



DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.012

· 综述 ·

铁代谢在肿瘤免疫微环境中的作用及其在肿瘤治疗中的应用

The role of iron metabolism in tumor immune microenvironment and its application in tumor therapy

张裔俊¹综述,唐玲²,钱程¹审阅(1.海军军医大学 基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室,上海 200433;2.海军军医大学第一附属医院 中外科,上海 200433)

[摘要] 铁代谢的动态平衡是维持细胞代谢正常的基本条件,而肿瘤免疫微环境(TIME)的铁代谢在肿瘤发生发展中扮演着重要角色,具有针对肿瘤细胞和免疫细胞的双面性的特点,并且在原发性和转移性肿瘤以及各类免疫细胞的不同亚型中体现异质性。TIME中的巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞铁代谢失调,以及T细胞和中性粒细胞等免疫细胞诱导的铁死亡均可调控肿瘤的发生发展。近年来免疫相关治疗迅速发展,以TIME铁代谢作为治疗靶标的铁螯合剂、铁相关纳米粒子、铁代谢联合放疗或免疫检查点阻断疗法等为肿瘤患者的治疗和预后提供了新思路,随着TIME铁代谢的研究不断深入,针对其代谢特点进行调控,将可以为肿瘤免疫治疗领域提供更多的治疗手段。

[关键词] 肿瘤免疫微环境;铁代谢;铁死亡;肿瘤治疗

[中图分类号] R151.2;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)11-1016-05

铁是生命体中不可缺少的元素之一,广泛参与重要的细胞过程,如DNA合成和修复、能量代谢和氧化还原反应等,因此,细胞内铁的吸收、利用、储存和循环是维持细胞代谢正常的关键,受到严格精密的调控。同时,铁代谢失调在不同类型肿瘤中普遍存在,是肿瘤的重要特征之一。流行病学和实验性研究结果表明,遗传因素、环境或饮食等导致的机体铁代谢水平改变与多种肿瘤的发生发展密切相关。肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中铁代谢的改变,一方面可以促进肿瘤细胞的恶性增殖,诱导肿瘤侵袭与转移;另一方面,也可以诱导肿瘤发生铁死亡而抑制肿瘤生长^[1]。近年来,免疫治疗已成为肿瘤生物治疗的支柱之一,人们对TIME中的免疫细胞铁代谢的理解也逐渐加深。以TIME中肿瘤细胞和免疫细胞的铁代谢独特模式为切入点,选择性调节细胞活性和功能,进而为肿瘤治疗提供新的治疗手段,无疑具有巨大的应用前景。

1 TIME中铁代谢的特点

1.1 铁代谢的双面性

在TIME中,肿瘤细胞和免疫细胞的铁代谢具有促进或抑制肿瘤的双重作用。

1.1.1 对肿瘤细胞的双重作用

对于肿瘤细胞而言,铁代谢既可以促进肿瘤细胞增殖和转移,也可以诱导铁死亡抑制肿瘤细胞增殖与转移。铁对于细胞增殖具有十分重要的作用,较正常细胞而言,肿瘤细胞更需要摄取大量铁元素以维持其增殖、迁移和侵袭能力。大型流行病学研

究^[2]发现,膳食中铁的摄入量和/或全身铁的水平与结直肠癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌等多种肿瘤的发生成正相关。例如,二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transport 1, DMT1)作为细胞铁转运体,可介导小肠上皮细胞的铁吸收,以及参与铁从内吞小体移位到细胞质的过程。一旦特异性敲除DMT1,可抑制结肠上皮细胞对铁的摄取,进而破坏CDK1、JAK1和STAT3介导的铁调节信号轴,最终抑制结肠癌小鼠模型中的肿瘤细胞增殖,防止结肠肿瘤负荷的增加。然而,大量铁元素聚集会毒害细胞,甚至会诱导铁死亡的发生。许多铁死亡诱导剂(如哌嗪)、药物(如索拉非尼、他汀类和柳氮磺胺吡啶)和细胞因子(如IFN-γ、TGF-β1)等均可诱导肿瘤细胞铁死亡,抑制肿瘤生长。肿瘤细胞相应地拥有一系列措施来克服铁死亡带来的影响,如通过摄取细胞外的半胱氨酸抑制膜损伤和细胞内过氧化物的堆积,从而避免铁死亡的发生^[3-4]。

