

• 综 述 •

# 巨噬细胞与肿瘤铁死亡的研究进展\*

刘 芳,樊婷婷,马晓霞,刘青林 综述,陈 彻<sup>△</sup>审校

甘肃中医药大学,甘肃兰州 730000

**摘 要:**巨噬细胞与肿瘤进展密切相关,既可以通过促进炎症、血管生成和免疫抑制等方式促进肿瘤的生长和扩散,也可以通过直接杀伤肿瘤细胞与引发特异性免疫应答等方式对肿瘤产生杀伤作用。铁死亡作为一种铁依赖性的脂质过氧化导致的细胞死亡方式,从铁稳态的角度调控可以有效地杀死肿瘤细胞,也可以释放促炎因子,引发炎症反应,改变肿瘤的生存环境以及降低肿瘤细胞的免疫易感性。近年来,越来越多的研究表明巨噬细胞与铁死亡存在密切关联。该文主要从巨噬细胞与铁死亡的功能特性及靶向治疗肿瘤方面介绍两者的影响关系,并从巨噬细胞两种分化表型的功能特性对治疗肿瘤铁死亡作一综述。

**关键词:**巨噬细胞; 肿瘤; 肿瘤微环境; 铁死亡; 铁代谢

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.019

**中图法分类号:**R392.12

**文章编号:**1673-4130(2025)09-1121-05

**文献标志码:**A

## Research progress on macrophages and tumor ferroptosis\*

LIU Fang, FAN Tingting, MA Xiaoxia, LIU Qinglin, CHEN Che<sup>△</sup>

Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

**Abstract:** Macrophages are closely related to tumor progression, and can promote tumor growth and proliferation by promoting inflammation, angiogenesis and immunosuppression and so on, as well as killing tumors by directly killing tumor cells and triggering specific immune responses. Iron death, as an iron-dependent cell death caused by lipid peroxidation, can effectively kill tumor cells when regulated from the perspective of iron homeostasis, and can also release pro-inflammatory factors, trigger inflammatory reactions, change the survival environment of tumors as well as reduce the immune susceptibility of tumor cells. In recent years, more and more studies have shown that macrophages and iron death are closely related. In this paper, the relationship between macrophages and iron death in terms of their functional properties and targeting of tumors are mainly introduced, and an overview of the functional properties of the two differentiated phenotypes of macrophages for the treatment of iron death in tumors is provided.

**Key words:** macrophages; tumor; tumor microenvironment; ferroptosis; iron metabolism

恶性肿瘤严重危及人类生命健康,现代医疗科技的进步促使各综合治疗手段日臻完善,而肿瘤细胞对化疗药物的抗药性使得肿瘤的复发与转移仍难以有效遏制,因此,寻找肿瘤细胞靶向治疗有望改善患者治疗及预后。巨噬细胞具有吞噬、清除异物、衰老或死亡细胞的作用,能够通过促进肿瘤的发生发展、血管生成、侵袭转移、免疫抑制等机制,保护肿瘤细胞免受化疗药物诱导的细胞凋亡。这些细胞广泛分布于人体各组织器官以及肿瘤微环境(TME)中,它们作为具有高度可塑性和异质性的关键细胞群体发挥着重要作用。而铁死亡作为一种依赖于铁元素的氧化性细胞死亡现象,其与细胞凋亡、坏死及自噬有显著区

别。有研究发现,铁死亡可改变肿瘤环境,降低免疫易感性并灭杀肿瘤细胞还能提高对其他治疗的反应。值得注意的是,巨噬细胞具备出色的铁代谢处理能力,针对铁死亡的诱导剂能够选择性地作用于支持肿瘤发展的 M2 型巨噬细胞,同时保留抑制肿瘤的 M1 型巨噬细胞对肿瘤铁死亡具有重要治疗意义,这为肿瘤铁死亡的治疗提供了新的可能。深入了解巨噬细胞与肿瘤铁死亡之间的关系可为未来的免疫治疗和肿瘤治疗带来新的研究方向和潜在治疗策略。

