疗遗传性血色素沉着病、输血性铁过载,该疗法的抗肿瘤潜力近年来被重新发现。去铁酮、地拉罗司和去铁胺等药物通过耗竭肿瘤细胞的可利用铁、诱导铁死亡、调控巨噬细胞铁代谢等方式发挥抗肿瘤作用。本文阐述铁代谢重编程在卵巢癌发生发展中的作用、探讨铁信号如何调节免疫微环境,同时总结铁螯合疗法的最新进展与临床转化前景。系统梳理了铁代谢重编程-铁死亡调控-免疫微环境重塑-治疗转化的连续调控网络,从肿瘤细胞、免疫细胞及治疗策略3个维度进行整合分析,并指出该领域需要解决的重要问题。

【关键词】卵巢癌;铁代谢;铁螯合疗法;铁死亡;免疫微环境

【中图分类号】R737 【文献标志码】A

Research progress on iron metabolic reprogramming and iron chelation therapy in ovarian cancer

Chen Benjun[1], *Zou Dongling*[2]

(*1.Department of Gynecology, The Affiliated Dazu Hospital of Chongqing Medical University;*
2.Gynecological Tumor Center, Chongqing Cancer Hospital)

【**Abstract**】Ovarian cancer remains one of the gynecologic malignancies with the poorest prognosis. The 5-year survival rate of patients with advanced ovarian cancer has long remained at 40%-50%, with platinum resistance and recurrence representing the primary obstacles to improving treatment outcomes. In recent years, iron metabolic reprogramming has been recognized as an important metabolic feature of ovarian cancer. Ovarian cancer cells commonly exhibit increased expression of transferrin receptor, reduced expression of ferroportin, and expansion of the intracellular labile iron pool. This state of "iron addiction" supports rapid tumor proliferation and contributes to the development of chemoresistance. Moreover, iron signaling molecules regulate the polarization of tumor-associated macrophages, thereby contributing to the formation of an immunosuppressive microenvironment. Iron chelation therapy was initially used to treat hereditary hemochromatosis and transfusion-related iron overload. In recent years, its potential antitumor effects have been rediscovered. Agents such as deferiprone, deferasirox, and deferoxamine exert antitumor effects by depleting the iron available to tumor cells, inducing ferroptosis, and regulating iron metabolism in macrophages. This review summarizes the role of iron metabolic reprogramming in the development and progression of ovarian cancer and examines how iron signaling regulates the immune microenvironment. It also summarizes recent advances in iron chelation therapy and its prospects for clinical translation. In addition, this review systematically delineates the continuous regulatory network linking iron metabolic reprogramming, ferroptosis regulation, immune microenvironment remodeling, and therapeutic translation. This article integrates the relevant evidence from three dimensions, namely tumor cells, immune cells, and therapeutic strategies, and identifies the key issues that remain to be addressed in this field.

【**Key words**】ovarian cancer; iron metabolism; iron chelation therapy; ferroptosis; immune microenvironment

作者介绍:陈本均,Email:aookle@163.com,
研究方向:妇科肿瘤、普通妇科。

通信作者:邹冬玲,Email:cqzl_zdl@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82073129);重庆市自然科学基金面上资助项目(编号:CSTB2022NSCQ-MSX1103)。

卵巢癌是女性生殖系统死亡率最高的恶性肿瘤之一，晚期患者复发率高、铂类耐药问题突出，现有治疗手段仍难以显著改善长期预后[1]。代谢重编程是肿瘤的核心特征之一，近年来铁代谢重编程在卵巢癌发生发展、耐药形成及免疫微环境调控中的作用逐渐受到关注，铁螯合疗法也成为潜在的治疗新方向[2]。目前已有综述分别探讨了卵巢癌铁死亡机制、铁代谢与肿瘤进展的关联[3]，但鲜有研究将铁代谢重编程、铁死亡调控、免疫微环境重塑与铁螯合疗法的治疗转化作为完整调控网络进行系统整合。本文从肿瘤细胞铁稳态失衡、铁信号介导的免疫微环境调控、铁螯合疗法的抗肿瘤机制与临床转化3个维度展开综述，凝练出当前研究的核心进展与争议问题，为该领域的基础研究与临床转化提供系统性参考。