1.1.2 对免疫细胞的双重作用

多种免疫细胞可参与到TIME中,协同调控肿瘤生长、免疫逃逸和侵袭与转移,其调节方式对肿瘤的发生和发展起着重要的作用。研究结果^[5]发现,TIME中病理激活的中性粒细胞被称为髓源性抑制

[基金项目] 国家自然基金科学基金重点项目(No. 81730039);海军军医大学基础医学院课程教学设计改革项目(No. 基教[2021]104)

[作者简介] 张裔俊(2001—),男,本科生,主要从事肿瘤免疫微环境的研究。E-mail: 2808979862@qq.com

[通信作者] 钱程,E-mail: crystalqiancheng@163.com;
唐玲,E-mail:tanglingyu@126.com



细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC), 具有免疫抑制作用, 在抗肿瘤免疫中主要起负调节作用。此类中性粒细胞对铁死亡具有更高的敏感性, 铁死亡可以促进其发挥免疫抑制作用, 通过药物抑制铁死亡作用可以增强机体的抗肿瘤免疫, 改善肿瘤患者的免疫治疗抵抗。铁元素的增加、自由基的产生、脂肪酸供应和脂质过氧化是诱导铁死亡的关键。铁死亡诱导剂会引起免疫细胞的脂质过氧化, 而在肿瘤组织中肿瘤浸润CD8⁺ T细胞中, CD36的上调导致了去乙酰化信号通路的激活与氧化磷酸化通路的抑制, 引起脂质过氧化物水平上升, 从而介导铁死亡, 削弱了CD8⁺ T细胞杀伤肿瘤细胞的能力^[6], 侧面提示了铁死亡可能会导致肿瘤特异性CD8⁺ T细胞的代谢变化, 抑制其抗肿瘤作用。因此, 铁死亡疗法或难以在不影响抗肿瘤免疫的情况下利用肿瘤对铁死亡的脆弱性进行治疗, 从而增加了其在临床应用的难度。

1.2 铁代谢具有异质性

1.2.1 转移性和原发性肿瘤细胞具有不同的铁代谢特点

由于铁参与细胞的氧化代谢和能量生成, 所以肿瘤细胞通常会摄取更多的铁, 并减少铁的释放而促进自身生长。同源性的肿瘤细胞也可以具有不同的铁代谢特点^[7], 转移性乳腺癌细胞表现出以转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)和铁调素表达增加、铁蛋白(ferritin, FT)表达降低为特征的“铁利用”表型, 而原发性乳腺癌细胞表现以FT和转铁蛋白表达增加为特征的“铁供体”表型, 可为肿瘤细胞提供铁元素, 从而刺激肿瘤生长、血管生成和转移, 抑制抗肿瘤免疫反应, 增强治疗抵抗。

1.2.2 不同亚型的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)具有不同的铁代谢特点

TAM是TIME的核心成员之一, 是数量最多的免疫细胞亚群(约占TIME中免疫细胞的50%以上), 在肿瘤进展中起关键作用。在肿瘤的发生发展过程中, CCL2、CCL5、CXCL12和CSF-1等多种趋化因子能够将单核细胞招募到肿瘤附近并分化为TAM。TAM同样具有高度可塑性, 可将TAM主要分为M1型和M2型TAM^[8]。M1型TAM参与促炎反应, 具有抗原提呈功能, 能够免疫活化因子, 有利于抗肿瘤免疫应答; M2型TAM则主要参与抗炎反应, 屏蔽肿瘤免疫监视, 促进肿瘤生长与转移。但在TIME中TAM仍更倾向于诱导M2的表型。另有研究^[9]发现, 在与慢性炎症相关的肿瘤中, TAM可显示M1型和M2型兼有的特征。在不同的TIME刺激和局部代谢诱导下, TAM可通过改变极化状态调节肿瘤局部和全身的铁代谢水平。M1型和M2型TAM之间的铁代谢