### 1 巨噬细胞的功能与特性

巨噬细胞作为一种关键的固有免疫细胞,其在维护体内防御修复、代谢信号、炎症平衡及组织发育等

\* 基金项目:甘肃省科技计划项目(22JR11RA124);兰州市科技计划项目(2023-2-12);甘肃中医药大学科学研究与创新基金项目(2022KCYB-2);甘肃中医药大学学生科技学术创新基金项目(xskj-202580、xskj-202582)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 591508893@qq.com。

稳态方面具有至关重要的作用<sup>[1]</sup>。根据微环境信号刺激的不同,巨噬细胞可分化为两种典型亚型,通过经典活化途径,病原微生物刺激产生炎性介质脂多糖和  $\gamma$ -干扰素等可诱导巨噬细胞 M1 型极化,表现为高表达白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子,通过增强抗原呈递能力和激活 Th1 型免疫应答发挥抗感染及抗肿瘤作用;相反,在 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-13 或抗炎信号 IL-10 作用下,巨噬细胞会向 M2 型极化,参与组织修复、血管生成并抑制过度炎症反应。这种动态极化机制使巨噬细胞能够精准响应微环境变化<sup>[2-3]</sup>。在肿瘤微环境 (TME) 中,浸润的巨噬细胞被重塑为肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs),其功能特征与 M2 型巨噬细胞存在显著重叠<sup>[4]</sup>。TME 通过释放集落刺激因子 (CSF-1)、CC 趋化因子配体 2 (CCL2) 等招募因子持续募集单核细胞,并通过 TGF- $\beta$ 、IL-10 等信号通路驱动 TAMs 向促瘤表型分化<sup>[5]</sup>。极化后的 TAMs 通过分泌 CCL18、CCL22、CXCL12 等趋化因子构建免疫抑制网络,同时促进血管生成和细胞外基质重塑,为肿瘤转移创造有利条件<sup>[6]</sup>。尽管部分研究提示 TME 中可能存在少量具有 M1 样特征的 TAMs 亚群,但整体而言 TAMs 更倾向于通过抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能、诱导 Treg 细胞扩增等方式削弱抗肿瘤免疫应答<sup>[7]</sup>。巨噬细胞的极化分型在肿瘤治疗中具有重要作用,当前治疗研究聚焦于逆转 M2 极化或促进 M1 极化,以增强抗肿瘤免疫应答,在未来还需克服肿瘤异质性和微环境复杂性等挑战。

## 2 铁死亡的机制与调控

**2.1 铁死亡概况** 铁死亡是铁依赖性的脂质过氧化物过量堆积致使细胞膜损伤从而引起的细胞死亡模式<sup>[8]</sup>。铁死亡受铁处理、氨基酸、氧化还原稳态、线粒体活性和脂质代谢等多种代谢途径调节<sup>[9-10]</sup>。其特征为脂质过氧化物过量积累,涉及细胞内铁死亡机制与防御系统的对立。铁死亡具有独特的形态学和理化特征,例如细胞膜破裂、出泡;嵴减少或消失、内膜密度增加、外膜破裂、线粒体体积缩小;细胞核形态无显著变化等<sup>[11]</sup>。

**2.2 铁死亡分子机制** 铁死亡的本质在于膜脂过氧化导致细胞膜和内膜氧化损伤,进而引发膜崩解。其主要机制包括铁代谢异常引发的铁过载、Xc-系统异常、谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4) 活性异常以及过量脂质过氧化物的堆积等调节途径异常<sup>[12]</sup>。在正常情况下,多不饱和脂肪经脂氧合酶氧化后立即被 GPX4 及其辅助因子谷胱甘肽 (GSH) 还原。当 GPX4 受到抑制或谷胱甘肽耗尽时,脂质过氧化物在细胞内积累从而导致细胞死亡<sup>[13]</sup>。通常情况下,机体中的铁以铁储存蛋白复合物的形式储存于细胞质,代谢保持相对平

