

巨噬细胞-肿瘤铁死亡交互网络机制研究进展

刘芳^{1#} 马晓霞^{1#} 樊婷婷¹ 田雨² 刘青林¹ 陈彻^{1*}

(¹甘肃中医药大学公共卫生学院, 兰州 730000; ²滨州市中医医院, 滨州 246600)

摘要 肿瘤相关巨噬细胞作为肿瘤微环境的主要组成部分, 与肿瘤的恶性进展密切相关, 具有调节新陈代谢、吞噬病原体和死亡细胞、介导炎症反应、促进组织修复等作用。铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞程序性死亡方式, 在肿瘤中也发挥重要的作用, 由于巨噬细胞的功能和铁死亡的表现相似, 铁死亡的发生与巨噬细胞的状态之间一定存在相互作用。到目前为止, 铁死亡和巨噬细胞之间的关系已被应用于研究各种疾病, 尤其是癌症的治疗, 这可以为人们更深入地理解肿瘤的病理过程和治疗提供新的靶点。该文主要从巨噬细胞不同极化对肿瘤铁死亡的影响来介绍二者的相互影响关系, 并对改变巨噬细胞极化状态来治疗肿瘤铁死亡的重要应用作一综述。

关键词 巨噬细胞; 肿瘤; 肿瘤微环境; 铁死亡; 铁代谢

Research Progress on the Mechanism of Macrophage-Tumor Ferroptosis Interaction Network

LIU Fang^{1#}, MA Xiaoxia^{1#}, FAN Tingting¹, TIAN Yu², LIU Qinglin¹, CHEN Che^{1*}

(¹School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Binzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Binzhou 246600, China)

Abstract Tumor associated macrophages, as the main component of the tumor microenvironment, are closely related to the malignant progression of tumors. They have functions such as regulating metabolism, engulfing pathogens and dead cells, mediating inflammatory responses, and promoting tissue repair. Ferroptosis is a novel form of programmed cell death that is dependent on iron and plays an important role in tumors. Due to the similarity between the function of macrophages and the behavior of ferroptosis, there must be an interaction between the occurrence of ferroptosis and the state of macrophages. So far, the relationship between ferroptosis and macrophages has been applied to study the treatment of various diseases, especially cancer, which can provide new targets for people to better understand the pathological process and treatment of tumors. This article mainly introduces the mutual influence relationship between different polarization of macrophages and tumor ferroptosis, and reviews the important applications of changing macrophage polarization status to treat tumor ferroptosis.

Keywords macrophages; tumor; tumor microenvironment; ferroptosis; iron metabolism

收稿日期: 2024-09-14

接受日期: 2024-12-16

甘肃省科技计划(批准号: 22JR11RA124)、兰州市科技计划(批准号: 2023-2-12)、甘肃中医药大学科学研究与创新基金(批准号: 2022KCYB-2)和甘肃省中医药研究中心开放课题计划(批准号: zyx-2023-06)资助的课题

[#]共同第一作者

*通信作者。Tel: 18709312856, E-mail: chen72123@163.com

Received: September 14, 2024

Accepted: December 16, 2024

This work was supported by the Science and Technology Fund of Gansu Province (Grant No.22JR11RA124), the Lanzhou Science and Technology Plan (Grant No.2023-2-12), the Scientific Research and Innovation Fund of Gansu University of Chinese Medicine (Grant No.2022KCYB-2), and the Open Project Plan of Gansu Chinese Medicine Research Center (Grant No.zyx-2023-06)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-18709312856, E-mail: chen72123@163.com

巨噬细胞作为免疫系统的重要成员,在肿瘤发生和发展过程中对肿瘤的生长、侵袭、转移起着关键作用。在肿瘤发展中,铁死亡可以作为一种自我保护机制,防止癌细胞的过度生长和扩散。巨噬细胞可以通过调节铁代谢相关基因的表达来影响肿瘤细胞的铁死亡过程,而铁死亡细胞可以通过促进巨噬细胞极化来刺激巨噬细胞启动有效的肿瘤杀伤作用。在肿瘤进展过程中,人们通过研究巨噬细胞和铁死亡在肿瘤中的作用,可以深入了解肿瘤的发生和发展机制,为开发新的治疗策略提供思路。