1 铁代谢重编程与卵巢癌发生发展

1.1 卵巢癌的“铁成瘾”特征

正常细胞的铁稳态依赖于转铁蛋白受体1（transferrin receptor 1，TFR1）介导的铁摄取、铁蛋白（ferritin）介导的铁储存以及铁转运蛋白（ferroportin/SLC40A1）介导的铁外排三者之间的动态平衡。在卵巢癌中，这一平衡被打破：TFR1表达明显上调，而ferroportin则受到抑制，导致细胞内不稳定铁池（labile iron pool，LIP）异常扩增[4]。铁蓄积程度与肿瘤恶性分级呈正相关，这一特征在高级别浆液性卵巢癌中特别突出。研究者将这种状态称为“铁成瘾”（iron addiction），它揭示了卵巢癌细胞对铁的异常依赖，也暴露了其潜在的代谢脆弱性[5]。

铁调节蛋白（iron regulatory protein1 IRP1）和（iron regulatory protein 2 IRP2）在卵巢癌细胞中的表达紊乱，导致铁稳态进一步失衡[6]。IRP2在铂类耐药细胞中呈高表达，通过增强铁摄取、减少铁储存来满足耐药细胞对铁的高需求。铁硫簇组装蛋白FDX2对卵巢癌的起始阶段不可或缺，但在已形成的肿瘤中并非必需，提示铁代谢在肿瘤发生不同阶段的功能存在差异[7]。肿瘤微环境中的铁调素（hepcidin）-ferroportin轴同样值得关注：肿瘤细胞分泌的炎症因子可上调hepcidin，促使ferroportin发生内化降解，加重细胞内铁滞留[8]。转录因子核因子E2相关因子2则通过抑制SLC40A1的表达减少铁外排，促进卵巢癌细胞建立对顺铂的耐受[9]。

1.2 铁代谢重编程的细胞类型依赖性

将铁代谢重编程简单地理解为“铁越多越好”可能过于片面，例如卵巢癌干细胞内铁水平较低而铁蛋白表达较高，这种“低铁”状态可能有助于维持干细胞的自我更新能力和耐药性[10]。腹水作为卵巢癌腹腔转移微环境的重要组成部分，可通过抑制铁死亡促进肿瘤在腹膜表面种植和生长[11]。痤疮丙酸杆菌来源的细胞外囊泡能够激活KEAP1-NRF2抗氧化通路，抑制铁死亡，进而推动上皮性卵巢癌的进展[12]。这些发现提示，铁代谢在卵巢癌中的作用明显依赖于细胞类型和微环境。

2 铁代谢重编程驱动化疗耐药的机制

2.1 铁过载、氧化应激与铁死亡调控

铁过载通过芬顿反应大量产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），引发氧化应激和DNA损伤，被认为是铁代谢异常驱动肿瘤进展的核心机制之一[13]。铁死亡作为一种铁依赖性的调节性细胞死亡方式，其概念的提出为理解肿瘤代谢脆弱性提供了全新视角[14-17]。近年来，靶向铁死亡作为肿瘤治疗策略已受到广泛关注[18-20]。低氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）是铁介导的氧化应激的关键下游靶点。铁作为脯氨酰羟化酶的辅因子，其细胞内浓度直接影响HIF-1α的稳定性，进而调控血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达和肿瘤血管生成。

铁代谢重编程与上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）之间的关联正在被逐步阐明。铁螯合剂可通过抑制Wnt/β-catenin信号通路逆转卵巢癌细胞的EMT表型，降低其迁移和侵袭能力[21]。核受体共激活因子4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）介导的铁蛋白自噬（ferritinophagy）是铁死亡易感性的重要决定因素——NCOA4在卵巢癌组织中表达降低，限制了铁蛋白的降解，减少了可供铁死亡使用的游离铁，从而使肿瘤获得铁死亡抵抗[22]。STEAP3金属还原酶可影响线粒体代谢，进而调控铁死亡[23]。长链非编码RNA PRLB则通过FUS蛋白稳定谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）mRNA来抑制铁死亡，构成一种新的耐药机制[24]。

