

• 综述 •

铁死亡及其在肾癌中的研究进展

陈逸凡¹ 吕蔡^{1A}

[摘要] 铁死亡是近年来发现的一种铁依赖的非凋亡程序性细胞死亡,由过度的脂质过氧化引起。作为一种新的细胞死亡方式,铁死亡在癌症治疗方面的应用引起了众多学者的关注,有望成为肿瘤精准治疗的潜在靶点。肾癌是泌尿系统最常见的肿瘤之一,其对于铁死亡有较高的敏感性,目前已有大量研究表明靶向诱导铁死亡可以有效地杀死肾癌细胞并阻止肿瘤的生长,因此,对其进一步研究将有助于我们了解铁死亡与肾癌之间的联系,为肾癌的治疗寻找新的途径。

[关键词] 铁死亡;肾癌;肿瘤微环境

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.06.015

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Ferroptosis and its research progress in renal cell carcinoma

CHEN Yifan LV Cai

(Department of Urology, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou, 570000, China)

Corresponding author: LV Cai, E-mail: lvcai815@163.com

Summary Ferroptosis is an iron dependent non-apoptotic programmed cell death found in recent years, which is caused by excessive lipid peroxidation. As a new way of cell death, the application of ferroptosis in cancer treatment has attracted the attention of many scholars, and is expected to become a potential target for precise tumor treatment. Renal cell carcinoma is one of the most common tumors in the urinary system. It has high sensitivity to ferroptosis. At present, a large number of studies have shown that targeted induction of ferroptosis can effectively kill renal cancer cells and prevent tumor growth. Therefore, further research on renal cell carcinoma will help us understand the relationship between ferroptosis and renal cancer and find a new way for the treatment of renal cancer.

Key words ferroptosis; renal cell carcinoma; tumor microenvironment

在哺乳动物中,细胞死亡是维持组织形态和功能不可或缺的稳态机制^[1]。过去,人们将细胞死亡分为细胞凋亡、坏死和自噬 3 种类型。长期以来,细胞凋亡一直被认为是细胞程序性死亡的唯一途径。近几年来铁死亡的发现是细胞死亡研究的一大进步,这种全新的细胞死亡方式一经发现就引起了人们极大的关注。它与以往的细胞凋亡和坏死在细胞形态和生化特征上明显不同,是一种铁依赖的非凋亡程序性细胞死亡,与多种病理生理过程和疾病有关,如神经退行性疾病、血液疾病、缺血再灌注损伤和癌症。目前我们对铁死亡的生理功能仍知之甚少,但已有多项研究表明铁死亡与肿瘤抑制作用有关,一些肿瘤抑制因子,包括 p53、BAP1 和 Keap1,已经被确认为铁死亡的正性调节因子,这

些肿瘤抑制因子失活会导致肿瘤细胞对铁死亡抵抗,在一定程度上导致了肿瘤的发展^[2-3]。因此,进一步了解铁死亡与肾癌之间的关系有助于我们发现更有效的治疗靶点,从而改进肾癌的治疗策略。

1 铁死亡的发现

2003 年 Dolma 等^[4]通过小分子文库的高通量筛选发现了一种名为 Erastin 的化合物,同时还发现 Erastin 具有触发非凋亡性细胞死亡的能力,特别是在 RAS 突变的肿瘤细胞中。之后的筛选研究表明,另一种名为 RAS 选择性致死小分子 3 (RSL3)的化合物也能够引起这种特殊的细胞死亡,并通过化学蛋白组学方法进一步确定了谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是 RSL3 的直接药物靶点。2012 年 Dixon 等^[5]正

¹中南大学湘雅医学院附属海口医院泌尿外科(海口,570000)