1 巨噬细胞的功能特性

1.1 巨噬细胞不同极化与特性

巨噬细胞作为免疫的关键组成部分,因其显著的异质性和极化现象,能够对外界的刺激迅速响应并发挥相应功能。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等因子调节下,巨噬细胞向M1型极化^[1],M1型巨噬细胞分泌IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等促炎症因子^[2]。M1型巨噬细胞可以提升糖酵解水平;使铁蛋白高表达,膜铁转运蛋白低表达;谷胱甘肽水平提高;环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX2)浓度高表达,环氧合酶1(cyclooxygenase 1, COX1)浓度低表达;iNOS2活性有所提升,精氨酸酶1(arginase 1, Arg1)活性减弱^[3]。M2型巨噬细胞主要由IL-4、IL-13、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)等激活,分泌IL-4、IL-10、IL-13等抗炎因子^[4]。M2型巨噬细胞通过IL-10、IL-1受体拮抗剂,可以高表达甘露糖受体(CD206)、抵抗素样分子 α 、Arg1、壳糖酶3样分子,能够形成多种抗炎细胞素并在炎症后期由病原微生物造成的组织损伤修复和重塑中起到重要作用^[5-6]。

1.2 肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)促进肿瘤细胞的转移和增殖

TAMs是被肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)招募和“驯化”的巨噬细胞,它与免疫系统的巨噬细胞的功能有明显的区别。TAMs中的M2型巨噬细胞在TME中可与其他促血管生成因子[表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、胎盘源性生长因子等]共同作用,通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、丝氨酸蛋白酶

和组织蛋白酶等,破坏内皮细胞的基底膜,分解各种胶原蛋白等细胞外基质成分,帮助肿瘤细胞和肿瘤基质细胞迁移,促进肿瘤血管生成^[7],从而促进肿瘤转移。酪氨酸激酶受体2(tyrosine-protein kinase receptor 2, Tie2)与TAMs中相应的特殊亚群相结合发挥作用,与多种血管生成素发生紧密的联系,从而加速肿瘤的扩散和转移。经由针对Tie2的有效治疗,能够显著降低肿瘤细胞内TAMs的含量,进一步有效地控制癌细胞的增殖和扩散^[8],从而抑制肿瘤的生长;TAMs促进肿瘤细胞增殖生长,TAMs调节肿瘤细胞的生长和发育,其作用机制涉及多种生长因子和受体,包括EGF、血小板衍生生长因子、转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)、肝细胞生长因子,以及上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的配体和碱性成纤维细胞生长因子等。此外,TAMs还通过复杂的信号转导网络,影响肿瘤微环境中的其他细胞成分,如免疫细胞、血管生成细胞等,从而间接调控肿瘤的生长和扩散。这些过程不仅涉及基因表达的调控,还涵盖了蛋白质修饰、细胞间通讯等多个层面。TAMs通过多种生长因子和受体,以及复杂的信号转导网络,精细地调控肿瘤细胞的生长、发育、侵袭和转移等生物学过程,促进癌症患者的生长发育,从而改善患者的预后。TAM能够产生多种趋化因子(CCL2、IL-6、IL-10):CCL2通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进TME的内分泌负反馈形成,从而促进肿瘤增殖;IL-6通过介导IL-6/STAT3途径影响肿瘤进展;IL-10则能够通过JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1途径有效推动非小细胞肺癌的生长和进一步发展^[9-11]。

1.3 TAMs促炎和抗肿瘤

TAMs中的抗肿瘤型巨噬细胞M1型在TME中通过直接诱导细胞毒性、吞噬作用和抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)等途径发挥抗肿瘤作用^[12]。活化的M1型TAMs能够产生活性氧与一氧化氮,借此攻击肿瘤细胞,致使DNA受损,引发细胞毒性并促使细胞凋亡^[13];同时,其可大量分泌如IFN- γ 、IL-12等促炎细胞因子,诱导并激活TME中的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)以及细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),从而间接阻碍癌症发展进程^[14]。此外,M1型TAMs能识别并吞噬肿瘤细胞以触发先天性免疫反应,后续借助抗原呈递激活

适应性免疫反应;还可凭借与抗肿瘤抗体的Fc段相结合,通过抗体依赖性的细胞介导的ADCC来杀伤肿瘤细胞^[13]。

2 铁死亡的机制与调控

2.1 铁死亡概述

铁死亡是脂质过氧化物的过表达和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累产生的结果,除疾病相关信号通路外,还受铁、糖和氨基酸代谢的调节。铁代谢紊乱是铁死亡产生的基础,铁死亡的核心是有害物质即毒物脂质过氧化物(polyunsaturated fatty acid-phospholipid-hydroperoxide, PUFA-PL-OOH)的过量积聚,主要源于其合成过多和降解不足。