衡。铁稳态若失衡将导致铁过载,引发线粒体异常和活性氧 (ROS) 产生,促进脂质过氧化过程和铁死亡<sup>[14]</sup>。有研究显示,多不饱和脂肪酸 (PUFA) 在脂氧合酶 (LOX) 的作用下,容易发生过氧化反应,生成过氧化磷脂 (PLOOH)。当细胞内 PLOOH 的生成量超过其清除能力时,会触发细胞铁死亡过程<sup>[15]</sup>。此外,通过铁死亡抑制蛋白 (FSP1)、二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH)、一氧化氮合酶 2 (NOS2) 和 GCH1 等酶产生具有捕获自由基能力的抗氧化细胞代谢产物,以终止磷脂过氧化并阻止铁死亡,这也是目前已知的调控机制之一。铁死亡的发生涉及多种离子、小分子、基因和蛋白,例如 erastin 通过抑制胱氨酸-谷氨酸交换体引发铁死亡;YAP/TAZ 靶向基因影响铁代谢和脂质代谢,导致 ROS 异常堆积,促进铁死亡<sup>[16]</sup>;胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (System Xc-) 活性受抑制时,胱氨酸吸收减少,影响 GSH 合成,导致 GPX4 活性降低,细胞抗氧化能力下降和 ROS 累积,引发铁死亡<sup>[17]</sup>。Hippo-YAP/TAZ 信号通路影响铁死亡与肿瘤微环境,若缺失或损伤则易产生细胞抗凋亡现象<sup>[18]</sup>。此外,索拉非尼 (Sorafenib) 作为一种多靶点激酶抑制剂,不仅能够直接抑制 System Xc- 的功能,还能清除细胞内的 Keap1 蛋白,从而激活 Nrf2-SLC7A11 信号通路,促进铁死亡的发生<sup>[19]</sup>。铁死亡作为一种关键的细胞程序性死亡形式,具备独有的特征和作用机制,具备潜在的治疗和预防应用价值。

## 3 巨噬细胞在肿瘤铁死亡中的调节作用

**3.1 巨噬细胞与铁代谢的关联** 巨噬细胞在人体免疫系统中发挥着核心作用,其功能及分化与铁代谢之间存在密切联系。铁作为生物化学反应中不可或缺的微量元素,对巨噬细胞的正常生理功能具有显著影响。有研究显示,铁水平能够调节巨噬细胞的活性,进而影响其吞噬和消灭外来病原体的能力<sup>[20]</sup>。铁参与了巨噬细胞内的多种代谢途径,例如细胞色素酶活性的调节和氧化还原反应。这些反应有助于巨噬细胞产生能够破坏病原体细胞膜和蛋白质的强氧化剂 ROS。因此,铁的存在和代谢不仅增强了巨噬细胞的杀菌能力,还在抵御细菌、病毒及其他微生物入侵时发挥着关键作用。铁的调节还影响巨噬细胞的分化过程,使其能够根据不同的免疫需求转变为具有不同功能的亚型<sup>[21]</sup>。例如,在炎症反应中,铁的调节可能促使巨噬细胞分化为具有较强杀菌能力的 M1 型巨噬细胞,而在组织修复和愈合过程中,则可能促进其分化为 M2 型巨噬细胞,发挥抗炎和促进组织再生的作用<sup>[22]</sup>。进一步的研究表明,细胞内铁水平的增加能够改变细胞因子释放、提高精氨酸酶活性、降低一氧化氮合酶活性,从而降低巨噬细胞的抗氧化能力。此外,铁过载可通过增强 5-脂氧合酶与核膜的结合调节