2.2 铁代谢适应性与铂类耐药

在获得性耐药方面，铁代谢的适应性改变同样发挥重要作用。铂类耐药细胞表现为铁摄取增加、外排减少和代谢酶表达重塑等特征，使其在铂类药物存在的条件下仍然能够维持铁依赖性的生物学过程[22]。NRF2/GPX4抗氧化轴的激活是铁代谢驱动耐药的核心通路之一，FDFT1通过抑制NRF2/GPX4/SLC7A11轴促进铁死亡，FDFT1的低表达与顺铂耐药密切相关[25]。ZDHHC14驱动的RUNX2 S-棕榈酰化通过YAP1/GLS1轴减弱铁死亡并增强耐药性[26]，超氧化物歧化酶1铜伴侣蛋白则通过p53介导的途径调控SLC7A11和GPX4表达来抑制铁死亡[27]。

尽管上述机制已被广泛研究，但一个关键问题仍未解决：铁死亡在卵巢癌耐药形成中是“原因”还是“结果”。铁代

谢重编程是直接导致耐药，还是仅仅是耐药细胞适应性生存的伴随现象。明确这一问题对于设计靶向铁代谢的治疗策略至关重要。

3 铁信号对肿瘤免疫微环境的调控

3.1 铁代谢对TAMs极化的影响

肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）是卵巢癌微环境中数量最多的免疫细胞群体，其极化方向直接影响肿瘤进展和免疫治疗的结局[10]。巨噬细胞的极化方向与细胞内铁代谢状态深度关联：M1型巨噬细胞倾向于通过ferroportin外排铁以维持低铁水平，而M2型巨噬细胞则依赖TFR1的高表达来蓄积铁[8]。肿瘤细胞通过分泌铁蛋白和外泌体中的铁等“铁信号”分子，促使TAMs向M2表型极化，形成免疫抑制性微环境。

hepcidin在这一调控过程中扮演核心角色。卵巢癌细胞分泌的白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号可上调巨噬细胞中的hepcidin表达，后者通过内化并降解ferroportin阻断铁外排[21]。铁释放的TAMs呈现典型的M2特征，IL-10、转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）和Arg-1表达升高，抗原呈递能力和促炎因子分泌则受到抑制。铁蛋白本身也具有免疫调节活性，肿瘤源性铁蛋白可与TAMs表面的SCARA5受体结合，激活p38丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路，促进M2极化[28]。临床上本研究发现卵巢癌患者腹水中铁蛋白水平升高，其价值不仅限于作为诊断标志物，还可能参与维持腹腔免疫抑制。

3.2 铁螯合对先天免疫的激活作用

铁螯合处理可以逆转上述过程。去铁酮处理后，巨噬细胞会向M1型方向极化——诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）表达上调，ROS产生增加，对卵巢癌细胞的吞噬和杀伤能力显著增强[7]。这一发现提示了一条不依赖传统免疫检查点抑制剂的先天免疫激活途径。自然杀伤（natural killer，NK）细胞对铁水平的变化同样敏感：过度铁螯合可以抑制NK细胞的干扰素-γ分泌和颗粒酶B表达，但适度降低铁水平能改善其代谢适应性[21]。这种“铁窗口”现象提示铁螯合剂的剂量和作用时机对于免疫调节的方向具有决定性影响。

从微环境重塑的角度来看，铁螯合通过降低肿瘤细胞对HIF-1α的依赖，减少VEGF和CXC趋化因子配体12等因子的分泌，从而削弱髓源性抑制细胞和调节性T细胞等免疫抑制细胞的募集[28]。同时，铁螯合处理可促使肿瘤细胞释放损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs），激活cGAS-STING通路和I型干扰素反应，促进树突状细胞（dendritic cells，DC）的成熟和CD8+T细胞的交叉呈递[21]。2024年发表在Cancer Discovery的研究首次表明，铁螯合疗法能够通过先天免疫调控卵巢癌转移[29]，从机制上支持“代谢-免疫”双重干预的可行性。