存在着显著差异, M1型TAM高表达FT、低表达膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN), 而M2型TAM高表达膜FPN、低表达FT, 从而在TIME中发挥完全不同的作用^[10]。

2 TIME中铁代谢调控肿瘤发生发展的机制

铁代谢失调是肿瘤的重要特征之一。肿瘤细胞创造了免疫抑制性的TIME, 使本来具有抗肿瘤作用的免疫细胞转化为功能障碍的旁观者, 甚至转换为促肿瘤的细胞。TIME引起肿瘤浸润免疫细胞发生铁代谢失调, 而免疫细胞也可通过相互作用影响肿瘤细胞铁代谢, 进而调控肿瘤生长和转移。

2.1 免疫细胞铁代谢失调对肿瘤发生发展的影响及其机制

2.1.1 TAM铁代谢失调对肿瘤的作用机制

随着肿瘤的进展, TIME中营养缺乏、血供稀缺, 可逐渐驯化浸润其中的巨噬细胞向M2型TAM转变。M2型TAM多定居于缺氧和坏死的区域, 通过其自身铁代谢加快肿瘤细胞增殖和转移, 促进肿瘤周边的血管生成以提供肿瘤细胞增殖更多的养料。M2型TAM表现出铁释放表型, 用于输出铁的FPN表达较高, 而用于储存铁的FT表达较低, 从而促进铁释放到TIME中。高水平表达的FPN和低水平表达的FT可诱导CD91或CD163高表达^[11]。其中, CD163是一种高亲和力的清道夫受体, 是M2型TAM的特异性表面标志物, 可促进肿瘤生长, 也可辅助TAM特异性摄取血红蛋白来获取铁元素。此外, CD163还可诱导血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HMOX-1)表达, 回收血红素中的铁释放到不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中, 并发挥抗炎和抗氧化作用。M2型TAM通过吞噬衰老红细胞, 促进细胞内血红素的积累。血红素内化后可被HMOX-1降解, 产生胆绿素、一氧化碳和亚铁离子^[12-13], 抑制铁结合蛋白和FPN mRNA中的铁反应元件的结合, 从而进一步促进FPN的表达, 促进肿瘤生长。因此, TIME中的M2型TAM通过高表达FPN、低表达FT, 将铁输出到TIME中, 从而促进肿瘤的生长。

TIME中的M1型TAM则可区分肿瘤细胞和正常细胞并杀伤肿瘤细胞, 限制肿瘤生长, 其表达较低的FPN、较多的FT, 从而表现出明显的铁吸收活性。M1型TAM通过TfR1(即CD71)介导铁元素进入细胞, 而FT可储存进入细胞的铁, 减少细胞内铁的输出, 表现为铁储存形式。促炎细胞因子(如IL-6、IL-1、TNF- α 等)可促进M1型TAM形成, 抑制铁向TIME中释放, 发挥抗肿瘤作用^[14]。血液循环中的Fe³⁺与FT结合后, 被运送到各细胞和组织, 在TfR1的



介导下内吞进入细胞,首先被细胞内的铁还原酶前列腺六穿膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原成为亚铁形式,再通过DMT1进入细胞质,而TfR1则被回收至细胞表面。因此,调控TIME中TAM的铁代谢,通过促进TAM从TIME中吸收和储存铁,阻碍铁的释放^[15],当TAM内的铁积累到一定程度时,可促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、p300/CBP乙酰转移酶活性及p53乙酰化作用的增强,从而转变为促炎M1表型,发挥其抗肿瘤作用。