2.2 铁死亡调控机制

铁是驱动细胞内脂质过氧化和铁死亡^[15]的重要组成部分。有研究表明,铁代谢相关基因也可以调节铁死亡,如转铁蛋白、固氮作用1(nitrogen fixation system 1, *NFS1*)、铁反应元件结合蛋白2(iron-responsive element-binding protein 2, *IREB2*)、核受体共激活因子4(nuclear receptor co-activator 4, *NCOA4*)、溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, *SLC7A11*)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, *GPX4*)是参与铁死亡的关键基因^[16-19]。胱氨酸/谷氨酸转运体(系统Xc⁻)的活性衰减是铁死亡^[20-21]的第一个信号,一旦系统Xc⁻的活性减弱,细胞对胱氨酸的吸收作用便会减弱,谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成水平减少,导致脂质ROS水平增加,最终导致铁死亡^[22]。铁死亡的反应底物有多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA, 富含双烯丙基氢原子),包括氧化花生四烯酸和肾上腺皮质激素在内的游离的多不饱和脂肪酸等,这些脂肪酸通过酯化和嵌入细胞的膜磷脂来实现影响细胞铁死亡^[23]。在细胞内,ROS通过将氧化游离多不饱和脂肪酸生成的产物嵌入到细胞膜和线粒体膜等生物膜中,导致生物膜功能减退和流动性减弱,引发细胞供能下降,细胞生物膜破裂,以及物质交换受限等问题,进而影响细胞正常生理功能。

3 巨噬细胞在肿瘤铁死亡中的调节作用

巨噬细胞可以通过摄取和储存铁离子,为铁死亡的发生提供必要的物质基础。当巨噬细胞面临某

些刺激时,铁死亡胰腺癌细胞发生KRAS-G12D[指KRAS基因(大鼠肉瘤病毒癌基因同源物)的第12位密码子发生甘氨酸(glycine, G)到天冬氨酸(aspartic acid, D)的突变。KRAS基因是一种原癌基因,这种突变形式(KRAS-G12D)在多种癌症的发生发展过程中起到关键作用]并被巨噬细胞摄取,导致M2型巨噬细胞极化,从而促进肿瘤表型^[24]。感染、损伤或炎症,它们会促进细胞对铁离子的摄取和储存,从而促进铁死亡的发生。极化后的M1型巨噬细胞不仅可以分泌一些诱导铁死亡的因子作用于其他细胞,导致它们发生铁死亡,还可以通过吞噬作用清除铁死亡后坏死的细胞。在这个过程中,巨噬细胞发挥了重要的清除作用,从而维持了组织和器官的稳态^[25]。同时,M2型巨噬细胞可以分泌如IL-10、TGF- β 等细胞因子,激活肿瘤细胞内的抗铁死亡信号通路,如调节GPX4等抗氧化酶的活性,抑制脂质过氧化反应,减少肿瘤细胞铁死亡。

3.1 巨噬细胞极化对铁代谢的影响

在肿瘤发生的早期阶段,M1型TAM通过转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, Tfr1)(即CD71)使铁元素进入细胞,而铁蛋白(ferritin, FT)可以减少铁的输出,表现为铁储存形式,同时IL-6、IL-1、TNF- α 等促炎细胞因子可促进M1型TAM的形成,抑制铁向肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中释放,发挥抗肿瘤作用^[3]。铁离子(Fe^{3+})在血液循环中与FT结合,然后被运送到身体的各个细胞和组织。到达目的地后,铁通过Tfr1的作用被细胞吸收。在细胞内部,铁被还原酶前列腺素膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原成亚铁形式(Fe^{2+}),随后通过二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)进入细胞质。在这个过程中,Tfr1会被重新回收到细胞表面,以便继续参与铁的运输和吸收(图1)。这一机制确保了身体细胞能够有效地获取和利用铁。

因此,调控TIME中TAM的铁代谢,通过促进TAM中的M2型巨噬细胞从TIME中吸收和储存铁,阻碍铁的释放^[26],TAM内的铁积累到一定程度可促进ROS的产生以及增强p300/CBP乙酰转移酶活性及p53的乙酰化作用,从而将其转变为促炎M1表型,发挥抗肿瘤作用。相反,M2型巨噬细胞通过含有较高水平的铁调素调节蛋白(ferroportin, FPN)和较低