4 铁螯合疗法及其抗肿瘤机制

4.1 不同铁螯合剂的抗肿瘤作用

铁螯合疗法通过整合细胞内游离铁离子、干扰铁稳态发挥生物学效应，诱导铁死亡是其抗肿瘤作用的重要途径之一，但并非唯一机制，也不必然诱导铁死亡[30]。铁螯合能否诱导铁死亡，取决于细胞内不稳定铁池的基础水平、谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）等抗氧化酶的活性以及铁死亡执行通路的完整性；当细胞铁储备较低或抗氧化能力较强时，铁螯合可能仅表现为生长抑制而不诱导铁死亡[31]。除调控铁死亡外，铁螯合剂还可通过阻滞细胞周期、抑制肿瘤血管生成、重塑免疫微环境等多种途径发挥抗肿瘤作用[29]。

目前研究较多的铁螯合剂是去铁酮。体外研究表明，去铁酮能够降低细胞内可利用铁的水平，抑制核糖核苷酸还原酶活性，将细胞周期阻滞在S期[13]。同时，去铁酮还可下调GPX4表达、增加脂质过氧化物积累，从而抑制铁死亡[25]。去铁酮对铂类敏感和耐药的卵巢癌细胞均有抗肿瘤作用。

地拉罗司具有更长的血浆半衰期和更高的螯合效率，该药能够抑制SKOV3和A2780细胞增殖，并增强其对铂类药物的敏感性[32]。在机制上，地拉罗司主要通过抑制NRF2核转位、下调GPX4和溶质载体家族7成员11的表达来抑制铁死亡，其作用路径与去铁酮不同，但两者可以互补。去铁胺是临床应用最早、研究范围最广的铁螯合剂。它通过螯合铁离子降低HIF-1α的稳定性，降低VEGF的表达，抑制肿瘤血管生成[21]。但去铁胺的血浆半衰期较短（约20 min），且细胞膜通透性较差，限制了其单独应用的效果，需要借助纳米递送系统来提高递送效率。新一代铁螯合剂SK4通过抑制线粒体代谢发挥细胞毒性作用，在卵巢癌治疗中显示出良好的应用前景[33-34]。以二硫键为基础的2-吡啶类前体螯合剂则能够在肿瘤的还原性微环境中被选择性激活，实现靶向性铁螯合作用[35]。

4.2 铁螯合剂的细胞类型特异性效应

铁螯合剂并非简单地“剥夺铁”。越来越多的证据表明，铁螯合剂在不同细胞类型中的作用存在显著差异：在肿瘤细胞中，它抑制铁死亡、阻滞细胞生长；在巨噬细胞中，它重塑铁代谢并促进M1型极化；而在NK细胞中，其效应则依赖于剂量和作用时机。这种细胞类型特异性为铁螯合疗法的精

准应用提供了理论基础，但也增加了临床设计的复杂性。

5 铁螯合疗法的联合策略与临床转化

5.1 铁螯合剂联合化疗

铁螯合剂与化疗药物联合应用是目前研究最多的方向之一。铂类药物通过形成DNA加合物杀伤肿瘤细胞，铁螯合剂则能削弱肿瘤细胞的抗氧化防御能力，从而增强铂类药物的细胞毒性[22]。去铁酮在耐药模型中表现出的增敏效果尤为突出[13]。去铁胺与多种化疗药物的协同效应也被反复验证[36]。Arvanil通过血红素加氧酶1（heme oxygenase 1，HMOX1）驱动的铁死亡逆转了卵巢癌对顺铂的耐药[37]。VLX600作为一种铁螯合剂，能够抑制组蛋白赖氨酸去甲基化酶、破坏同源重组修复，与多聚ADP核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）抑制剂和顺铂均表现出协同效应[38]。在特定条件下补充铁反而可以克服erastin介导的铁死亡抵抗，说明铁的可利用性是决定铁死亡敏感性的关键因素[39]。

