

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260331

铁死亡抑制蛋白1(FSP1)-辅酶Q10(CoQ10)和二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)双通路在肝细胞癌铁死亡中的作用及其临床意义

杨晶涵¹, 王中峰², 王越晖¹

1 吉林大学第一医院老年病科, 长春 130021

2 吉林大学第一医院肝胆胰内科, 长春 130021

通信作者: 王越晖, yuehuiwang300@jlu.edu.cn (ORCID: 0009-0003-3103-1504)

摘要: 肝细胞癌(HCC)是全球常见且致死率高的恶性肿瘤,患者总体生存获益有限、耐药问题突出,亟需新的增敏策略和分层体系。铁死亡是一种铁依赖的脂质过氧化细胞死亡形式,与肿瘤治疗反应密切相关。除经典的谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)/谷胱甘肽(GSH)通路外,铁死亡抑制蛋白1(FSP1)-辅酶Q10(CoQ10)和二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)是两条新的抗铁死亡通路,分别在质膜和线粒体发挥作用,与GPX4协同决定细胞对铁死亡的敏感性。本文系统综述了FSP1-CoQ10和DHODH通路在HCC中的作用机制与研究进展,并提出相关治疗策略以及展望其临床转化应用前景。

关键词: 癌, 肝细胞; 铁死亡; 信号传导; 病理过程; 治疗学

基金项目: 吉林省医疗卫生人才专项项目(JLSRCZX2025-018)

Dual ferroptosis suppressor protein 1-coenzyme Q10 and dihydroorotate dehydrogenase pathways in ferroptosis of hepatocellular carcinoma: Mechanisms and its clinical significance

YANG Jinghan¹, WANG Zhongfeng², WANG Yuehui¹

1. Department of Geriatrics, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Department of Hepatopancreatobiliary Medicine, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: WANG Yuehui, yuehuiwang300@jlu.edu.cn (ORCID: 0009-0003-3103-1504)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor with a high fatality rate worldwide, with limited overall survival benefits and pronounced drug resistance issues, highlighting the urgent need for novel sensitization strategies and patient stratification systems. Ferroptosis, as an iron-dependent form of lipid peroxidation-driven cell death, is closely associated with tumor treatment responses. In addition to the classic glutathione peroxidase 4 (GPX4)/glutathione (GSH) pathway, the ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1)-coenzyme Q10 (CoQ10) pathways and the dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) pathway are two newly identified anti-ferroptosis pathways that function at the plasma membrane and mitochondria, respectively, and determine cellular sensitivity to ferroptosis in synergy with GPX4. This article systematically reviews the mechanism of action of the FSP1-CoQ10 and DHODH pathways in HCC and related research advances, proposes related therapeutic strategies, and look forward to its clinical translation and application prospects.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Ferroptosis; Signal Transduction; Pathologic Processes; Therapeutics

Research funding: Jilin Provincial Special Program for Healthcare Talents (JLSRCZX2025-018)

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球范围内第六大常见恶性肿瘤,也是导致肿瘤相关死亡的第

三大主要原因。根据2020年的统计数据显示,全球约有新发HCC病例90万和死亡病例83万,疾病负担呈现出

持续加重的态势^[1]。尽管分子靶向药物和免疫治疗为HCC的治疗开辟了新的途径,但患者的总体生存获益仍然相对有限^[2]。由于获得性耐药与原发性耐药现象普遍存在,且不同病因背景及肝功能分层的治疗效果差异显著,因此,目前迫切需要开发基于疾病发生机制的增敏治疗策略,并构建具有可操作性的患者分层体系。

铁死亡作为一种受调控的细胞死亡方式,其核心特征为铁依赖性脂质过氧化。近年来,大量研究表明铁死亡与肿瘤的发生、发展以及治疗反应之间存在着紧密的联系^[3]。除经典的谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)/谷胱甘肽(glutathione, GSH)抗氧化体系之外,研究陆续揭示出另外两条具有潜在药物开发价值的抗铁死亡防御通路:其一,铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)可通过维持辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)的还原状态发挥抗铁死亡作用,其作用部位主要集中于质膜邻域;其二,以线粒体内的二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)为核心,依赖CoQ/电子传递链来维持脂质氧化还原稳态^[4-5]。这两条通路与GPX4协同作用,共同调控细胞对铁死亡的敏感性,可能对HCC的系统治疗反应产生重要影响。

本文着重探讨FSP1-CoQ10与DHODH双通路在HCC铁死亡中的关键作用机制以及药理学研究进展。通过系统梳理分子调控网络,分析这两条通路与现有系统治疗和局部治疗之间的协同作用证据,并进一步提出基于通路活性检测和脂质组学特征分析的分层与联合治疗策略设想,旨在为后续临床试验的设计和转化应用提供科学、可行的思路及方案。