2.1.2 中性粒细胞铁代谢失调对肿瘤的作用机制

TIME可以促进中性粒细胞的积聚,其中一类被称为MDSC的中性粒细胞具有独立的转录组、蛋白质组和代谢特征,发挥免疫抑制作用。这类中性粒细胞是抗肿瘤免疫的重要负调节因子,与肿瘤患者的不良预后和免疫治疗抵抗相关,且对于铁死亡具有高度敏感性,能够发生自发性的铁死亡。研究^[5]发现,铁死亡可在TIME中触发中性粒细胞相关的免疫抑制,从而有利于肿瘤的生长。在免疫功能正常的小鼠中,通过遗传学方法和药物抑制铁死亡作用可以消除MDSC的免疫抑制活性,减少肿瘤的进展,从而可以与免疫检查点协同抑制肿瘤进展。

2.2 免疫细胞对肿瘤细胞铁代谢的影响及其机制

2.2.1 T细胞诱导肿瘤细胞铁死亡的抗肿瘤机制

细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)可造成肿瘤细胞内铁代谢紊乱,导致脂质过氧化、ROS增加和DNA损伤等,从而杀伤肿瘤细胞。CD8⁺ T细胞产生的IFN-γ还可与花生四烯酸(arachidonic acid, AA)结合,激活酯酰辅酶A合成酶长链家族成员4(Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4),改变肿瘤细胞脂质模式,诱发肿瘤细胞铁死亡^[16-17]。此外,铁代谢失调会造成T细胞亚群的比例异常,诱导肿瘤浸润的CD4⁺ T细胞转化为Treg细胞,实现肿瘤的免疫逃逸。CD8⁺ T细胞是观察铁超载严重程度的参考指标,CD8⁺ T细胞数量与身体铁储存总量呈负相关。过量铁可引起患者的CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值发生改变、CTL比例降低^[18]。

2.2.2 中性粒细胞诱导肿瘤细胞铁死亡的抗肿瘤机制

肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)是TIME的重要组成部分,在表型、可塑性和功能方面均具有一定异质性。TAN可通过驱动细胞外基质重构、血管生成、转移和免疫抑制发挥促肿瘤的作用,又可通过直接杀死肿瘤细胞和参与介导抗肿瘤抵抗的细胞网络的方式介导抗肿瘤反应。有研

究^[19]发现,胶质母细胞瘤组织中的早期坏死可促进中性粒细胞侵润,中性粒细胞通过将含有髓过氧化物酶的颗粒转移到肿瘤细胞中,诱导肿瘤细胞内脂质过氧化物的铁依赖性积累,进而通过铁死亡诱导肿瘤坏死加速。中性粒细胞分泌的铁代谢相关蛋白质——脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN2)可与铁载体结合,通过调控铁代谢来刺激肿瘤细胞生长。中性粒细胞来源的LCN2可诱导前列腺癌细胞中Src家族激酶激活,并促进肿瘤细胞转移^[20]。

3 铁代谢在肿瘤治疗中的应用

肿瘤对铁的高摄取及铁代谢对TIME作用的双面性这些特点,为临床抗肿瘤细胞提供了更多的手段,铁代谢成为肿瘤治疗的一个关键新靶点。人们可以尝试剥夺铁进行肿瘤抑制或者补充铁来诱导肿瘤细胞铁死亡,究竟哪种方式对肿瘤治疗更有效仍需要进一步探索。此外,还可以靶向调控铁死亡通路中的相关蛋白,提高细胞内铁水平,破坏氧化还原状态,诱导肿瘤细胞铁死亡,同时联合传统抗肿瘤治疗方法可以达到更好的治疗效果。

3.1 铁螯合剂抑制肿瘤生长

对传统肿瘤治疗方法有抵抗或有极高转移倾向的肿瘤细胞易发生铁代谢失衡,针对这一特点进行用药可以辅助化疗等其他手段进行治疗。铁螯合剂可用于治疗肿瘤患者,通过降低肿瘤细胞内的铁来抑制肿瘤生长。虽然,铁螯合剂抗肿瘤的实际效果非常有限,但铁螯合剂与化疗联合使用已被证明可以在不增加化疗药物毒性的情况下提高其抗肿瘤效果。新型铁螯合剂地拉罗司(deferasirox)与顺铂、阿霉素等化疗药物可以发挥协同作用,抑制三阴性乳腺癌细胞和其他类型肿瘤细胞的增殖,并促进细胞凋亡和自噬^[21]。