5.2 铁螯合剂联合免疫治疗

铁螯合剂与免疫治疗的联合也展现出良好的前景。铁螯合引发的肿瘤细胞DNA损伤反应可释放DAMPs和肿瘤抗原，从而增强抗程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）/抗程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）免疫治疗的效果[28]。在卵巢癌小鼠模型中，去铁酮与抗PD-L1抗体的联合应用显著抑制了肿瘤生长并延长了生存期，肿瘤组织中的$CD8^+$T细胞浸润增加，而Treg比例下降[21]。

5.3 纳米递送与临床转化

5.3.1 临床证据等级评价 从证据等级来看，当前卵巢癌领域的铁螯合疗法研究绝大多数仍处于体外细胞实验与荷瘤动物模型的基础研究阶段[40]。去铁酮、地拉罗司、去铁胺等已上市铁螯合剂仅在血液系统肿瘤、神经母细胞瘤等少数瘤种完成了Ⅰ/Ⅱ期临床探索[41]，针对卵巢癌的大规模随机对照临床试验尚未开展，也无标准化的给药剂量、周期与联合方案。现有研究的局限性主要体现在3个方面：①缺乏可用于筛选优势人群的疗效预测生物标志物；②全身给药的肿瘤靶向性不足，治疗窗较窄；③长期用药的安全性与耐药风险尚不明确。因此，该疗法的临床转化仍处于早期探索阶段，其实际应用价值有待更高等级的临床证据验证。

5.3.2 全身毒性与减毒策略 铁螯合剂的全身性铁耗竭可引发多种不良反应，主要包括剂量依赖性贫血、中性粒细胞减少、胃肠道反应及肝肾功能异常等[42]，这也是限制其临床剂量提升与长期应用的主要障碍。目前基础研究中提出的减毒策略主要包括3类：一是靶向递送策略，通过纳米载体、肿瘤微环境响应型前药等实现肿瘤组织的选择性铁螯合，降低全身铁暴露水平[41]；二是给药方案优化，采用间歇给药、低剂量维持给药等模式，在保持抗肿瘤作用的同时减轻对正常造血系统的影响[43]；三是全身铁稳态管理，在治疗间歇期通过口服铁补充剂纠正全身性铁缺乏，维持正常生理功能[44]。但上述减毒策略多数仍处于实验室验证阶段，尚未在卵巢癌临床研究中得到证实。

纳米递送技术的发展为铁螯合疗法提供了新的支持。铁基纳米平台能够同时装载螯合剂、化疗药物和免疫激动剂，实现时空的共递送，并可借助近红外Ⅱ区的光热效应放大铁死亡[28]。阿仑膦酸修饰的铁纳米螯合剂在腹膜癌模型中显示出良好的治疗效果[45]，锰生物矿化铁蛋白纳米平台则通过屏蔽效应和刺激响应性释药增强了铁死亡和多模式治疗的效果[46]。去铁胺功能化的环糊精聚合物提高了对组织的选择性[47]，含去铁胺的四价铂前药兼具抗肿瘤和铁螯合双重活性[48]。

6 小结与展望

铁代谢重编程与卵巢癌的关系涵盖了从铁成瘾、铁死亡调控到铁信号免疫调节的多个层面。肿瘤细胞通过上调TFR1、下调ferroportin来维持铁供给，同时通过铁信号分子影响TAMs极化，构建免疫抑制性微环境。铁代谢既是卵巢癌细胞的生存依赖，也是其与免疫系统交互的重要环节。

铁螯合剂的角色正在发生转变。去铁酮等药物的研究显示，这类药物可以通过肿瘤细胞和免疫细胞2条途径发挥作用，既能直接抑制增殖、诱发铁死亡，又能增强巨噬细胞抗肿瘤活性[49]。纳米载体的靶向递送能力进一步拓展了其应用空间。