^A审校者

通信作者:吕蔡,E-mail:lvcai815@163.com

式将这种独特的细胞死亡方式命名为铁死亡(Ferroptosis)。铁死亡是一种非凋亡的、过氧化驱动的细胞死亡方式,需要依赖细胞内的铁,而不依赖其他金属元素,它在形态学特征及调控机制上与细胞凋亡、坏死和自噬明显不同,是一种全新的细胞死亡方式,此外,铁螯合剂可以通过减少细胞内的铁来抑制铁死亡^[6],这也揭示了铁死亡对铁的依赖性。铁死亡主要特征是细胞学的改变,包括线粒体体积变小、线粒体嵴减少或消失、线粒体外膜破裂^[5],而细胞凋亡的形态学特征为细胞表面的特化结构消失,细胞皱缩,质膜完整,细胞器密集,染色质浓缩在核周围或一侧,最终形成凋亡小体被巨噬细胞或其他细胞吞噬^[7]。细胞坏死的形态变化则是核固缩、核碎裂、核溶解。在铁死亡过程中,细胞会产生致命水平的脂质过氧化反应从而导致细胞死亡,这与细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的大量积累密切相关。因为 ROS 可以攻击脂质并诱导脂质过氧化,脂质过氧化会诱导脂质的氧化降解,最终导致细胞损害^[8]。

2 铁死亡的机制

铁死亡可通过多种途径致使细胞死亡,其主要机制包括:①谷胱甘肽过氧化物酶 4 失活或抑制:谷胱甘肽(glutathione, GSH)是调节细胞氧化环境和铁死亡的重要分子,它由谷氨酸、半胱氨酸(cysteine)及甘氨酸依次缩合而成,是 GPX4 重要的辅助因子。在生理条件下,还原型谷胱甘肽占绝大多数,它维持着细胞内的氧化还原稳态,还能参与生物转化。GPX4 是一类含硒半胱氨酸酶,是细胞进化出的抵抗铁死亡的防御机制,它利用还原型 GSH 将脂质过氧化氢和有机过氧化氢还原为醇,保护细胞免受脂质过氧化物的损害^[9]。因此,通过药物或其他途径使谷胱甘肽系统的核心酶 GPX4 失活会使 ROS 大量积聚,在体内和体外诱导铁死亡。例如,作为铁死亡诱导剂的 RSL 化合物(如 RSL3)就可以通过直接与 GPX4 蛋白结合抑制 GPX4 酶活性,诱导铁死亡^[10]。②胱氨酸/谷氨酸逆转运蛋白系统 Xc-(system Xc-)抑制:system Xc-是阴离子氨基酸的交换媒介,对胱氨酸(cystine)和谷氨酸(glutamate)的阴离子形式具有高度特异性。一些细胞主要通过 system Xc-系统摄入胞外的胱氨酸,并在细胞内还原为半胱氨酸,而半胱氨酸是合成 GSH 的原料,抑制 system Xc-会间接导致内源性抗氧化谷胱甘肽的耗竭,由于细胞氧化还原平衡被破坏而导致 ROS 的致死性积累和铁死亡^[11-12]。2012 年 Dixon 等^[5]发现,用 Erastin, SAS 或谷氨酸处理可能会显著降低 HT-1080 细胞摄取胱氨酸和合成 GSH 的能力,其中 Erastin 充当 system Xc-抑制剂,通过减少胱氨酸的摄取来阻止 GSH 的合成,导致细胞致命性的脂质 ROS 蓄积而

诱发铁死亡。这也证明了 system Xc-参与了上述诱导剂引发的铁死亡。铁死亡拥有复杂的生化机制和信号通路,以上只是它的 2 种主要触发机制,其他的潜在途径还包括:①突变的 p53 与 NRF2 结合下调 SLC7A11 的表达,从而通过减少胱氨酸的摄取来促进肿瘤细胞的铁死亡^[13-14];②Erastin 可通过抑制微管蛋白,使线粒体膜上的电压依赖性阴离子通道 2(voltage-dependent anion channel 2, VDAC2)/VDAC3 处于开放状态,从而恢复线粒体代谢,诱导更多 ROS 的产生;③转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, Tfr1)表达增加使更多 Fe^{3+} 进入细胞被铁还原酶还原成 Fe^{2+} , 最终通过 Fenton 反应诱导 ROS 生成^[15];④长链非编码 RNA LINC00336 通过竞争内源性 RNA 抑制肺癌铁死亡^[16];⑤LncRNA P53RRA 与 Ras GTPase 激活蛋白结合蛋白 1(G3BP1)相互作用使 p53 从 G3BP1 复合体中移位,导致 p53 在细胞核内滞留,进而导致细胞周期停滞和铁死亡^[17](图 1)。