1 铁死亡的分子与代谢机制

1.1 铁死亡核心事件与检测要点 铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化所驱动的受调控细胞死亡形式。在形态学层面,其典型特征表现为线粒体体积缩小、嵴数量减少以及膜致密度增加^[6-7]。从生化本质来看,是多不饱和脂肪酸磷脂(polyunsaturated fatty acid phospholipid, PUFA-PL)发生自由基链式过氧化反应,进而导致膜通透性失衡和细胞损伤。脂质底物主要通过长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)与溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)介导,装配进入膜磷脂,形成易于氧化的PUFA-PL池^[8]。在实验检测方面,常用C11-BODIPY 581/591进行标记,

并结合流式细胞术或活细胞成像技术来评估脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平;4-羟基壬烯醛与丙二醛加成物的检测可提示终末过氧化负荷情况;透射电子显微镜观察则可提供铁死亡的形态学证据^[9-10]。在药理学研究中, Ferrostatin-1与Liproxstatin-1能够选择性抑制铁死亡过程,这为铁死亡过程的特异性与可逆性提供了有力佐证^[11-12]。上述检测指标与方法共同构成了铁死亡研究及干预效果评价的基本工具集合。

1.2 FSP1-CoQ10通路的空间定位与功能 FSP1(又称AIFM2)通过N端肉豆蔻酰化修饰定位于质膜邻域,作为一种还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸[NAD(P)H]依赖的氧化还原酶,其能够将氧化型CoQ10还原为泛醌醇(ubiquinol, CoQH₂)^[13]。CoQH₂在膜相环境中可清除脂质自由基,有效阻断PUFA-PL的链式过氧化反应,从而在不依赖GSH/GPX4的情况下,为细胞提供一条独立的抗铁死亡防御通路。近期研究表明, FSP1还能催化维生素K进行非常规还原循环,生成还原型维生素K,以增强膜相的抗氧化能力^[14]。这提示“CoQ10轴+维生素K轴”共同构成了FSP1的功能体系。随着对该通路结构生物学和药理学的不断深入,为后续小分子抑制剂的研发以及药物重定位提供了明确的靶点和作用位点线索。

1.3 DHODH通路的线粒体维度防御 DHODH定位于线粒体内膜,能够催化二氢乳清酸发生氧化反应,并将电子转移至CoQ,使其再生为CoQH₂,从而在线粒体膜域抑制脂质过氧化和铁死亡的发生^[5]。该通路与嘧啶生物合成过程以及电子传递链相互耦联,既能够维持细胞的代谢稳态,又承担着抗氧化功能。在GPX4表达降低或活性受到限制时, DHODH的防御作用显得尤为关键。研究表明,在GPX4低表达的肿瘤细胞中抑制DHODH可有效诱导铁死亡,并与GPX4抑制剂或其他铁死亡诱导剂产生协同效应,表明该通路具有药物开发靶点和联合干预的潜力^[15]。

1.4 与GPX4轴的关系和功能分配 GPX4以GSH为辅因子,在细胞内还原磷脂氢过氧化物,是细胞“全局”抗氧化系统的核心^[16-17]。FSP1-CoQ10通路在质膜与脂筏等膜相微环境中通过再生膜嵌入式抗氧化剂,形成“膜相”抗氧化屏障^[18-19]。DHODH通路在线粒体膜域维持CoQ的氧化还原循环,提供“线粒体”层面的抗氧化防护^[20]。这3条通路在亚细胞空间分布和生化功能上并行且互补,并在一定条件下具备相互代偿的能力。当其中任何一条通路受到抑制时,细胞对其余通路的依赖程度会增加,此时联合干预更容易触发致死性的脂质过氧

化反应。因此,围绕GPX4、FSP1与DHODH的功能分配及交互作用,构建以“通路活性-脂质底物-氧化还原状态”为核心的评估体系,有望为后续的患者分层选择和联合治疗策略提供可验证的生物学依据(图1)。