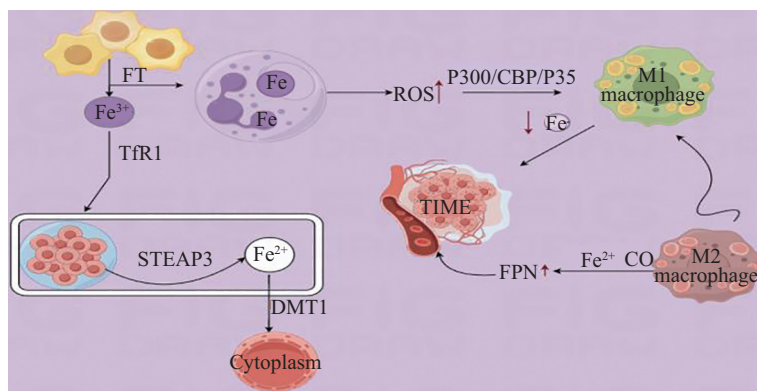


图1 巨噬细胞极化对铁代谢的影响

Fig.1 The effect of macrophage polarization on iron metabolism

水平的FT发挥铁释放活性,可诱导CD91或CD163高表达^[27]。其中,CD163作为一种存在于细胞表面的蛋白分子,它具有很高的亲和力,能够结合特定的物质,是M2型TAM的一个特有标志。M2型TAM在肿瘤微环境中扮演重要角色,通常与促进肿瘤生长和扩散有关。CD163可以帮助这些巨噬细胞高效地吞噬血红蛋白,从而获取其中的铁元素。铁元素是细胞生长和分裂所必需的重要元素,因此CD163通过这种方式间接支持肿瘤细胞的生长。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^[28-29],抑制铁结合蛋白和*FPN* mRNA中的铁反应元件的结合,从而进一步上调*FPN*的表达,促进肿瘤生长。因此,TIME中的M2型TAM可促进铁向细胞外环境转运,抑制肿瘤杀伤免疫细胞的募集和细胞毒功能,诱导血管生成,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[30-31]。因此,利用巨噬细胞极化表型与铁代谢之间的关系,靶向TME中的TAMs可能是一种积极的肿瘤治疗策略^[25]。

例如,ZANGANEH等^[32]的研究表明,转运到肿瘤中的铁纳米颗粒可以被TAMs摄取,然后促进其转化为能够减少肿瘤生长的M1型巨噬细胞。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的铁补充剂——氧化铁纳米颗粒阿魏酸醇(ferumoxytol),已被证明可以通过促进肿瘤组织中TAMs极化为M1型巨噬细胞来抑制小鼠皮下腺癌的发展,并防止肝脏肿瘤转移^[32]。因此,如何根据肿瘤微环境中的铁代谢平衡M1型和M2型巨噬细胞有待进一步研究。

3.2 巨噬细胞在肿瘤中的铁死亡调控机制

巨噬细胞表现出识别和吞噬铁死亡细胞的能力,

从而减轻与铁死亡相关的炎症反应,进而改善疾病进展。此外,巨噬细胞分泌的TNF- α 参与调节成纤维细胞亚群对铁死亡的易感性。在机制上,TNF- α 通过促进核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)诱导SLC7A11以及谷氨酸-半胱氨酸连接酶的催化亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit, GCLM)和谷氨酸-半胱氨酸连接酶的调节亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic, GCLC)的上调,从而增强细胞GSH的生物合成作用,并在成纤维细胞中给予脂质过氧化诱导的应激保护,从而增强对铁死亡的抵抗作用^[33](图2)。巨噬细胞吞噬铁死亡肿瘤细胞的能力,证明了抗肿瘤发生的活性,而铁死亡肿瘤细胞释放各种免疫刺激信号增强了吞噬的效率^[34]。靶向巨噬细胞并诱导铁死亡已成为一种有前途的肿瘤治疗方法。另外,在肿瘤的发展中,巨噬细胞释放的TGF- β 1可以通过SMAD信号抑制系统Xc⁻转录,从而促进铁死亡。

3.3 M1/M2型巨噬细胞在肿瘤铁死亡中的调控

在肿瘤环境中,M1型巨噬细胞可以通过增强肿瘤对氧化损伤的易感性和激活TIME内的肿瘤根除免疫反应来促进肿瘤铁死亡^[35]。最近的研究表明,在这个过程中至少存在三种不同的介质,包括CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、各种细胞因子和呼吸爆发引起的过氧化物^[36-37];M1型巨噬细胞也可以直接释放过氧化物,如超氧阴离子、过氧化氢等,从而加速细胞内芬顿反应,并由此产生过量的ROS,这也会促进肿瘤铁死亡^[38]。而M2型巨噬细胞在肿瘤环境下往往起到促进肿瘤进展的作用,其对铁死亡的调控与M1型有所不同。M2型巨噬细胞可能通过分泌特定的细胞因子或表达相关