基于现有研究证据，本文对该领域的后续发展提出以下研判与建议：

患者分层策略：建议构建组织铁代谢特征+体液铁相关标志物的双维度分层体系。以肿瘤组织TFR1高表达、FPN低表达、铁死亡通路活性水平作为核心分子特征，结合腹水中铁蛋白、血清铁调素（hepcidin）水平，筛选出铁代谢依赖性强的优势人群，实现精准化的铁螯合疗法。

联合治疗优化策略：针对铂类耐药卵巢癌，可探索低剂量铁螯合预处理+铂类化疗的序贯方案，先期通过铁螯合削弱肿瘤细胞抗氧化防御能力与DNA修复能力，再以化疗药物实现协同杀伤；与免疫治疗联合时，建议采用先螯合重塑免疫微环境、后使用免疫检查点抑制剂激活免疫应答的序贯策略，最大化免疫治疗获益。

临床转化路径：优先推进已上市铁螯合剂（去铁酮、地拉罗司）在复发性卵巢癌中的Ⅰ/Ⅱ期临床研究，重点探索安全性和耐受性剂量、联合用药方案与疗效预测生物标志物，为

后续大规模临床试验奠定基础。

未来研究仍需回答以下关键问题：一是基于铁代谢基因表达谱的分子分型能否稳定预测铁螯合疗法的敏感性；二是如何建立疗效与毒性的相应生物标志物体系；三是铁螯合在维持治疗与复发治疗中的临床价值如何，仍需高质量的随机对照试验加以验证。回答这些问题将是推动铁螯合疗法从实验室走向临床的关键步骤。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 邹冬玲：研究选题与框架设计、论文撰写与修改、最终定稿；陈本均：文献检索与梳理、数据整理、学术观点打磨、初稿撰写

参 考 文 献

[1] He QQ, Qu MY, Yang YY, et al. Acetylation of GPRC5A at Lys348 facilitates cisplatin resistance and promotes the recurrence and poor prognosis in ovarian cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2026, 362: 152113.

[2] Kobayashi H, Yoshimoto C, Matsubara S, et al. A comprehensive overview of recent developments on the mechanisms and pathways of ferroptosis in cancer: the potential implications for therapeutic strategies in ovarian cancer[J]. Cancer Drug Resist, 2023, 6(3): 547-566.

[3] Liu D, Hu ZW, Lu JZ, et al. Redox-regulated iron metabolism and ferroptosis in ovarian cancer: molecular insights and therapeutic opportunities[J]. Antioxidants(Basel), 2024, 13(7): 791.

[4] Tamaki R, Kogai H, Sagane K, et al. Clinicogenomic landscape of histologic subtypes in ovarian cancer: real-world evidence from a Japanese nationwide cohort[J]. JCO Precis Oncol, 2026, 10(6): e2501149.

[5] Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer[J]. Oncogene, 2017, 36(29): 4089-4099.

[6] Liu N, Cui YT, Zheng Y, et al. Curcumin induces ferroptosis in ovarian cancer cells through the Nrf2/GPX4 regulation axis[J]. Am J Cancer Res, 2026, 16(5): 1729-1744.

[7] Hashimoto E, Ohuchi M, Nomura M, et al. The iron-sulfur cluster assembly factor FDX2 is required for tumor initiation but not for growth of established tumors in transplantation models[J]. J Biol Chem, 2026, 302(7): 113200.

[8] Neri M, Sanna E, Ferrari PA, et al. Divergent immune-metabolic profiles in endometriosis and ovarian cancer: a cross-sectional analysis [J]. Cancers, 2025, 17(14): 2325.

[9] Wu JF, Bao LJ, Zhang ZB, et al. Nrf2 induces cisplatin resistance *via* suppressing the iron export related gene SLC40A1 in ovarian cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 93502-93515.

[10] Górczak M, Kiraga Ł. Macrophages-target and tool in tumor treatment: insights from ovarian cancer[J]. Cancers, 2025, 17(19): 3182.