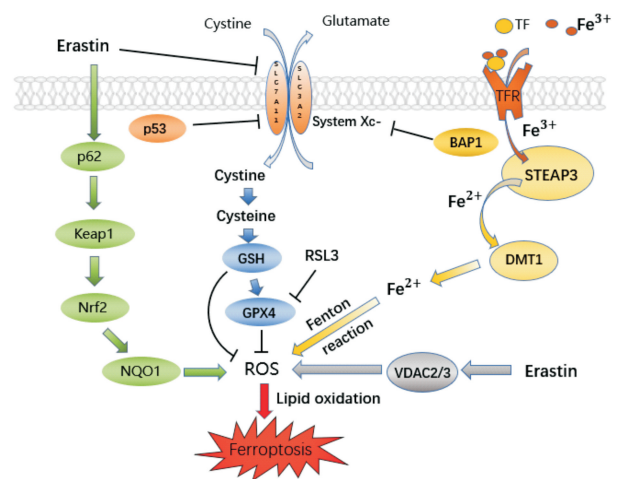


图 1 铁死亡的调控机制

3 铁死亡与肾癌

肾癌是泌尿系统最常见的肿瘤之一,约占成人恶性肿瘤的 3%,占肾脏肿瘤的 90%~95%,其最常见的组织学类型是肾透明细胞癌(ccRCC),占肾癌的 75%~80%^[18-19]。多数肾癌患者在确诊时已是中晚期,除了手术治疗之外,靶向治疗是目前常用的系统治疗方法,其主要靶向机制就是阻断血管生成,从而抑制肿瘤的氧气和营养供应,最初,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)延长了患者的无进展生存期,但在治疗过程中产生了耐药性,生存获益仍然有限^[20]。继续探索肾癌的新疗法仍有必要。近年来发现,铁死亡在调节肿瘤生长中起重要作用,如肝细胞癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌、胰腺癌和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[21-24],其中肾癌细胞特别容易发生铁死亡。有学者认为,铁死亡作为重要的肿瘤抑制

机制可能对肾癌有治疗潜力,有望在未来实现对肾癌的精准治疗^[25-26]。

由于基因改变和异常生长,癌细胞比人体正常细胞表现出更强的氧化应激反应,这一反应会导致更多的副产物 ROS 产生,但癌基因激活也会诱导抗氧化途径,以防止 ROS 的积累并避免细胞损伤^[27]。通过多种途径影响脂质 ROS 代谢一定程度上可以影响肿瘤的生长。Miess 等^[23]研究发现 ccRCC 细胞对 GSH/GPX 途径的干扰非常敏感,通过 siRNA 介导对谷胱甘肽过氧化物酶 GPX3 和 GPX4 基因的沉默使肾癌细胞系中的细胞数量显著减少,同时还发现 GPX4 在 ccRCC 中的表达较正常肾组织上调。在肾癌小鼠模型中,低级别和高级别肿瘤之间的 GSH 水平也有明显区别,与正常肾组织相比,低级别肾癌的 GSH 水平较低,而高级别肾癌的 GSH 水平明显升高,ccRCC 细胞比非恶性细胞对 GSH 合成酶表现出更高的依赖性,其主要是依赖 GSH 来对抗脂质过氧化和铁死亡,而通过小分子抑制剂 Erastin 和 Bso 抑制肾癌细胞 GSH 的生物合成可以诱导铁死亡,阻止肾肿瘤的生长,但不影响非恶性肾上皮细胞的生长。这说明了 GSH 的合成和 GPX 功能在 ccRCC 细胞中具有重要作用。Kerins 等^[28]在对遗传性平滑肌瘤病及肾细胞癌综合征(HLRCC)的研究中发现铁死亡诱导剂可以选择性杀死癌细胞,从机制上看这与细胞内 GPX4 的功能障碍有关,HLRCC 患者由于延胡索酸水化酶(FH)的失活引起体内延胡索酸的积累,促使 GPX4 被琥珀酸酯化,GPX4 活性下降使得 FH 失活的肾肿瘤细胞更易发生铁死亡。还有研究发现通过短干扰 RNA 敲除 GPX4 可以诱发铁死亡来杀死肾癌细胞。这些发现表明,针对 GSH/GPX 途径诱导铁死亡来治疗肾癌是一条可行的道路,这为肾癌的精准治疗提供了新的靶点。