巨噬细胞生物学活性,进而促进炎症反应<sup>[23]</sup>。有研究显示,铁诱导的巨噬细胞胞外酸化率(ECAR)上升,同时糖酵解相关的 RNA 和蛋白表达也有所增加,这表明铁过载可能通过糖酵解途径影响巨噬细胞极化<sup>[24]</sup>。另一项研究发现,铁纳米晶体制剂(MIL88B/RSL3)能够提升巨噬细胞糖酵解储备能力和水平,降低基础线粒体呼吸能力和三磷酸腺苷(ATP)生成,使 M2 型巨噬细胞被诱导分化为 M1 型巨噬细胞<sup>[25]</sup>。这些研究结果表明,铁过载和铁死亡可能通过增强糖酵解促进巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化。然而,在不同极化的巨噬细胞中,参与铁稳态的基因表达存在显著差异,具体而言,M1 型巨噬细胞表现出铁蛋白和铁调素的高表达,以及血红素加氧酶 1(HO-1)、铁转运蛋白(FPN)和 CD163 的低表达;而与 M1 型巨噬细胞相比,M2 型巨噬细胞则表现出相反的表达模式。因此,M1 型巨噬细胞倾向于铁的储存,而 M2 型巨噬细胞则倾向于铁的释放<sup>[26]</sup>。作为机体铁代谢的核心环节,M1 型巨噬细胞中铁的积聚降低组织铁浓度,抑制细菌对铁的摄取,这通常被视为一种抑菌机制。然而,M2 型巨噬细胞的铁输出有助于微环境中细胞生长和组织修复,同时也可能促进肿瘤细胞增殖<sup>[27-28]</sup>。在正常的生理状态下,细胞内的铁通过吸收和代谢维持平衡。因此,铁代谢与巨噬细胞功能及分化之间的关系是复杂而多维的,铁不仅通过影响 ROS 的生成来帮助巨噬细胞抵抗外来病原体,还通过调节其分化过程来适应不同的免疫环境和需求。这种相互作用机制对于维持人体的免疫平衡和防御系统功能至关重要。

**3.2 巨噬细胞在肿瘤中的铁死亡调控机制与靶向治疗** 巨噬细胞具有强大的铁处理能力,在机体铁代谢调控中发挥重要作用,不同功能亚型巨噬细胞的铁代谢过程明显不同,反之铁代谢亦可以调控巨噬细胞功能状态。当巨噬细胞内铁离子超载时,可通过一系列信号通路启动细胞铁死亡程序。一方面有助于肿瘤细胞的恶性增殖,诱发肿瘤侵袭与转移;另一方面,则可促使肿瘤发生铁死亡,从而抑制肿瘤生长<sup>[29]</sup>。YANG 等<sup>[30]</sup>的研究表明铁调素通抑制巨噬细胞铁输出、增加巨噬细胞内铁水平,从而促进巨噬细胞增殖和分化。另有研究发现,铁亦可影响巨噬细胞的功能,红细胞来源的铁能降低巨噬细胞 CD14、CD163 的表达,还抑制巨噬细胞对流感嗜血杆菌的吞噬作用以及促炎细胞因子的产生<sup>[31]</sup>。在各种 TME 刺激和局部代谢的影响下,巨噬细胞通过调整极化状态,调控肿瘤局部及全身的铁代谢水平。有研究表明,乙型肝炎病毒(HBV)阳性肝细胞癌患者的外周血中外泌体通过抑制 SLC3A2,促进了 HBV 感染的 M1 样巨噬细胞发生铁死亡,从而推动肝细胞癌的发展<sup>[32]</sup>。巨噬细胞的代谢过程能够对铁死亡产生影响,反之,铁死

亡的诱导剂亦能通过改变巨噬细胞的极化状态,进而影响其代谢重编程,导致对铁死亡的敏感性出现差异。具体而言,M1 型巨噬细胞通过糖代谢途径产生的 PKM2、G-6-PD 以及 NADPH 等物质,均能通过抗氧化防御机制来抵御铁死亡。而在 M2 型巨噬细胞中,谷氨酰胺的过度分解促进了线粒体的超极化,并导致 ROS 的产生。M1 型巨噬细胞在传递铁死亡信号方面表现出较强的抗性,而 M2 型巨噬细胞则对铁死亡信号显示出更高的灵敏度<sup>[33]</sup>。因此,抑制 M1 型巨噬细胞铁死亡并促进 M2 型巨噬细胞铁死亡在肿瘤治疗中具有显著的临床价值。另有关于胰腺导管腺癌(PDAC)的研究显示,铁死亡诱导剂 Erastin,能够阻断细胞内半胱氨酸的供应,破坏胰腺癌细胞的抗氧化系统<sup>[34-35]</sup>。同时,能够向胰腺癌细胞提供过量的铁离子,触发芬顿反应,产生大量 ROS,协同促进 PDAC 细胞发生铁死亡。此外,TAMs 在铁死亡过程中亦发挥重要作用。 $\text{Fe}^{3+}$  能够促使 TAMs 向 M1 型巨噬细胞重极化,改善肿瘤免疫抑制微环境,并削弱胰腺癌的致密基质<sup>[36]</sup>。且在 TAMs 抑制卵巢癌铁死亡的研究中,TAMs 能够通过促进卵巢癌细胞中(STAT3)的磷酸化,上调铁死亡抑制因子 FSP1 和 GPX4 的表达,从而抑制卵巢癌细胞的铁死亡,而 JAK2/STAT3 通路特异性阻断剂则可以逆转 TAMs 对铁死亡的抑制作用,促进由 RSL3 诱导的细胞铁死亡<sup>[37]</sup>。这些机制为巨噬细胞调节铁死亡的协同治疗提供了新的思路。