[11] Setayeshpour Y, Chen SY, Dayanidhi DL, et al. Ascites protects against ferroptosis and enables the peritoneal growth of ovarian cancer [J]. Nat Commun, 2026, 17(1): 4190.

[12] Huang QF, Chen Q, Xiong WJ, et al. *Cutibacterium acnes* - derived extracellular vesicles promote epithelial ovarian cancer progression by activating theKEAP1-NRF2Antioxidant pathway to suppress ferroptosis[J]. Microb Biotechnol, 2026, 19(5): e70373.

[13] Weng JC, Cao F, Wu XF, et al. A novel nitric oxide donor induced ferroptosis in drug-resistant ovarian cancer cells through lysosomal iron metabolism regulation and lipid peroxidation[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2026, 9(6): 1519-1530.

[14] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88.

[15] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285.

[16] Lei G, Zhuang L, Gan BY. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(7): 381-396.

[17] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[18] Wang Y, Zhang M, Zhou X, et al. The role of ferroptosis in cancer: therapeutic implications[J]. Cancer Research, 2022, 82(6): 1057-1069.

[19] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. Cancer Cell, 2019, 35(6): 830-849.

[20] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Research, 2021, 31(2): 107-125.

[21] Jiang RH, Yu Y, Guan J, et al. Ferroptosis in ovarian cancer: Regulation, immunity, and therapeutic potential with the tumor microenvironment[J]. Semin Oncol, 2026, 53(2): 152470.

[22] Ye D, Huang GT, Yan XC, et al. DLL1-mediated ferroptosis resistance *via* the Notch-Nrf2/GPX4 axis drives cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. Cancer Metab, 2026, 14(1): 28.

[23] Liang WH, Liu XY, Wei Y, et al. STEAP3 regulates ferroptosis through mitochondrial metabolic dysfunction to impact the malignant proliferation of ovarian cancer cells[J]. Funct Integr Genomics, 2026, 26(1): 58.

[24] Jiang L, Pi J, Li N, et al. LncRNA-PRLB drives ovarian cancer progression and chemoresistance by stabilizing GPX4 mRNA through the FUS-mediated suppression of ferroptosis[J]. Front Med, 2026, 13: 1759058.

[25] Jiang Y, Li PC, Xiao XM, et al. FDFT1 suppresses ovarian tumorigenesis and overcomes cisplatin resistance by activating ferroptosis through the NRF2/GPX4/SLC7A11 axis[J/OL]. Curr Cancer Drug Targets, 2026[epub ahead of print].doi: 10.2174/0115680096458617260514091154.

[26] Li T, Lv B, Lin H, et al. ZDHHC14-driven RUNX2 S-palmitoylation attenuates ferroptosis and enhances chemoresistance in ovarian cancer *via* the YAP1/GLS1 axis[J]. Apoptosis, 2026, 31(6): 146.

[27] Yan Q, Sun MM, Zhai XR, et al. CCS facilitates the progression of

ovarian cancer by suppressing ferroptotic cell death *via* the modulation of p53-mediated expression of SLC7A11 and GPX4[J]. Acta Pharmacol Sin, 2026, 47(9): 2638-2652.

[28] Chen YY, Sun Y, Qiu YN, et al. Near infrared Ⅱ excitation conjugated polymers-based phototheranostic nanoplatform for hyperthermia-enhanced ferroptosis and immunotherapy[J]. Mater Today Bio, 2025, 35: 102435.

[29] Sandoval TA, Salvagno C, Chae CS, et al. Iron chelation therapy elicits innate immune control of metastatic ovarian cancer[J]. Cancer Discov, 2024, 14(10): 1901-1921.

[30] Lyu TX, Li XD, Song YP. Ferroptosis in acute leukemia[J]. Chin Med J, 2023, 136(8): 886-898.

[31] Rafique A, Junaid A, Bakovic M. Impact of oxidative stress-driven ferroptosis in neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2026, 27(8): 3353.