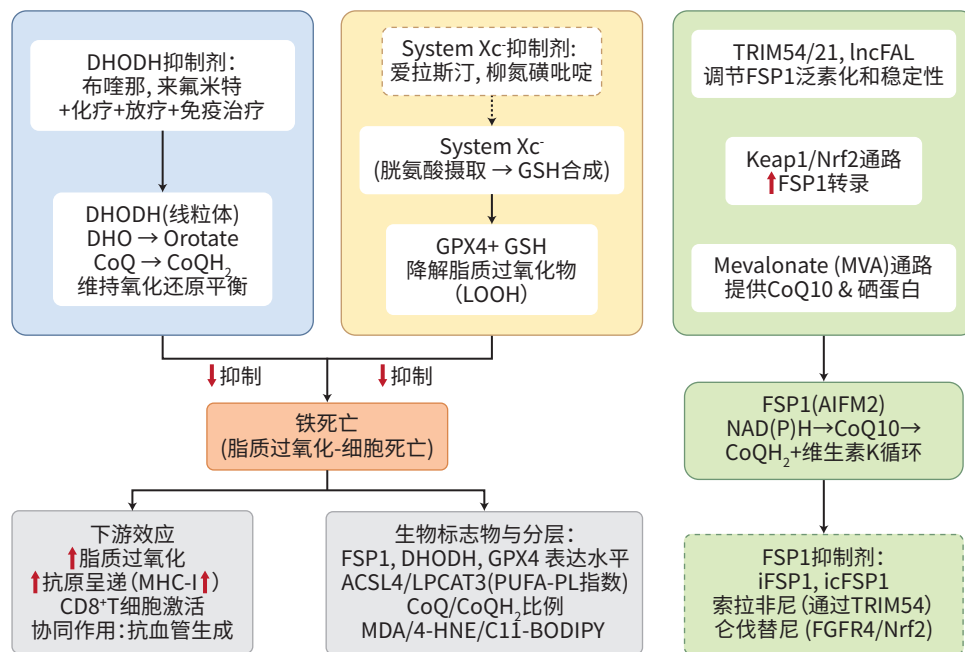
2 FSP1-CoQ10通路在HCC铁死亡中的作用

2.1 FSP1在HCC中的表达谱特征及预后评估价值 多组公开转录组数据库及组织学研究结果表明,FSP1在HCC组织中总体呈现上调趋势,且与患者不良预后密切相关。对TCGA-LIHC等队列分析发现,FSP1高表达人群的总生存期和无复发生存期均较短。免疫组化及蛋白水平检测也证实,肿瘤组织中FSP1的表达水平高于邻近肝组织^[21-22]。功能学实验显示,抑制或沉默FSP1能够增强脂质过氧化、诱导铁死亡,并在异种移植与原位模型中抑制肿瘤生长,同时伴随树突状细胞与T细胞浸润增加^[23]。上述研究结果表明,FSP1不仅参与代谢应激应答,还可能通过影响免疫微环境来促进肿瘤进展,因而其具备作为潜在不良预后标志物和治疗靶点的价值。

2.2 FSP1上游调控网络的多元机制解析 在转录调控

层面,Kelch样ECH相关蛋白1/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)信号通路通过抗氧化反应元件激活多条抗铁死亡防御轴,FSP1被证实是其中的关键下游效应分子之一^[24-25]。从代谢角度分析,CoQ的生物合成依赖于甲羟戊酸(mevalonate, MVA)通路,抑制该通路可减少CoQ10的供给,并影响硒蛋白翻译,进而同步削弱FSP1-CoQ10与GPX4两条防御轴,显著提高细胞对铁死亡的敏感性^[26-27]。在蛋白稳态方面,E3泛素连接酶介导的翻译后修饰会影响FSP1的定位和稳定性。已有研究表明,含三联结构域蛋白54(tripartite motif containing 54, TRIM54)可促进FSP1泛素化降解,而TRIM21的K63型修饰有助于其向质膜转位^[28-29]。此外,铁死亡相关长链非编码RNA-TRIM69信号可抑制FSP1降解,降低细胞对铁死亡的敏感性^[30]。上述“转录-代谢-蛋白稳态”三级调控机制共同决定了FSP1的活性状态,为患者分层和联合干预提供了可测量的生物标志物及可药物化靶点。

2.3 FSP1在系统治疗中的角色:基于铁死亡效应的耐药机制与逆转策略 除多靶点酪氨酸激酶抑制作用外,索拉非尼还能通过促进TRIM54介导的FSP1泛素化降



注:DHODH,二氢乳清酸脱氢酶;DHO,二氢乳清酸;Orotate,乳清酸根;CoQ/CoQH₂,辅酶Q/泛醌醇;System Xc⁻,胱氨酸/谷氨酸反向转运系统;GSH,谷胱甘肽;LOOH,脂质过氧化物;GPX4,谷胱甘肽过氧化物酶4;TRIM54/21,含三联结构域蛋白54/21;lncFAL,铁死亡相关长链非编码RNA;Keap1/Nrf2,Kelch样ECH相关蛋白1/核因子E2相关因子2;MVA,甲羟戊酸;FSP1,铁死亡抑制蛋白1;AIFM2,凋亡诱导因子线粒体相关蛋白2;NAD(P)H,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;FGFR4,成纤维生长因子受体4;MHC-I,主要组织相容性复合体I类分子;ACSL4/LPCAT3,长链脂酰辅酶A合成酶4/溶血磷脂酰胆碱转移酶3;PUFA-PL,多不饱和脂肪酸磷脂;MDA/4-HNE/C11-BODIPY,丙二醛/4-羟基壬烯醛/C11-BODIPY探针。