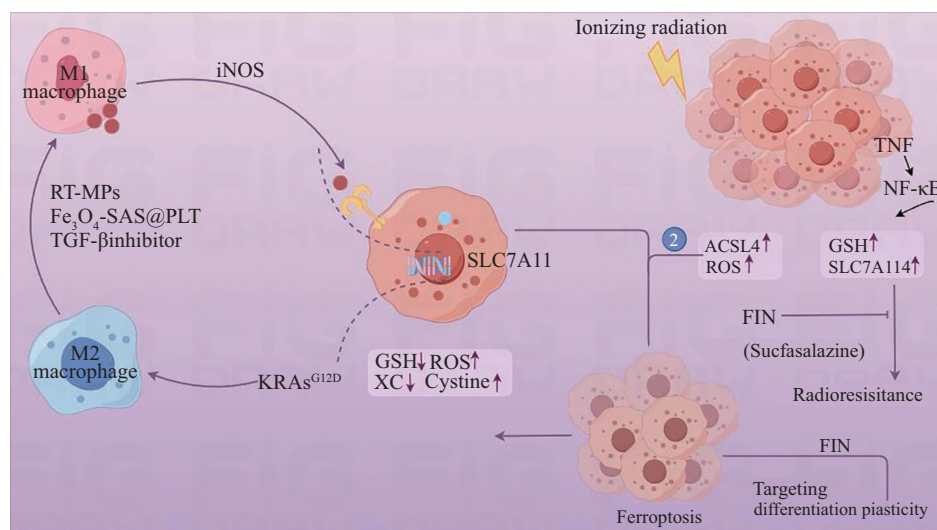


图2 巨噬细胞在肿瘤中的铁死亡调控机制

Fig.2 The regulatory mechanism of ferroptosis in macrophages in tumors

蛋白来抑制肿瘤细胞铁死亡的发生。在这些细胞中诱导细胞凋亡可能会导致细胞死亡并逆转其促癌功能。但是一些M2型巨噬细胞相关的细胞因子可能有助于促进铁死亡。例如, TGF- β 1可以激活NADPH氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4), NOX4可以将电子从NADPH转移到 O_2 , 从而产生ROS^[39]。一个值得注意的例子是利用工程化磁小体, 特异性靶向TAMs并产生羟基自由基诱导肿瘤细胞中的铁死亡, 这种铁死亡诱导和免疫调节之间的协同作用对于实现有效的治疗结果具有相当大的潜力^[40]; 铁死亡可以被基于铁蛋白的有机纳米颗粒和铁死亡诱导剂所促进^[41-43], 从而增强TAMs的代谢和炎症反应, 最终诱导有效的抗肿瘤活性。因此, 目前已经提出通过调节铁死亡来治疗肿瘤^[44-45]。近年来有研究表明, 铁死亡是喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)肿瘤细胞死亡的主要形式, M2型巨噬细胞分泌的外泌体可以抑制LSCC细胞的铁死亡^[46]。例如, LIU等^[45]报道的TAMs介导的肝白血病因子(hepatic leukemia factor, HLF)可促进三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中肿瘤细胞对铁死亡的耐药。

3.4 铁代谢影响巨噬细胞的极化

巨噬细胞以与FT结合的方式储存铁, 在极化的不同阶段, 其Fe相关基因表达会改变。相较于M2型巨噬细胞, M1型的铁调素抗菌肽基因蛋白(hepcidin antimicrobial peptide, Hamp)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、铁蛋白轻链(ferritin light chain,

FTL)表达量更高, FPN和铁调节蛋白1/2(iron regulatory protein 1/2, IRP1/2)水平则较低, 体现出更强的铁储存能力^[47]。铁过载能够诱导M1型极化, 已有研究证实, 它可提升IL-6、TNF- α 及IL-1 β 等M1型巨噬细胞标志物水平, 降低组织谷氨酰胺转移酶2(tissue transglutaminase 2, TGM2)等M2型巨噬细胞标志物水平, 即推动向M1型巨噬细胞极化进程^[48]。此外, 铁过载不仅能诱导炎症因子产生, 还可通过增强糖酵解作用促进M1表型的产生, 进而加速动脉粥样硬化发展^[49], 铁过载所致的ROS生成与p53乙酰化同样对M1型极化有促进作用^[50]。不过, 铁过载并非必然导致M1型极化, 有研究表明, 在慢性铁过载条件下, THP-1单核细胞衍生的巨噬细胞常呈现M2型特征, 且M1型巨噬细胞标志物表达下调^[51]。

3.5 铁死亡细胞启动巨噬细胞的募集机制

铁死亡于多种疾病中均有发现, 其细胞的清除工作由巨噬细胞承担。铁死亡细胞可激活巨噬细胞的功能并使其发生募集, 这是因为其损伤相关分子模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)属于内源性危险信号, 能够招募并激活巨噬细胞, 从而开启免疫防御机制。研究表明, 在铁死亡进程中, 铁死亡细胞依据自噬方式会释放出高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1, HMGB1)这一DAMP, 而HMGB1介导巨噬细胞炎症时离不开高级糖基化终末产物特异性受体^[52]。在处理铁死亡的情形下, 巨噬细胞的Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)会率先与铁死亡细胞表面的氧化磷脂、