在铁死亡诱导剂的作用下,即使某些对化疗药物耐药的肿瘤也能取得良好的治疗效果^[29],例如,胰腺癌细胞对化疗诱导的凋亡具有抵抗力,目前的放化疗几乎无效,但对青蒿素诱导的铁死亡非常敏感。Hangauer 等^[30]研究发现大部分高间质状态下的耐药癌细胞都是依赖脂质过氧化物酶 GPX4 生存的,在这些耐药细胞中使用 GPX4 抑制剂可以触发经典的铁死亡,从而防止体内肿瘤的复发。其研究数据显示靶向治疗或化疗药物与 GPX4 抑制剂联合治疗肿瘤可以有效减少癌细胞残留,但这种联合治疗往往也会导致毒副作用的增加。Markowitsch 等^[31]发现青蒿琥酯(ART)对于一些耐药的肾癌细胞也表现出抗肿瘤作用,数据显示 ART 显著增加了对治疗敏感和对舒尼替尼耐药 RCC 细胞的细胞毒性,并抑制癌细胞的增殖和生长,它能诱导治疗敏感的肾细胞癌发生铁死亡,并

增强 TKI 药物索拉非尼的抗肿瘤作用,该药物主要是通过促进 ROS 的产生、诱导铁死亡和阻滞细胞周期来达到抗肿瘤的目的。此外,许多癌细胞内的铁离子浓度要明显高于相应的非肿瘤细胞, Yang 等^[6]发现,表达致癌 RAS 基因的 BJ 细胞通过上调转铁蛋白受体 1(TfR1)和下调铁蛋白重链 1(FTH1),使其比正常细胞拥有更高的细胞内铁离子水平,并且对铁死亡敏感。Schonberg 等^[32]发现与正常细胞相比,胶质瘤肿瘤干细胞更加依赖微环境中的铁离子,转铁蛋白的表达也明显增加,而铁蛋白的过度消耗会破坏肿瘤干细胞的有丝分裂过程。最近有研究发现^[33],盐霉素及其合成衍生物 AM5 可利用溶酶体中积累的铁离子催化产生 ROS,从而诱导对传统癌症治疗耐药的癌症干细胞的铁死亡。而肿瘤细胞内高水平的铁离子能在一定程度上促进铁死亡的发生。以上这些证据表明,铁死亡诱导剂可能为未来 RCC 和耐药 RCC 的治疗开辟一条新途径。

近年来针对铁死亡途径的纳米材料的研究也越来越多,研究报道的诱导铁死亡途径治疗癌症的纳米材料大多都是铁基纳米材料,高含量的铁有助于使细胞发生铁死亡,它们靶向在肿瘤特异性部位聚集,并参与 Fenton 反应增加 ROS 水平以诱发铁死亡杀死肿瘤细胞^[34],但铁基纳米材料的效果并不尽人意,其通常需要非常高的铁剂量或额外的成分来实现组合效应。因此, Wang 等^[35]针对 GPX4 途径研发了一种新的精氨酸封端的硅酸锰纳米气泡(AMSNs),它是一种基于纳米材料的铁死亡诱导剂,具有较高的肿瘤杀伤活性和生物相容性,与传统的纳米颗粒相比,基于精氨酸的超薄表面覆盖层和纳米气泡结构显著提高了 AMSNs 的 GSH 耗竭率,因谷胱甘肽耗竭,脂质修复系统中起关键作用的 GPX4 失活,继而诱发肾癌细胞的铁死亡。此外,GSH 耗竭过程中 AMSNs 的降解有助于锰离子和药物载药的释放,增强了 MRI 的对比度及化疗效果。实际上纳米材料的应用不仅可以提高肿瘤的靶向性,而且有助于克服多药耐药的挑战。目前已有不同的纳米铁诱导剂与基因疗法、免疫疗法等其他疗法联合应用表现出显著增强的抗肿瘤效果和较高的安全性,但仍需要临床试验和疗效评估来揭示靶向治疗的安全性和实际效果。