3.2 铁相关纳米粒子诱导肿瘤铁死亡和抗肿瘤免疫应答

美国FDA批准的铁补充剂超顺磁纳米氧化铁(ferumoxytol)和其他氧化铁纳米颗粒已被用于治疗缺铁性贫血,也可用作磁共振成像的造影剂和药物载体。Ferumoxytol作用于肿瘤相关免疫细胞,尤其是诱导抗肿瘤的M1型TAM的产生,抑制肿瘤生长^[22]。此外,用于肿瘤成像的聚乙二醇修饰的超小硅纳米颗粒(C' dots)可以通过结合并富集铁离子,被胞吞进入细胞后导致细胞内铁含量升高,引起肿瘤细胞铁代谢失调,这些纳米颗粒通过增加ROS生成、氧化应激、DNA损伤、染色体凝聚等,对肿瘤细胞产生细胞毒性和遗传毒性,诱导肿瘤细胞铁死亡^[23]。采用高温热解法一步合成超小单晶铁纳米颗粒(ultrasmall



single-crystal Fe nanoparticles, bcc-USINP), 提供了一种简单、安全、高效的肿瘤响应性零价铁(Fe)递送系统, 可在弱酸性TIME中选择性释放大量铁离子, 促进芬顿(Fenton)反应。bcc-USINP可在较低浓度作用下使肿瘤细胞发生铁死亡, 并有效诱导细胞免疫原性死亡^[24]。DC作为专业抗原提呈细胞, 也可被纳米铁颗粒激活, 在体外释放IL、IFN、TNF等多种促炎因子, 从而引起更强的抗肿瘤免疫应答^[25]。

3.3 放疗提升肿瘤细胞铁死亡敏感性

有研究^[26]指出, 放疗显著地诱导了ACSL4的表达, 进而促进了肿瘤细胞铁死亡, 提高了肿瘤对放疗的敏感程度, 有效抑制了肿瘤生长。ACSL4缺失或铁死亡抑制剂liproxstatin-1处理显著降低了4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)水平, 而放射治疗后的食管癌组织中4-HNE水平与肿瘤患者更好的临床预后显著相关^[27]。此外, 放疗可诱导铁死亡抑制剂溶质载体家族7成员11(recombinant solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的表达, 通过抑制铁死亡促进放射抗性。用铁死亡诱导剂抑制SLC7A11或GPX4可增加放射抗性肿瘤细胞和异种移植瘤对放疗的敏感性^[26]。放疗激活的ATM和免疫疗法激活的CD8⁺ T细胞释放的IFN-γ能够协同作用于肿瘤细胞, 抑制其SLC7A11的表达, 使胱氨酸摄取减少, 增强肿瘤细胞脂质氧化和铁死亡, 改善肿瘤的治疗效果^[28]。

3.4 免疫检查点阻断疗法引发肿瘤铁死亡

免疫检查点阻断疗法可激活CD8⁺ T细胞分泌IFN-γ, 进而通过刺激肿瘤细胞的ACSL4形成, 使得细胞脂质代谢重编程, 促进脂肪酸C16和C18中的含酰基链磷脂与AA结合, 而AA可以通过改变肿瘤细胞脂质, 进而诱导肿瘤细胞铁死亡^[17]。棕榈油酸和油酸是血液中常见的两种C16和C18脂肪酸, 可促进IFN-γ和AA介导的ACSL4依赖性肿瘤铁死亡。因此, 该项研究对于肿瘤患者的脂质饮食也具有重要指导意义。另有研究^[29]发现, 高表达酪氨酸蛋白激酶受体TYRO3的肿瘤细胞在接受抗PD-1/PD-L1治疗的患者中表现出抗PD-1/PD-L1的耐药性, 可能是由于TYRO3可以通过增加铁代谢相关蛋白的产生, 抑制肿瘤细胞铁摄取, 从而维持肿瘤细胞内的铁代谢平衡, 并通过降低M1/M2型TAM比例促进肿瘤的发展, 从而产生耐药性。TYRO3受体酪氨酸激酶抑制剂可以通过造成肿瘤细胞内铁代谢失衡, 摄取过量铁促进肿瘤细胞发生脂质过氧化而降低免疫检查点阻断疗法的耐药性和可行性。这些研究结果提示, TYRO3受体酪氨酸激酶抑制剂可以作为克服抗