1-硬脂酰-2-15-HpETE-sn-甘油-3-磷脂酰乙醇胺(1-stearoyl-2-15-HpETE-sn-glycerol-3-phosphatidylethanolamine)的过氧化物氧化磷脂1-棕榈酰-2-十五碳-羟基磷脂酰乙醇胺(1-stearyl-2-15-hpete-san-glycero-3-phosphatidylethanolamine, SAPE-OOH)产生相互作用,这对提升巨噬细胞吞噬铁死亡细胞的效率有所帮助。值得注意的是,抗HMGB1中和抗体或精氨酸分解代谢酶(arginine catabolism enzyme, AGRE)的耗竭能够缓解巨噬细胞的炎症反应,这也就意味着对HMGB1表达加以限制可作为应对巨噬细胞炎症的一种手段^[53]。除了HMGB1之外,铁死亡细胞还会凭借激活分子炎症途径来触发炎症反应并促使巨噬细胞募集,从而诱导包括CCL2、CCL7等一系列炎症相关基因的表达,这些基因对巨噬细胞的募集与趋化性起到了推动作用^[54-56]。

4 巨噬细胞与肿瘤铁死亡治疗

巨噬细胞可以通过重塑肿瘤微环境提高抗肿瘤治疗效果,例如:靶向纳米粒可以通过在纳米颗粒上加入特定的配体来实现癌细胞表面表达靶向受体。放疗也可以提升肿瘤细胞铁死亡敏感性,有研究指出,放疗显著地诱导了长链脂酰-CoA合成酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的表达及以铁死亡抑制剂SLC7A11和GPX4的表达,有效抑制了肿瘤生长^[57]。也有研究表明,免疫检查点阻断疗法能够有效地唤醒CD8⁺ T细胞分泌IFN- γ ,促进ACSL4的生长,从而调节细胞内的脂肪酸的含酰基链磷脂与AA结合,进而诱导肿瘤细胞铁死亡^[58]。巨噬细胞与铁死亡的靶向联合治疗可以有效治疗肿瘤,联合药物治疗常用于治疗多种癌症和传染病^[59]。例如:WEI等^[60]设计了m@Au-D/B纳米颗粒,通过负载丁硫氨酸亚砷亚胺[L-buthionine-(S,R)-sulfoximine, BSO]和阿霉素(doxorubicin, DOX),激发有效的铁死亡和免疫反应,再通过有效的GSH消耗和ROS积累来诱导铁死亡,光热疗法结合ROS可以使TAMs从M2表型重新极化为M1表型。这种靶向纳米颗粒可以通过铁死亡和TAMs复极化机制触发联合癌症治疗,从而提供一种有利的抗癌途径。一些研究人员通过使用MIL88B/RSL3纳米制剂的铁死亡成功将巨噬细胞从促肿瘤M2型极化为抗肿瘤M1表型^[61]。这种铁死亡作用增强的巨噬细胞调节策略可能适用于铁基纳米材料和铁相关致死剂的其

他组合^[61]。最近的一项研究发现,CD24高表达细胞对紫杉醇不敏感,但对铁死亡激动剂敏感^[62]。他们设计了一种可以靶向CD24的精确靶向治疗系统通过NF2-YAP信号转导轴介导的FSP1和CD24抑制增强细胞的铁死亡和巨噬细胞吞噬作用,最终导致细胞死亡,从而抑制TNBC肿瘤生长,甚至使某些肿瘤消失^[62]。最新研究证明ROS响应性胶束聚集体同时负载声敏剂原卟啉IX(protoporphyrin IX, PPIX)作为激发药物,利用巨噬细胞作为主动靶向载体将药物递送至类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)部位,巨噬细胞共孵育制备PEG-PPS-Fe₃O₄-PPIX@M载药体系,利用SDT联合铁死亡协同治疗RA^[63]。

5 小结与展望

本综述旨在剖析肿瘤的发生发展中铁死亡和巨噬细胞之间错综复杂的相互作用,阐明它们在广泛疾病中的多方面参与过程,其中强调了巨噬细胞通过多种机制识别和吞噬铁死亡细胞,从而促进其清除的非凡能力。铁死亡和巨噬细胞之间的相互影响调节巨噬细胞的功能特性和极化,对疾病进展会产生促进或抑制作用。目前,巨噬细胞与铁死亡的靶向联合使用是治疗多种癌症和传染病的有效措施,然而,尽管已取得了重大进展,但控制铁死亡和巨噬细胞之间错综复杂的相互作用在疾病中的确切调节机制仍不完全清楚,值得进一步研究。特别是未来的研究应探索巨噬细胞识别和吞噬铁死亡细胞的潜在机制,包括阻碍其清除的信号信号的潜在参与。此外,揭示铁死亡和巨噬细胞之间相互作用调节各种疾病(尤其是肿瘤)发病的具体机制对于开发创新治疗策略和评估其疗效至关重要。我们相信,随着进一步的研究,铁死亡将为癌症的有效治疗带来希望,尤其是在免疫疗法中。