4 总结与展望

铁死亡作为一种独特的细胞死亡方式,其发现对于肿瘤学领域具有重要意义,近年来以铁死亡为基础的肿瘤治疗研究迅速增加,越来越多的证据表明了铁死亡的抗癌潜力,像青蒿琥酯和 Erastin 这样的铁死亡诱导剂能使部分耐药癌细胞重新变得敏感,包括胶质母细胞瘤、卵巢癌和非小细胞肺癌细胞。在未来,靶向铁死亡的药物有望用于肾癌的

治疗,使肾癌患者病情好转甚至治愈,这些药物还可与那些靶向药物、免疫治疗药物和细胞毒药物联合使用,成为癌症治疗和克服药物耐药性的新策略,但这仍需进一步临床研究。目前对于铁死亡仍有许多问题尚未解决,发生铁死亡的癌细胞会释放各种信号分子,要么抑制肿瘤生长,要么促进癌症和其他疾病的进展,所以铁死亡诱导剂的类型、用药指征、最佳剂量及其特异性仍有待探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, et al. Neuronal Cell Death[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2):813-880.
- [2] Zhang Y, Shi J, Liu X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10):1181-1192.
- [3] Biegging KT, Attardi LD. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(2):97-106.
- [4] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3):285-296.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [6] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, non-apoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells[J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3):234-245.
- [7] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6):582-592.
- [8] Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(3):419-425.
- [9] Brigelius-Flohé R, Kipp A. Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(11):1555-1568.
- [10] Chen L, Hambright WS, Na R, et al. Ablation of the Ferroptosis Inhibitor Glutathione Peroxidase 4 in Neurons Results in Rapid Motor Neuron Degeneration and Paralysis[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47):28097-28106.
- [11] Sato H, Tamba M, Ishii T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(17):11455-11458.
- [12] Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4):657.
- [13] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545):57-62.
- [14] Liu DS, Duong CP, Haupt S, et al. Inhibiting the system xC-/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14844.
- [15] Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, et al. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3):274-286.
- [16] Wang M, Mao C, Ouyang L, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11):2329-2343.
- [17] Mao C, Wang X, Liu Y, et al. A G3BP1-Interacting lncRNA Promotes Ferroptosis and Apoptosis in Cancer via Nuclear Sequestration of p53[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13):3484-3496.
- [18] Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):2195.
- [19] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):106-119.
- [20] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(4):354-366.
- [21] Das M. Combined treatment for locally advanced pancreatic cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7):e351.
- [22] Gai C, Yu M, Li Z, et al. Acetaminophen sensitizing erastin-induced ferroptosis via modulation of Nrf2/heme oxygenase-1 signaling pathway in non-small-cell lung cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4):3329-3339.
- [23] Miess H, Dankworth B, Gouw AM, et al. The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(40):5435-5450.
- [24] Nie J, Lin B, Zhou M, et al. Role of ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(12):2329-2337.
- [25] Zhang Y, Zhuang L, Gan B. BAP1 suppresses tumor development by inducing ferroptosis upon SLC7A11 repression[J]. *Mol Cell Oncol*, 2019, 6(1):1536845.
- [26] Gan B. DUBbing Ferroptosis in Cancer Cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8):1749-1750.
- [27] Cramer SL, Saha A, Liu J, et al. Systemic depletion of L-cyst(e)ine with cyst(e)inase increases reactive oxygen species and suppresses tumor growth[J]. *Nat Med*, 2017, 23(1):120-127.
- [28] Kerins MJ, Milligan J, Wohlschlegel JA, et al. Fumarate hydratase inactivation in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer is synthetic lethal with ferroptosis induction[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9):2757-2766.