图1 FSP1-CoQ10与DHODH双通路在肝细胞癌铁死亡中的作用机制与转化策略

Figure 1 Dual-pathway mechanism and translational strategy of FSP1-CoQ10 and DHODH in ferroptosis of HCC

解,增强脂质过氧化并诱导铁死亡。在体内外模型中,FSP1下调与索拉非尼敏感性提高相一致^[29]。临床前研究表明,FSP1高表达的肿瘤细胞对索拉非尼敏感性较低,抑制FSP1可部分恢复索拉非尼的药效。仑伐替尼通过抑制成纤维生长因子受体4诱导铁死亡,其疗效受Nrf2活性调控,提示Nrf2/FSP1信号通路状态可能影响肿瘤细胞对仑伐替尼的治疗反应^[31-32]。基于此,可依据FSP1表达水平和Nrf2活性对患者进行分层,探索“酪氨酸激酶抑制剂与FSP1抑制剂联用”或“酪氨酸激酶抑制剂与MVA通路抑制剂联用”等治疗方案,以应对获得性耐药并扩大治疗窗口。

2.4 FSP1相关药物研究现状 目前,以FSP1作为铁死亡抑制子靶点的药物研发正逐步开展。FSP1通过NAD(P)H-CoQ10-FSP1轴以及非经典维生素K还原循环发挥抗氧化作用,从而抑制脂质过氧化并抵抗铁死亡^[13-14,33]。初代抑制剂iFSP1是通过小分子筛选获得的代表性化合物,其半数有效浓度约为103 nmol/L,可特异性抑制FSP1,并增强癌细胞对铁死亡的敏感性,但由于物种特异性和体内适用性限制,其在小鼠模型中的应用受到制约^[23,34]。为此,Nakamura等^[35]通过联合化学与基因筛选,发现了跨物种适用的viFSP1抑制剂,并验证其可诱导铁死亡以及在多种细胞模型中发挥作用。此外,Hendricks等^[36]通过结构多样化的的小分子筛选,鉴定出非竞争性抑制剂FSEN1可与GPX4抑制剂等铁死亡诱导剂协同作用,促进细胞死亡。Nakamura等^[37]的研究报道了一类3-苯基喹啉类抑制剂(以icFSP1为代表),其作用机制不依赖于经典酶活性抑制,而是通过诱导FSP1在膜上发生重定位和相分离,进而促进铁死亡。在HCC动物模型中,iFSP1已被证明可显著减少肿瘤负荷并增强免疫细胞(包括树突状细胞、巨噬细胞和T细胞)浸润,提示其具备体内抗肿瘤的潜在价值^[23]。未来研究仍需优化抑制剂的体内稳定性、靶向性和安全性,以推动其向临床转化应用。

3 DHODH通路在HCC铁死亡中的作用

3.1 线粒体抗氧化防御与DHODH依赖性 DHODH定位于线粒体内膜,其可将嘧啶合成与电子传递过程相耦联,将CoQ还原为CoQH₂,进而维持线粒体膜域的抗氧化能力,抑制脂质过氧化^[38]。多项基础研究表明,在GPX4表达降低或活性受限的情况下,细胞对DHODH的依赖程度显著增加。抑制DHODH可触发明显的铁死亡表型,并抑制肿瘤负荷^[38-40]。这一现象提示,HCC存在

以“线粒体抗氧化能力不足”为特征的可分层人群,其潜在标志物涵盖DHODH表达或活性、线粒体CoQ/CoQH₂比值以及脂质过氧化水平。值得注意的是,DHODH抑制可能伴随嘧啶缺乏相关毒性,需在分层的基础上权衡剂量与暴露情况。

3.2 抑制剂与联合策略 布喹那是具有代表性的高选择性DHODH抑制剂,能够在GPX4功能受限的模型中诱导铁死亡,并抑制肿瘤生长。当与铁死亡诱导药物(如抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运系统的药物或直接抑制GPX4的分子)联用时,协同效应更为显著^[38]。临床已应用的DHODH抑制剂来氟米特,其代谢产物特立氟胺在多种肿瘤模型中均显示出抗增殖活性^[41-42]。在肝癌临床前研究中,来氟米特与低剂量奥沙利铂联用可进一步提高脂质过氧化水平,抑制肿瘤进展,提示“化疗联合DHODH抑制”策略的可行性。放疗可增加膜脂过氧化负荷,与DHODH抑制在机制上具有互补性^[43]。在免疫治疗背景下,DHODH抑制通过调节代谢应激与抗原加工过程,可能增强药物反应^[41]。在药物研发管线方面,布喹那已进入多项早期临床研究,并且已出现用于人源DHODH的放射性示踪剂,为开展药代动力学研究与患者筛选提供了工具^[44-45]。