参考文献 (References)

- [1] DAVULURI G V N, CHAN C H. Regulation of intrinsic and extrinsic metabolic pathways in tumour-associated macrophages [J]. FEBS J, 2023, 290(12): 3040-58.
- [2] LIN Y, CHEN W L, HUANG Y C, et al. Gum Arabic in combination with IFN- γ promotes the M1 polarization in macrophage [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 209(Pt A): 506-12.
- [3] 巴林超, 李威, 范正军, 等. 巨噬细胞铁代谢及铁死亡的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志(BA L C, LI W, FANG Z J, et al. Research progress on iron metabolism and ferroptosis in macrophages [J]. Journal of Cellular and Molecular Immunology), 2024, 40(8): 743-7.

- [4] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [5] CHEN Y N, HU M R, WANG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [6] GAO J, LIANG Y, WANG L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888713.
- [7] FU L Q, DU W L, CAI M H, et al. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis [J]. *Cell Immunol*, 2020, 353: 104119.
- [8] LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 1745-70.
- [9] LI D, JI H, NIU X, et al. Tumor-associated macrophages secrete CC-chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 47-58.
- [10] RADHARANI N N V, YADAV A S, NIMMA R, et al. Tumor-associated macrophage derived IL-6 enriches cancer stem cell population and promotes breast tumor progression via Stat-3 pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 122.
- [11] LI Y, YING D, YAN J L, et al. IL-10 derived from M2 macrophage promotes cancer stemness via JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1 pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 1099-110.
- [12] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-8.
- [13] MAO C, LIU X, ZHANG Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-90.
- [14] KRAFT V A N, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [15] GAN B. Mitochondrial regulation of ferroptosis [J]. *Cell Biol*, 2021, 220(9): e202105043.
- [16] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-50.
- [17] ZHANG Y, FENG X, ZHANG J, et al. Iron regulatory protein 2 exerts its oncogenic activities by suppressing TAP63 expression [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(7): 1039-49.
- [18] GALY B, CONRAD M, MUCKENTHALER M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(2): 133-55.
- [19] CHEN Q, ZHENG W, GUAN J, et al. SOCS2-enhanced ubiquitination of SLC7A11 promotes ferroptosis and radiosensitization in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(1): 137-51.
- [20] LI Z, LI Y, YANG Y, et al. *In vivo* tracking cystine/glutamate antiporter-mediated cysteine/cystine pool under ferroptosis [J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1125: 66-75.
- [21] 王苗, 孟婉蓉, 李龙江. 基于胱氨酸-谷氨酸反向转运体的抗肿瘤代谢治疗新策略 [J]. *国际口腔医学杂志* (WANG M, MENG W R, LI L J. A new strategy for anti-tumor metabolic therapy based on cystine-glutamate retrotransporters [J]. *International Journal of Stomatology*), 2024, 51(1): 10-20.
- [22] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-50.
- [23] 蒋楠, 杜立达, 孔德文, 等. 胱氨酸/谷氨酸反向转运体作为药物靶点的研究进展 [J]. *药学报* (JIANG N, DU L D, KONG D W, et al. Research progress on cystine/glutamate retrotransporters as drug targets [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*), 2022, 57(6): 1621-9.
- [24] DAI E, HAN L, LIU J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein [J]. *Autophagy*, 2020, 16: 2069-83.
- [25] LAN W X, YANG L, TAN X L. Crosstalk between ferroptosis and macrophages: potential value for targeted treatment in diseases [J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(10): 2523-43.
- [26] 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): 824-35.
- [27] FAN C S, CHEN C C, CHEN L L, et al. Extracellular HSP90 α induces MyD88-IRAK complex-associated IKK α / β -NF- κ B/IRF3 and JAK2/TYK2-STAT-3 signaling in macrophages for tumor-promoting M2-polarization [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 229.
- [28] AREZES J, JUNG G, GABAYAN V, et al. Hepsidin-induced hypoferrremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus* [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(1): 47-57.
- [29] 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]. *Haema Tolog Ica*, 2010, 95(8): 1261-8.
- [30] TAMURA R, TANAKA T, YAMAMOTO Y, et al. Dual role of macrophage in tumor immunity [J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(10): 899-909.
- [31] PRENEN H, MAZZONE M. Tumor-associated macrophages: a short commentary [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(8): 1447-58.
- [32] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues [J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 986-94.
- [33] WU J, FENG Z, CHEN L, et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 676.
- [34] LEI G, ZHUANG L, GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-96.
- [35] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [36] EMAM M, TABATABAEI S, SARGOLZAEI M, et al. Response to oxidative burst-induced hypoxia is associated with macrophage inflammatory profiles as revealed by cellular genome-wide association [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 688503.
- [37] FORMAN H J, TORRES M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling [J]. *Am J Respirat Critical Care Med*, 2002, 166: S4-S8.
- [38] HASCHKA D, HOFFMANN A, WEISS G. Iron in immune cell function and host defense [J]. *Seminars Cell Dev Biol*, 2021, 115: 27-36.
- [39] CARMONA-CUENCA I, RONCERO C, SANCHO P, et al. Upregulation of the NADPH oxidase NOX4 by TGF- β in he-