巨噬细胞在肿瘤内铁死亡的调节机制极为复杂,涵盖众多因素与调控机制,并在调控肿瘤铁死亡治疗策略中发挥着至关重要的作用。有研究表明,与正常细胞相比,肿瘤细胞存活所需的铁量增加,在快速增殖的癌细胞中,铁摄取增强,细胞内铁水平升高,揭示了铁死亡诱导作为肿瘤治疗靶点的潜力<sup>[38]</sup>。近年来,针对铁死亡的药物研究已涵盖了临床药物、小分子化合物、铁死亡相关基因以及纳米材料的应用,这些手段均被用于诱导肿瘤细胞发生铁死亡。例如,磁性纳米颗粒能够通过外部光诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,这种现象是通过 RAS 选择性致死化合物 3 (RSL-3)包裹的纳米颗粒在肿瘤细胞内引发的<sup>[39]</sup>。纳米反应器在不依赖 Fenton 反应的前提下,破坏氧化还原和铁代谢的动态平衡,从而诱导铁死亡的发生<sup>[40]</sup>。同时,通过上调关键铁死亡基因的表达和利用抑制剂,可抑制肿瘤性铁死亡、克服治疗的耐药性。在三阴性乳腺癌(TNBC)纯合子小鼠模型中,抑制酪氨酸激酶(TYR03)可促进铁死亡,增强 PD-1 抑制剂对肿瘤的治疗效果。这表明,通过使用 TYR03 抑制剂来阻断铁死亡,可能成为一种有效的免疫治疗策略<sup>[41]</sup>。另有研究表明,通过纳米载体实现化疗药物与

其他抗肿瘤免疫相关药物的协同给药,有助于提升抗肿瘤治疗的效果,WEI 等研发了 m@Au-D/B 纳米颗粒,其通过负载 BSO 和 DOX,激活铁死亡和免疫反应,通过有效的 GSH 消耗和 ROS 积累来诱导铁死亡。光热疗法结合 ROS 可促使 TAMs 从 M2 表型重新极化为 M1 表型,这种靶向纳米颗粒通过铁死亡和 TAMs 复极化机制实现联合癌症治疗,为抗癌疗法提供了有益途径,并且 TAMs 也被证实参与铁死亡介导的免疫抑制<sup>[42-44]</sup>。有研究还发现,在肺腺癌患者中,抑制核糖核苷酸还原酶调节亚基 M2(RRM2)可以促进 M1 型极化、抑制 M2 型极化,通过影响细胞 DNA 状态来间接影响细胞铁死亡过程<sup>[44]</sup>。这些研究结果显示,铁死亡可能参与巨噬细胞的抗肿瘤作用。此外,有研究团队利用 MIL88B/RSL3 纳米制剂成功地将巨噬细胞从促肿瘤 M2 型极化为抗肿瘤 M1 型,从而增强铁死亡的效果<sup>[45]</sup>。这种铁死亡增强的巨噬细胞调控策略有望应用于其他铁基纳米材料与铁相关致死剂的组合。