3.3 脂质代谢与免疫微环境 DHODH抑制不仅会改变肿瘤细胞的脂质氧化还原状态,还会影响抗原呈递通路与细胞因子网络。多组学证据显示,抑制DHODH可上调主要组织相容性复合体I类分子表达,并增强抗原加工基因表达,从而提高肿瘤细胞对CD8⁺T细胞杀伤的敏感性^[41]。在小鼠同系移植瘤模型中,DHODH抑制与程序性死亡受体1通路阻断联合使用可提升抗肿瘤效果,为免疫检查点抑制剂联合DHODH抑制提供了生物学依据^[41]。铁死亡诱导过程中还可释放损伤相关分子模式,并重塑血管与基质,推测其与抗血管治疗存在互补作用^[46-48]。基于此,在免疫治疗加抗血管治疗为基础的一线或转化治疗路径中,纳入DHODH抑制剂并结合分层生物标志物,有望形成“代谢调控-铁死亡诱导-免疫激活”的正向联动效应。

4 转化路径与临床前景

4.1 治疗框架与策略选择 FSP1-CoQ10与DHODH通路分别在维持质膜与线粒体抗脂质过氧化中发挥核心作用^[49-50]。在临床转化过程中,可遵循以下原则:这两条通路呈并行且互补的关系,在应激条件下可产生代偿效应。临床起始治疗方案应依据肿瘤对膜相或线粒体

抗氧化的依赖程度进行选择。对于FSP1表达升高、MVA通路活跃或膜相氧化应激突出的患者,更适合以FSP1抑制作为治疗切入点。若患者GPX4功能受限、线粒体氧化压力较高或线粒体CoQ氧化还原失衡,则更适合采用DHODH抑制策略。对于同时依赖两条防御轴表型或者单药治疗后出现对侧通路代偿的患者,在确保安全可控的前提下可采用双靶联合治疗方案。序贯治疗策略建议先以单靶点治疗为起始,并设定早期评估节点,若证实存在代偿现象再引入第二靶点,此种策略有助于降低毒性叠加风险,同时验证肿瘤对通路的依赖性。

4.2 生物标志物与患者分层 对患者进行分层评估时,可从通路活性、底物易氧化性和氧化还原状态3个方面展开。通路活性可通过检测FSP1、DHODH、GPX4的基因与蛋白表达水平、免疫组化评分,以及Nr1h2与MVA相关标志物进行判断。底物易氧化性可通过ACSL4和LPCAT3的表达水平、多不饱和脂质含量,并结合脂质组学构建的PUFA-PL指数进行评价^[51]。氧化还原状态可通过检测CoQ总量、CoQ/CoQH₂比值、GSH及其还原型与氧化型的比例,以及脂质过氧化指标(如丙二醛、4-羟基壬烯醛和C11-BODIPY)进行监测^[52-53]。基于以上指标,可将患者初步划分为以FSP1依赖为主、以DHODH依赖为主和双依赖3个类别。建议采用“组织活检联合血浆脂质/代谢组学”的双通路检测方法,并在治疗早期进行一次复测,以动态校正分层结果。

4.3 围治疗期与联合路径 在系统治疗中,FSP1或DHODH抑制与酪氨酸激酶抑制剂联合应用,有望通过增加脂质过氧化负荷、降低抗氧化阈值,从而提高患者的治疗应答率。与免疫检查点抑制剂联合,可能通过增强抗原呈递功能、改善肿瘤微环境实现增敏效果。而与抗血管生成治疗联合,可能在代谢供氧与免疫原性细胞死亡之间形成协同作用。在局部治疗方面,经动脉化疗栓塞与肝动脉灌注可改变肿瘤的灌注和代谢状态,在栓塞后的再灌注阶段引入通路抑制剂具有理论依据。消融与放射治疗可提高脂质过氧化水平并暴露新抗原,术后短期维持性应用通路抑制剂并与全身治疗联动,可能有助于降低微转移风险。围手术期可采用“术前机会窗与术后维持”的治疗设计:术前进行短期低剂量干预,采集组织与血液样本评估药效学反应;术后根据残余病灶与分子分型决定是否维持或调整治疗方案。