PD-1/PD-L1耐药的一个潜在治疗靶点。

4 结语

TIME中的铁代谢具有异质性, 并在响应细胞内外因素时发生动态变化。其中, 免疫细胞的激活状态和功能依赖于铁代谢的变化, 靶向调控免疫细胞特别是TAM的铁代谢稳态可能对肿瘤治疗有重要作用。此外, 针对肿瘤细胞不同的铁代谢特点, 可通过肿瘤细胞铁代谢节点分子诱导铁代谢重编程或铁死亡调控肿瘤进程。但由于铁代谢会发挥双重作用, 临幊上如何决策铁代谢治疗仍将面临众多难题, 如果向TIME补充铁, 虽然可诱导促炎性M1型TAM, 增强抗肿瘤免疫反应, 更好地杀伤肿瘤细胞, 或诱导免疫抑制性中性粒细胞铁死亡, 肿瘤细胞也有可能发生铁死亡, 但也有可能促进肿瘤生长, 以及T细胞亚群比例失调; 如果抑制TIME的铁利用, 可以在一定程度上延缓肿瘤生长, 但也有可能造成T细胞功能障碍引起免疫逃逸。因此, 铁代谢治疗是一把双刃剑, 如何调控铁代谢来治疗肿瘤, 并克服其局限性和毒性将是一个值得思考的问题, 开发识别TIME铁代谢的新型生物标志和针对铁代谢的靶向调控分子已成为目前肿瘤治疗研究的重点, TIME铁代谢治疗与其他治疗措施联合应用和优化在未来的肿瘤治疗中也将发挥强大潜能。

[参考文献]

- 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. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101.
- XUE X, RAMAKRISHNAN S K, WEISZ K, et al. Iron uptake via DMT1 integrates cell cycle with JAK-STAT3 signaling to promote colorectal tumorigenesis[J/OL]. Cell Metab, 2016, 24(3): 447-461 [2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5023486/>. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.015.
- 孙新格. 铁死亡调控机制及其在非小细胞肺癌治疗中应用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(10): 944-949. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.011.
- BARAYEU U, SCHILLING D, EID M, et al. Hydopersulfides inhibit lipid peroxidation and ferroptosis by scavenging radicals[J/OL]. Nat Chem Biol, 2023, 19(1): 28-37[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7613997/>. DOI: 10.1038/s41589-022-01145-w.
- KIM R, HASHIMOTO A, MARKOSYAN N, et al. Ferroptosis of tumour neutrophils causes immune suppression in cancer[J]. Nature, 2022, 612(7939): 338-346. DOI: 10.1038/s41586-022-05443-0.
- XU S, CHAUDHARY O, RODRIGUEZ-MORALES P, et al. Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8⁺ T cells in tumors[J]. Immunity, 2021, 54(7): 1561-1577.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.003.
- HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. Cancer Res, 2019, 79