- treatment of impacted ureteral calculi[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(36):e21692.
- [21] 刘洪志, 彭华, 李硕丰, 等. 钬激光与气压弹道碎石术治疗 ESWL 失败后的输尿管中下段结石的临床疗效比较[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(5):826-830.
- [22] Winship B, Wollin D, Carlos E, et al. The Rise and Fall of High Temperatures During Ureteroscopic Holmium Laser Lithotripsy[J]. *J Endourol*, 2019, 33(10):794-799.
- [23] Anan G, Kudo D, Matsuoka T, et al. The impact of preoperative percutaneous nephrostomy as a treatment strategy before flexible ureteroscopy for impacted upper ureteral stones with hydronephrosis [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(10):3756-3765.
- [24] Traxer O, Keller EX. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium: YAG laser[J]. *World J Urol*, 2020, 38(8):1883-1894.
- [25] 龚春雨, 屈锐, 邓慧卓, 等. 钬激光手术常用功率的热效应初步研究[J]. *中国卫生产业*, 2017, 14(08):55-56.
- [26] Dretler SP, Young RH. Stone granuloma: a cause of ureteral stricture[J]. *J Urol*, 1993, 150(6):1800-1802.
- [27] Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, et al. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi [J]. *J Urol*, 1998, 159(3):723-726.
- [28] Brito AH, Mitre AI, Srougi M. Ureteroscopic pneumatic lithotripsy of impacted ureteral calculi[J]. *Int Braz J Urol*, 2006, 32(3):295-299.
- [29] 叶照华, 米其武, 罗杰鑫, 等. 输尿管结石行输尿管镜下碎石术后并发输尿管狭窄的危险因素分析[J/OL]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2017, 11(1):46-48.
- [30] Dong H, Peng Y, Li L, et al. Prevention strategies for ureteral stricture following ureteroscopic lithotripsy [J]. *Asian J Urol*, 2018, 5(2):94-100.
- [31] Tefik T, Buttice S, Somani B, et al. Impact of ureteral access sheath force of insertion on ureteral trauma: In vivo preliminary study with 7 patients[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2018, 24(6):514-520.
- [32] Cooper JL, François N, Sourial MW, et al. The Impact of Ureteral Access Sheath Use on the Development of Abnormal Postoperative Upper Tract Imaging after Ureteroscopy[J]. *J Urol*, 2020, 204(5):976-981.
- [33] Mitsuzuka K, Nakano O, Takahashi N, et al. Identification of factors associated with postoperative febrile urinary tract infection after ureteroscopy for urinary stones[J]. *Urolithiasis*, 2016, 44(3):257-262.
- [34] Wang K, Wang G, Shi H, et al. Analysis of the clinical effect and long-term follow-up results of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy in the treatment of complicated upper ureteral calculi (report of 206 cases followed for 10 years)[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(11):1955-1960.
- [35] Werthemann P, Weikert S, Enzmann T, et al. A Stent for Every Stone? Pretesting Habits and Outcomes from a German Multicenter Prospective Study on the Benchmarks of Ureteroscopic Stone Treatment (BUSTER) [J]. *Urol Int*, 2020, 104(5-6):431-436.
- [36] Ordonez M, Hwang EC, Borofsky M, et al. Ureteral stent versus no ureteral stent for ureteroscopy in the management of renal and ureteral calculi[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2:CD012703.
- [37] 郑树江, 安海泉. 输尿管镜下钬激光碎石术后并发输尿管狭窄的回顾分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(48):12-13.
- [38] Inoue T. Editorial Comment to Dual ureteral stent placement after redo laser endoureterotomy to manage persistent ureteral stricture[J]. *IJU Case Rep*, 2020, 3(3):96.

(收稿日期:2021-10-16)

(上接第 477 页)

- [29] 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.
- [30] Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition[J]. *Nature*, 2017, 551(7679):247-250.
- [31] Markowitsch SD, Schupp P, Lauckner J, et al. Artesunate Inhibits Growth of Sunitinib-Resistant Renal Cell Carcinoma Cells through Cell Cycle Arrest and Induction of Ferroptosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11):3150.
- [32] Schonberg DL, Miller TE, Wu Q, et al. Preferential Iron Trafficking Characterizes Glioblastoma Stem-like Cells[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4):441-455.
- [33] Mai TT, Hamaï A, Hienzsch A, et al. Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes[J]. *Nat Chem*, 2017, 9(10):1025-1033.
- [34] Shen Z, Song J, Yung BC, et al. Emerging Strategies of Cancer Therapy Based on Ferroptosis[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(12):e1704007.
- [35] Wang S, Li F, Qiao R, et al. Arginine-Rich Manganese Silicate Nanobubbles as a Ferroptosis-Inducing Agent for Tumor-Targeted Theranostics [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12):12380-12392.

(收稿日期:2021-08-24)