4.4 安全性与肝功能分层 HCC患者常合并慢性肝病,治疗前需依据蔡尔德-皮尤评分(Child-Pugh Score,

Child-Pugh评分)与肝储备功能进行风险评估。对于Child-Pugh A级患者,可考虑单靶点起始治疗或与标准全身治疗进行低强度联合,并密切监测转氨酶、胆红素与凝血功能等指标。Child-Pugh B级患者建议从较低剂量起始治疗,并适当延长给药间隔,双靶联合治疗应慎重考虑。Child-Pugh C级患者应以支持治疗为主,药物探索应在临床试验框架内进行。DHODH抑制可能引发骨髓抑制与嘧啶代谢相关不良反应;FSP1抑制的临床安全性证据尚不充分,应重点关注肝毒性与心血管风险,并制订早期停药阈值和不良反应处置预案,以确保治疗安全。

4.5 临床试验与管线建议 临床试验可优先从两个方面开展:早期探索性研究应以生物标志物为前置条件,纳入FSP1高表达或存在DHODH依赖特征的患者人群,评估客观缓解率、无进展生存期与药代动力学参数,并将组织学与循环脂质过氧化指标作为关键药效学终点;联合方案的队列扩展研究可在一线或二线标准治疗基础上加入低剂量通路抑制剂,比较生存终点与安全性差异,明确给药路径与监测流程。对于局部治疗人群,可设计“小样本机会窗研究与术后维持”的信号试验,重点考察分子端点与微残留病灶控制。试验登记时应同步规划伴随诊断,将FSP1、DHODH和GPX4的状态及CoQ氧化还原比值纳入入组与疗效评估体系,形成包含诊断、用药、监测与治疗调整的闭环管理,提高结果的可重复性与外部可验证性。

5 小结与展望

FSP1-CoQ10与DHODH通路共同构成HCC铁死亡防御的关键节点,为分层用药与联合治疗提供了可操作思路。本文围绕通路活性、底物易氧化性与氧化还原状态提出三级分层体系,并据此规划以FSP1为主导、以DHODH为主导及双靶联合治疗3条路径,同时强调在围治疗期与系统治疗、局部治疗的有机衔接,逐步形成包含诊断、用药、监测与治疗调整的闭环管理。然而,该领域目前仍存在若干关键问题有待突破:现有研究仍以细胞和动物实验为主;标志物检测缺乏统一标准,CoQ与CoQH₂定量及脂质组学指标尚无一致阈值;FSP1抑制的临床安全性资料有限,DHODH抑制的长期毒性与药物相互作用也需要系统评估。针对上述挑战,提出以下建议:开展多中心随机临床研究窗口期研究,同步推进伴随诊断与生物样本库建设,规范检测与质量控制;结合单细胞与空间组学验证分层体系的有效性;优化基