- patocytes is required for its pro-apoptotic activity [J]. *J Hepatol*, 2008, 49: 965-76.
- [40] ZHANG F, LI F, LU G H, et al. Engineering magnetosomes for ferroptosis/immunomodulation synergism in cancer [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5662-73.
- [41] JIANG Q, WANG K, ZHANG X, et al. Platelet membrane-camouflaged magnetic nanoparticles for ferroptosis-enhanced cancer immunotherapy [J]. *Small*, 2020, 16(22): e2001704.
- [42] PARK E, CHUNG S W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822.
- [43] RAO L, BU L L, MA L, et al. Platelet-facilitated photothermal therapy of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(4): 986-91.
- [44] HAO X, ZHENG Z, LIU H, et al. Inhibition of APOC1 promotes the transformation of M2 into M1 macrophages via the ferroptosis pathway and enhances anti-PD1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma based on single-cell RNA sequencing [J]. *Redox Biol*, 2022, 56: 102463.
- [45] LIU T, ZHU C, CHEN X, et al. Ferroptosis, as the most enriched programmed cell death process in glioma, induces immunosuppression and immunotherapy resistance [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(7): 1113-25.
- [46] 徐丽程, 曹晶, 李文静, 等. 喉鳞癌铁死亡的验证及M2巨噬细胞源性外泌体的调控研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志* (XU L C, CAO J, LI W J, et al. Ferroptosis in laryngeal squamous cell carcinoma and its regulation by M2 macrophage-derived exosomes [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*), 2022, 57(3): 324-32.
- [47] MARQUES L, NEGRE-SALVAYRE A, COSTA L, et al. Iron gene expression profile in atherogenic Mox macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 1137-46.
- [48] HANDA P, THOMAS S, MORGAN-STEVENSON V, et al. Iron alters macrophage polarization status and leads to steatohepatitis and fibrogenesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105, 5: 1015-26.
- [49] 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]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 18792-800.
- [50] ZHOU Y, QUE K T, ZHANG Z, et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetylp53 pathway [J]. *Cancer Med*, 2018, 7: 4012-22.
- [51] KAO J K, WANG S C, HO L W, et al. M2-like polarization of THP-1 monocyte-derived macrophages under chronic iron overload [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99: 431-41.
- [52] WEN Q, LIU J, KANG R, et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510: 278-83.
- [53] LUO X, GONG H B, GAO H Y, et al. Oxygenated phosphatidylethanolamine navigates phagocytosis of ferroptotic cells by interacting with TLR2 [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1971-89.
- [54] DJUDJAJ S, MARTIN I V, BUHL E M, et al. Macrophage migration inhibitory factor limits renal inflammation and fibrosis by counteracting tubular cell cycle arrest [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 3590-604.
- [55] LÜ L L, FENG Y, WEN Y, et al. Exosomal CCL2 from tubular epithelial cells is critical for albumin-induced tubulointerstitial inflammation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29: 919-35.
- [56] WANG Y, QUAN F, CAO Q, et al. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis [J]. *J Adv Res*, 2021, 28: 231-43.
- [57] LEI G, ZHANG Y L, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression [J]. *Cell Res*, 2020, 30(2): 146-62.
- [58] 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): 365-78.e6.
- [59] ZHAO M, VAN STRATEN D, BROEKMAN M L D, et al. Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1355-72.
- [60] 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]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 606: 1950-65.
- [61] 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): 6471-9.
- [62] HOU L, PU L, CHEN Y, et al. Targeted intervention of NF2-YAP signaling axis in CD24-overexpressing cells contributes to encouraging therapeutic effects in TNBC [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(4): 5807-19.
- [63] 赵凯. 负载纳米颗粒的巨噬细胞用于类风湿关节炎的声动力: “铁死亡”联合治疗研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2022.