- (18): 4557-4566. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [8] XUE J, SCHMIDT S V, SANDER J, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation[J/OL]. *Immunity*, 2014, 40(2): 274-288[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991396/>. DOI: 10.1016/j.jimmuni.2014.01.006.
- [9] MANTOVANI A, PONZETTA A, INFORZATO A, et al. Innate immunity, inflammation and tumour progression: double-edged swords[J/OL]. *J Intern Med*, 2019, 285(5): 524-532[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174018/>. DOI: 10.1111/joim.12886.
- [10] MOVAHEDI K, LAOUI D, GYSEMANS C, et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5728-5739. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
- [11] PFEIFHOFER-OBERMAIR C, TYMOSZUK P, PETZER V, et al. Iron in the tumor microenvironment-connecting the dots[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 549[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275298/>. DOI: 10.3389/fonc.2018.00549.
- [12] AREZES J, JUNG G, GABAYAN V, et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 14(17):47-57. DOI: 10.1016/j.chom.2014.12.001
- [13] MARRO S, CHIABRANDO D, MESSANA E, et al. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position-7007 of the FPN1 promoter [J/OL]. *Haematologica*, 2010, 95(8): 1261-1268[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913073/>. DOI: 10.3324/haematol.2009.020123.
- [14] CAIRO G, RECALCATI S, MANTOVANI A, et al. Iron trafficking and metabolism in macrophages: contribution to the polarized phenotype [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(6): 241-247. DOI: 10.1016/j.it.2011.03.007.
- [15] RECALCATI S, LOCATI M, MARINI A, et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 824-835. DOI: 10.1002/eji.200939889.
- [16] WANG W M, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J/OL]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533917/>. DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y.
- [17] LIAO P, WANG W, WANG W, et al. CD8⁺ T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4[J]. *Cancer cell*, 2022, 40(4): 365-378. e6. DOI: 10.1016/j.ccr.2022.02.003.
- [18] MA X Z, XIAO L L, LIU L T, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8⁺ T cell effector function and impairs their antitumor ability[J/OL]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 1001-1012. e5[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8102368/>. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.02.015.
- [19] YEE P P, WEI Y J, KIM S Y, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5424[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7591536/>. DOI: 10.1038/s41467-020-19193-y.
- [20] LU Y N, DONG B J, XU F, et al. CXCL1-LCN2 paracrine axis promotes progression of prostate cancer via the Src activation and epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 118[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734451/>. DOI: 10.1186/s12964-019-0434-3.
- [21] SHAN Z, WEI Z, SHAIKH Z A. Suppression of ferroportin expression by cadmium stimulates proliferation, EMT, and migration in triple-negative breast cancer cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 356: 36-43. DOI: 10.1016/j.taap.2018.07.017.
- [22] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues[J/OL]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 986-994[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198777/>. DOI: 10.1038/nnano.2016.168.
- [23] KIM S E, ZHANG L, MA K, et al. Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth[J/OL]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 977-985[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5108575/>. DOI: 10.1038/nnano.2016.164.
- [24] LIANG H, WU X Y, ZHAO G Z, et al. Renal clearable ultrasmall single-crystal Fe nanoparticles for highly selective and effective ferroptosis therapy and immunotherapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(38): 15812-15823. DOI: 10.1021/jacs.1c07471.
- [25] GRIPPIN A J, WUMMER B, WILDES T, et al. Dendritic cell-activating magnetic nanoparticles enable early prediction of antitumor response with magnetic resonance imaging[J/OL]. *ACS Nano*, 2019, 13(12): 13884-13898[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182054/>. DOI: 10.1021/acsnano.9b05037.
- [26] LEI G, ZHANG Y L, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression[J/OL]. *Cell Res*, 2020, 30(2): 146-162[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7015061/>. DOI: 10.1038/s41422-019-0263-3.
- [27] JI Q, FU S Q, ZUO H, et al. ACSL4 is essential for radiation-induced intestinal injury by initiating ferroptosis[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 332[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9307849/>. DOI: 10.1038/s41420-022-01127-w.
- [28] LANG X T, GREEN M D, WANG W M, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11[J/OL]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673-1685[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891128/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0338.
- [29] JIANG Z, LIM S O, YAN M S, et al. TYRO3 induces anti-PD-1/PD-L1 therapy resistance by limiting innate immunity and tumoral ferroptosis[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8): e139434[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855973/>. DOI: 10.1172/JCI139434.

[收稿日期] 2023-04-06

[修回日期] 2023-08-10

[本文编辑] 党瑞山