[32] Huang YH, Liu Y, Hu Q, et al. Pt(Ⅳ) complexes incorporating CDC25A/NF-κB dual inhibitory 1, 4-naphthoquinone derivatives trigger multimodal cell death in A2780 ovarian cancer cells[J]. J Med Chem, 2026, 69(12): 14902-14920.

[33] Abdelaal G, Carter A, Cheung W, et al. Novel iron *Chelator* SK4 drives cytotoxicity through inhibiting mitochondrial metabolism in ovarian and triple negative breast cancer cell lines[J]. Biomedicines, 2023, 11(7): 2073.

[34] Abdelaal G, Carter A, Panayiotides MI, et al. Novel iron *Chelator* SK4 demonstrates cytotoxicity in a range of tumour derived cell lines[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 1005092.

[35] Fussell JB, Shaw JP, Grams MA, et al. Disulfide-based 2-pyridyl-hydrazone prochelators induce iron deprivation and oxidative stress in ovarian cancer cells[J]. JBIC J Biol Inorg Chem, 2025, 30(4): 443-452.

[36] Wang LJ, Li XQ, Mu YX, et al. The iron *Chelator* desferrioxamine synergizes with chemotherapy for cancer treatment[J]. J Trace Elem Med Biol, 2019, 56: 131-138.

[37] Zhou ZP, Liu XL, Zhao L, et al. Arvanil reverses cisplatin resistance in ovarian cancer by activating HMOX1-driven ferroptosis[J]. Sci Rep, 2026, 16(1): 20285.

[38] Ekstrom TL, Pathoulas NM, Huehls AM, et al. VLX600 disrupts homologous recombination and synergizes with PARP inhibitors and cisplatin by inhibiting histone lysine demethylases[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(9): 1561-1571.

[39] Battaglia AM, Sacco A, Perrotta ID, et al. Iron administration overcomes resistance to erastin-mediated ferroptosis in ovarian cancer cells[J]. Front Oncol, 2022, 12: 868351.

[40] Wu XL, Liu QZ, Jiang ZL, et al. Targeting ferroptosis: a promising avenue for ovarian cancer treatment[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1578723.

[41] Li B, Zhang B, Cheng ZY, et al. Nanomaterials targeting iron homeostasis: a promising strategy for cancer treatment[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2025, 13: 1511197.

[42] Chen W, Zhou WC, Liu SJ. Research progress of ferroptosis in gynecological diseases[J]. Ann Med, 2026, 58: 2688328.

[43] Yao Y, Chen YZ, Fu J, et al. A metal-polyphenol network-based iron supplement with improved stability and reduced gastrointestinal toxicity for iron deficiency anemia therapy[J]. Mater Today Bio, 2025, 31: 101598.

[44] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Identification of three mechanistic pathways for iron-deficient heart failure[J]. Eur Heart J, 2024, 45(26): 2281-2293.

[45] Zhao J, Huang XY, Liu P, et al. Engineering alendronate-composed iron nanochelator for efficient peritoneal carcinomatosis treatment[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(30): e2203031.

[46] Chen DZ, Zheng XH, Gao Q, et al. Manganese biomineralized ferritin nanoplatforms with shielding and stimuli-responsive release for potentiated ferroptosis and multimodal ovarian cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2026, 21: 548411.

[47] Panebianco R, Viale M, Vecchio G. Development of deferoxamine-functionalized cyclodextrin polymer for targeted iron chelation[J]. ChemistryOpen, 2025, 14(10): e202500186.

[48] Harringer S, Hejl M, Enyedy ÉA, et al. Multifunctional Pt(iv) prodrug candidates featuring the carboplatin core and deferoxamine[J]. Dalton Trans, 2021, 50(23): 8167-8178.

[49] Zhang C, Liu XY, Jin SD, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 47.

(收稿:2026-06-30;修回:2026-09-18;录用:2026-10-10)

(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:

陈本均,邹冬玲.卵巢癌铁代谢重编程与铁螯合疗法研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-6.