于FSP1-CoQ10/DHODH通路的促铁死亡干预与免疫治疗、抗血管生成治疗的联合方案,加快形成可复制的临床证据与转化路径。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 杨晶涵负责资料分析,撰写论文;王中峰参与查阅文献,修改论文;王越晖负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] WANG Y, DENG BC. Hepatocellular carcinoma: Molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(3): 629-652. DOI: 10.1007/s10555-023-10084-4.
- [3] 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. DOI: 10.1186/s12943-022-01530-y.
- [4] ZHU HY, YANG YJ, DUAN YN, et al. Nrf2/FSP1/CoQ10 axis-mediated ferroptosis is involved in sodium aescinate-induced nephrotoxicity[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 759: 110100. DOI: 10.1016/j.abb.2024.110100.
- [5] CAO JH, CHEN X, CHEN LL, et al. DHODH-mediated mitochondrial redox homeostasis: A novel ferroptosis regulator and promising therapeutic target[J]. *Redox Biol*, 2025, 85: 103788. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103788.
- [6] JIANG XJ, STOCKWELL BR, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [7] 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.
- [8] STOCKWELL BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003.
- [9] THI NGHIEM TH, KUSUMA F, PARK J, et al. Brief guide to detecting ferroptosis[J]. *Mol Cells*, 2025, 48(11): 100276. DOI: 10.1016/j.mocell.2025.100276.
- [10] MARTINEZ AM, KIM A, YANG WS. Detection of ferroptosis by BODIPYTM 581/591 C11[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2108: 125-130. DOI: 10.1007/978-1-0716-0247-8_11.
- [11] YAN HF, ZOU T, TUO QZ, et al. Ferroptosis: Mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49. DOI: 10.1038/s41392-020-00428-9.
- [12] ZILKA O, SHAH R, LI B, et al. On the mechanism of cytoprotection by ferrostatin-1 and liproxstatin-1 and the role of lipid peroxidation in ferroptotic cell death[J]. *ACS Cent Sci*, 2017, 3(3): 232-243. DOI: 10.1021/acscentsci.7b00028.
- [13] LI WT, LIANG L, LIU SY, et al. FSP1: A key regulator of ferroptosis[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(9): 753-764. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.05.013.
- [14] MISHIMA E, ITO J, WU ZJ, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2022, 608(7924): 778-783. DOI: 10.1038/s41586-022-05022-3.
- [15] FANG WX, XIE SY, DENG W. Ferroptosis mechanisms and regulations in cardiovascular diseases in the past, present, and future[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1): 17. DOI: 10.1007/s10565-024-09853-w.
- [16] WEAVER K, SKOUTA R. The selenoprotein glutathione peroxidase 4: From molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 891. DOI: 10.3390/biomedicines10040891.
- [17] CONRAD M, KAGAN VE, BAYIR H, et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(9-10): 602-619. DOI: 10.1101/gad.314674.118.
- [18] BERSUKER K, HENDRICKS JM, LI ZP, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.
- [19] DOLL S, FREITAS FP, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
- [20] WANG C, CHEN CC, ZHOU JB, et al. DHODH alleviates heart failure via the modulation of CoQ-related ferroptotic inhibition[J]. *Front Biosci*, 2024, 29(7): 267. DOI: 10.31083/j.fbl2907267.
- [21] PENG W, LIANG J, QIAN XL, et al. IGF2BP1/AIFM2 axis regulates ferroptosis and glycolysis to drive hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cell Signal*, 2025, 130: 111660. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111660.
- [22] PEI WC, JIANG MR, LIU HY, et al. The prognostic and antitumor roles of key genes of ferroptosis in liver hepatocellular cancer and stomach adenocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2024, 39(4): 335-347. DOI: 10.3233/CBM-230114.
- [23] CHEU JW, LEE D, LI QD, et al. Ferroptosis suppressor protein 1 inhibition promotes tumor ferroptosis and anti-tumor immune responses in liver cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(1): 133-159. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.001.
- [24] KOPPULA P, LEI G, ZHANG YL, et al. A targetable CoQ-FSP1 axis drives ferroptosis- and radiation-resistance in KEAP1 inactive lung cancers[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2206. DOI: 10.1038/s41467-022-29905-1.
- [25] EMMANUEL N, LI HE, CHEN J, et al. FSP1 a novel KEAP1/NRF2 target gene regulating ferroptosis and radioresistance in lung cancers[J]. *Oncotarget*, 2022, 13: 1136-1139. DOI: 10.18632/oncotarget.28301.
- [26] LEE J, SEO Y, ROH JL. Emerging therapeutic strategies targeting GPX4-mediated ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13): 6452. DOI: 10.3390/ijms26136452.
- [27] CHEN YL, LEE D, KWAN KK, et al. Mevalonate pathway promotes liver cancer by suppressing ferroptosis through CoQ10 production and selenocysteine-tRNA modification[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(6): 1338-1352. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.06.034.
- [28] GONG J, LIU YH, WANG WJ, et al. TRIM21-promoted FSP1 plasma membrane translocation confers ferroptosis resistance in human cancers[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(29): 2302318. DOI: 10.1002/advs.202302318.
- [29] LIU MR, SHI C, SONG QY, et al. Sorafenib induces ferroptosis by promoting TRIM54-mediated FSP1 ubiquitination and degradation in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(10): e0246. DOI: 10.1097/HJC9.0000000000000246.
- [30] YUAN JS, LV T, YANG J, et al. HDLBP-stabilized IncFAL inhibits ferroptosis vulnerability by diminishing Trim69-dependent FSP1 degradation in hepatocellular carcinoma[J]. *Redox Biol*, 2022, 58: 102546. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102546.
- [31] ZHU XY, SHA XD, ZANG Y, et al. Current progress of ferroptosis study in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(9): 3621-3637. DOI: 10.7150/ijbs.96014.
- [32] ISEDA N, ITOH S, TOSHIDA K, et al. Ferroptosis is induced by lenvatinib through fibroblast growth factor receptor-4 inhibition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(7): 2272-2287. DOI: 10.1111/cas.15378.
- [33] ZENG FR, CHEN X, DENG GT. The anti-ferroptotic role of FSP1: Current molecular mechanism and therapeutic approach[J]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 37. DOI: 10.1186/s43556-022-00105-z.