4 小结与展望

巨噬细胞不同功能表型对肿瘤细胞具有双重影响,巨噬细胞调控肿瘤局部及全身的铁代谢水平从而有效促进肿瘤铁死亡,揭示巨噬细胞独特的功能特性对促进肿瘤铁死亡有非常重要的作用。此外,巨噬细胞与肿瘤细胞之间的互动关系涉及众多的信号转导和分子机制,针对巨噬细胞与肿瘤铁死亡的关系,探寻能够增强肿瘤细胞铁死亡灵敏度的药物或分子靶点,为新型抗肿瘤药物的研发提供理论支撑。总体而言,铁死亡作为一种创新的细胞死亡模式,在肿瘤领域展现出巨大的研究价值,为肿瘤免疫治疗带来了新的希望。未来对巨噬细胞铁死亡在各类疾病中的作用机制进行深入研究,将有助于揭示疾病演变机理,开发针对巨噬细胞铁死亡的新型药物和治疗手段,具有重大的临床意义。

参考文献

[1] ZHANG X,JI L,LI M O. Control of tumor-associated macrophage responses by nutrient acquisition and metabolism[J]. Immunity,2023,56(1):14-31.

[2] LEE Y S,SONG S J,HONG H K, et al. The FBW7-MCL-1 axis is key in M1 and M2 macrophage-related colon cancer cell progression: validating the immunotherapeutic value of targeting PI3Kγ[J]. Exp Mol Med,2020,52(5):815-831.

[3] WANG Y,SMITH W,HAO D, et al. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds[J]. Int Immunopharmacol,2019,70:459-466.

[4] 杨琛攀,陈奎生. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤脉管生成中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2022,38(10):955-

958.

[5] QIN R,REN W,YA G, et al. Role of chemokines in the crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages[J]. Clin Exp Med,2023,23(5):1359-1373.

[6] LI M,ZHONG X,XU W. Substance P increases STAT6-mediated transcription activation of lymphocyte cytosolic protein 2 to sustain M2 macrophage predominance in pediatric asthma[J]. Am J Pathol,2024,194(2):238-252.

[7] ZHAO H,TENG D,YANG L, et al. Myeloid-derived itaconate suppresses cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells and promotes tumour growth[J]. Nat Metab,2022,4(12):1660-1673.

[8] LEI G,ZHUANG L,GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. Nat Rev Cancer,2022,22(7):381-396.

[9] JIANG X J,STOCKWELL B R,CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(4):266-282.

[10] STOCKWELL B R,JIANG X J,GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis[J]. Trends Cell Biol,2020,30(6):478-490.

[11] LIANG D,MINIKES A M,JIANG X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. Mol Cell,2022,82(12):2215-2227.

[12] JIANG X,STOCKWELL B R,CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(4):266-282.

[13] CHEN X,KANG R,KROEMER G, et al. Targeting ferroptosis in pancreatic cancer: a double-edged sword[J]. Trends Cancer,2021,7(10):891-901.

[14] 王蕾,王子琼,于露,等. 铁代谢及铁稳态失衡的研究进展[J]. 公共卫生与预防医学,2022,33(3):118-122.

[15] KIM J W,LEE J Y,OH M, et al. An integrated view of lipid metabolism in ferroptosis revisited via lipidomic analysis[J]. Exp Mol Med,2023,55(8):1620-1631.

[16] SUN T,CHI J T. Regulation of ferroptosis in cancer cells by YAP/TAZ and hippo pathways: the therapeutic implications[J]. Genes Dis,2020,8(3):241-249.

[17] JIANG X J,STOCKWELL B R,CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(4):266-282.

[18] WANG M N,DAI M L,WANG D, et al. The regulatory networks of the hippo signaling pathway in cancer development[J]. Cancer,2021,12(20):6216-6230.

[19] 何华星,刘璐琳,刘颖茵,等. 丁酸钠与索拉非尼可能通过 YAP 诱导铁死亡协同抑制肝癌细胞增殖[J]. 南方医科大学学报,2024,44(7):1425-1430.

[20] MA J,ZHANG H,CHEN Y, et al. The role of macrophage iron overload and ferroptosis in atherosclerosis[J]. Biomolecules,2022,12(11):1702.

[21] MERTENS C,SCHNETZ M,REHWALD C, et al. Iron-bound lipocalin-2 from tumor associated macrophages drives breast cancer progression independent of ferroptosis.