- [34] XAVIER DA SILVA TN, SCHULTE C, ALVES AN, et al. Molecular characterization of AIFM2/FSP1 inhibition by iFSP1-like molecules [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 281. DOI: 10.1038/s41419-023-05787-z.
- [35] NAKAMURA T, MISHIMA E, YAMADA N, et al. Integrated chemical and genetic screens unveil FSP1 mechanisms of ferroptosis regulation[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, 30(11): 1806-1815. DOI: 10.1038/s41594-023-01136-y.
- [36] HENDRICKS JM, DOUBRAVSKY CE, WEHRI E, et al. Identification of structurally diverse FSP1 inhibitors that sensitize cancer cells to ferroptosis[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(9): 1090-1103. DOI: 10.1016/j.chembiol.2023.04.007.
- [37] NAKAMURA T, HIPPE C, SANTOS DIAS MOURÃO A, et al. Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis[J]. *Nature*, 2023, 619(7969): 371-377. DOI: 10.1038/s41586-023-06255-6.
- [38] MAO C, LIU XG, ZHANG YL, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590. DOI: 10.1038/s41586-021-03539-7.
- [39] MA TY, DU JT, ZHANG YF, et al. GPX4-independent ferroptosis-a new strategy in disease's therapy[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 434. DOI: 10.1038/s41420-022-01212-0.
- [40] WANG FD, MIN JX. DHODH tangoing with GPX4 on the ferroptotic stage[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 244. DOI: 10.1038/s41392-021-00656-7.
- [41] MULLEN NJ, SHUKLA SK, THAKUR R, et al. DHODH inhibition enhances the efficacy of immune checkpoint blockade by increasing cancer cell antigen presentation[J]. *eLife*, 2024, 12: RP87292. DOI: 10.7554/eLife.87292.
- [42] YUAN YH, SUN WJ, XIE JQ, et al. RNA nanotherapeutics for hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Theranostics*, 2025, 15(3): 965-992. DOI: 10.7150/thno.102964.
- [43] ZHENG XG, JIN XD, YE F, et al. Ferroptosis: A novel regulated cell death participating in cellular stress response, radiotherapy, and immunotherapy[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 65. DOI: 10.1186/s40164-023-00427-w.
- [44] SCHWARTSMANN G, DODION P, VERMORKEN JB, et al. Phase I study of Brequinar sodium (NSC 368390) in patients with solid malignancies[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1990, 25(5): 345-351. DOI: 10.1007/BF00686235.
- [45] BANKA VK, SAINAS S, MARTINO E, et al. Radiosynthesis of [^{18}F] brequinar for *in vivo* PET imaging of hDHODH for potential studies of acute myeloid leukemia and cancers[J]. *RSC Med Chem*, 2024, 15(9): 3147-3161. DOI: 10.1039/d4md00433g.
- [46] KEPP O, KROEMER G. Is ferroptosis immunogenic? The devil is in the details! [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2127273. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2127273.
- [47] GAO CL, ZHANG HR, WANG XW. Current advances on the role of ferroptosis in tumor immune evasion[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 736. DOI: 10.1007/s12672-024-01573-1.
- [48] LOPES-COELHO F, MARTINS F, HIPÓLITO A, et al. The activation of endothelial cells relies on a ferroptosis-like mechanism: Novel perspectives in management of angiogenesis and cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 656229. DOI: 10.3389/fonc.2021.656229.
- [49] ZHOU Y, TAO L, ZHOU X, et al. DHODH and cancer: Promising prospects to be explored[J]. *Cancer Metab*, 2021, 9(1): 22. DOI: 10.1186/s40170-021-00250-z.
- [50] CHEN HS, WANG CY, LIU ZM, et al. Ferroptosis and its multifaceted role in cancer: Mechanisms and therapeutic approach[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(8): 1504. DOI: 10.3390/antiox11081504.
- [51] CHEN FQ, KANG R, LIU J, et al. The ACSL4 network regulates cell death and autophagy in diseases[J]. *Biology*, 2023, 12(6): 864. DOI: 10.3390/biology12060864.
- [52] DOLL S, PRONETH B, TYURINA YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98. DOI: 10.1038/nchembio.2239.
- [53] EBELING MC, POLANCO JR, QU J, et al. Improving retinal mitochondrial function as a treatment for age-related macular degeneration[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101552. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101552.

收稿日期: 2025-09-23; 录用日期: 2025-10-14

本文编辑: 朱晶

引证本文: YANG JH, WANG ZF, WANG YH. Dual ferroptosis suppressor protein 1-coenzyme Q10 and dihydroorotate dehydrogenase pathways in ferroptosis of hepatocellular carcinoma: Mechanisms and its clinical significance[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 726-732.

杨晶涵, 王中峰, 王越晖. 铁死亡抑制蛋白1(FSP1)-辅酶Q10(CoQ10)和二氢乳酸脱氢酶(DHODH)双通路在肝细胞癌铁死亡中的作用及其临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 726-732.