- in[J]. *Metabolites*, 2021, 11(3):180.
- [22] TALEB M, MAILLET I, LE BERT M, et al. Targeted autophagy disruption reveals the central role of macrophage iron metabolism in systemic iron homeostasis[J]. *Blood*, 2022, 140(4):374-387.
- [23] KAPRALOV AA, YANG Q, DAR HH, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3):278-290.
- [24] HU X, CAI X, MA R, et al. Iron-load exacerbates the severity of atherosclerosis via inducing inflammation and enhancing the glycolysis in macrophages[J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(10):18792-18800.
- [25] GU Z, LIU T, LIU C, et al. Ferroptosis-strengthened metabolic and inflammatory regulation of tumor-associated macrophages provokes potent tumoricidal activities[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(15):6471-6479.
- [26] NASCIMENTO C S, ALVESÁ R, DE MELO C P, et al. Immunotherapy for cancer: effects of iron oxide nanoparticles on polarization of tumor-associated macrophages[J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2021, 16(29):2633-2650.
- [27] BEHMOARAS J. The versatile biochemistry of iron in macrophage effector functions[J]. *FEBS J*, 2021, 288(24):6972-6989.
- [28] RECALCATI S, GAMMELLA E, BURATTI P, et al. Macrophage ferroportin is essential for stromal cell proliferation in wound healing[J]. *Haematologica*, 2019, 104(1):47-58.
- [29] HSIEH C H, HSIEH H C, SHIH F S, et al. An innovative NRF2 nano-modulator induces lung cancer ferroptosis and elicits an immunostimulatory tumor microenvironment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14):7072-7091.
- [30] KIM S, PONKA P. Nitrogen monoxide-mediated control of ferritin synthesis: implications for macrophage iron homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(19):12214-12219.
- [31] PUYLAERT P, ROTH L, VAN PRAET M, et al. Effect of erythrophagocytosis-induced ferroptosis during angiogenesis in atherosclerotic plaques[J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(4):505-522.
- [32] RIUS M, SALA L, CHILLARÓN J. The role of N-glycans and the C-terminal loop of the subunit rBAT in the biogenesis of the cystinuria associated transporter[J]. *Biochem J*, 2016, 473(3):233-244.
- [33] HU Z, ZHANG H, LIU W, et al. Mechanism of HBV-positive liver cancer cell exosomal miR-142-3p by inducing ferroptosis of M1 macrophages to promote liver cancer progression[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(5):1173-1187.
- [34] WANG X, LIU Y, XU W, et al. Irinotecan and berberine co-delivery liposomes showed improved efficacy and reduced intestinal toxicity compared with onivyde for pancreatic cancer[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(5):2186-2197.
- [35] CUN X, CHEN J, LI M, et al. Tumor-associated fibroblast-targeted regulation and deep tumor delivery of chemotherapeutic drugs with a multifunctional size-switchable nanoparticle[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(43):39545-39559.
- [36] GU Z, LIU T, TANG J, et al. Mechanism of iron oxide-induced macrophage activation: the impact of composition and the underlying signaling pathway[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(15):6122-6126.
- [37] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):688-692.
- [38] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6):830-849.
- [39] FRIDMAN W H, ZITVOGEL L, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in cancer prognosis and treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12):717-734.
- [40] YANG Y, ZUO S, LI L, et al. Iron-doxorubicin prodrug loaded liposome nanogenerator programs multimodal ferroptosis for efficient cancer therapy[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(6):784-793.
- [41] ZHANG Z, LU M, CHEN C, et al. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7):3167-3182.
- [42] WEI Y, WANG Z, YANG J, et al. Reactive oxygen species/photothermal therapy dual-triggered biomimetic gold nanocages nanoplatfor for combination cancer therapy via ferroptosis and tumor-associated macrophage repolarization mechanism[J]. *Colloid Interface Sci*, 2022, 606(Pt 2):1950-1965.
- [43] HUANG Q T, HU Q Q, WEN Z F, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumor growth by ferroptosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(2):498-508.
- [44] YANG M, LI J, GU P, et al. The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: targeting tumor microenvironment[J]. *Bioact Mater*, 2020, 6(7):1973-1987.
- [45] GU Z, LIU T, LIU C, et al. Ferroptosis-strengthened metabolic and inflammatory regulation of tumor-associated macrophages provokes potent tumoricidal activities[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(15):6471-6479.