

· 综述 ·

铁死亡在乳腺癌治疗中的研究进展

刘泽宇, 刘健楠, 孙萍

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤内科, 山东 烟台 264000)

[摘要] 铁死亡是一种不同于凋亡、坏死的细胞程序性死亡, 与许多生物过程有关。一些研究发现, 铁死亡能协同化疗、放疗、免疫治疗等, 增强对乳腺癌的疗效, 诱导铁死亡可能成为肿瘤治疗的新靶点。本文对铁死亡的发生途径及其在乳腺癌治疗中的研究进行了综述。

[关键词] 铁死亡; 乳腺肿瘤; 脂质过氧化作用; 综述

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2024)06-0937-04

doi: 10.11712/jms.2096-5532.2024.60.204

[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]



[网络出版] <https://link.cnki.net/urlid/37.1517.R.20250113.1932.002>;

2025-01-14 12:03:25

Research advances in ferroptosis in the treatment of breast cancer LIU Zeyu, LIU Jiannan, SUN Ping (Department of Oncology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, China)

[Abstract] Ferroptosis is a type of programmed cell death different from apoptosis and necrosis and is associated with many biological processes. Several studies have shown that ferroptosis can synergize with chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy to enhance the efficacy of treatment for breast cancer, and induction of ferroptosis may become a new target in tumor therapy. This article reviews the pathways of ferroptosis and related studies in the treatment of breast cancer.

[Key words] ferroptosis; breast neoplasms; lipid peroxidation; review

铁参与细胞生长和增殖的许多过程, 铁死亡是一种以铁依赖性的脂质过氧化为主要特征的细胞程序性死亡。肿瘤细胞中常出现铁代谢异常和细胞内铁含量的增高, 其对铁死亡的作用更加敏感。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 严重影响女性健康, 提高乳腺癌疗效的方法仍有待研究。一些研究表明, 铁死亡可以增强化疗药物对乳腺癌的细胞毒性以及放疗敏感性, 并能协同免疫治疗提高疗效。诱导铁死亡在乳腺癌治疗中存在巨大潜力, 有待进一步探索。本文主要对铁死亡的发生途径及其在乳腺癌治疗中的研究进行综述。

1 铁死亡的发生途径

铁可以参与 Fenton 反应而产生自由基和催化活性氧(ROS), 细胞膜极易受到自由基和 ROS 的影响发生过氧化^[1-2]。细胞膜脂质过氧化生成磷脂氢过氧化物(PLOOH), 它可以导致细胞膜的不稳定性和通透性增高, 进而导致细胞损伤和死亡^[3]。铁死亡的发生主要涉及以下 3 条途径。

1.1 谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)调节途径

GPX4 可以利用谷胱甘肽(GSH)还原 PLOOH, 减少 PLOOH 在细胞膜的积聚, GPX4 的失活会导致 PLOOH 积累, 影响细胞膜的不稳定性和通透性, 促进铁死亡发生^[4-5]。system xc⁻是细胞表面的胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白, 它

由 SLC7A11 和 SLC3A2 二聚体组成, SLC7A11 是 system xc⁻发挥其主要功能的主要亚基, 可以将胱氨酸转运入细胞内合成 GSH^[6]。铁死亡诱导剂 erastin 和柳氮磺吡啶可通过抑制 system xc⁻转运胱氨酸导致 GSH 耗竭^[7], GSH 依赖性 GPX4 失活, 进而导致细胞死亡。

1.2 铁代谢途径

铁死亡的细胞中铁含量上升, 不稳定铁池的数量增加^[8]。细胞中的铁可催化 ROS 产生, 引发脂质过氧化, 生成大量 PLOOH, 最终导致细胞铁死亡。不稳定铁池可通过 Fenton 反应产生自由基, 参与磷脂过氧化生成 PLOOH, 引起细胞铁死亡^[9]。

1.3 脂代谢途径

铁死亡细胞通过膜磷脂过氧化生成 PLOOH, 过氧化产物导致细胞膜的不稳定性和通透性增高, 最终导致细胞死亡^[10-11]。多不饱和脂肪酸(PUFAs)在酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)的作用下与辅酶 A(CoA)连接生成 PUFA-CoA, PUFA-CoA 可与膜磷脂发生反应, 生成 PUFA-PLs, PUFA-PLs 极易发生过氧化^[12]。此外, 脂氧合酶和细胞色素 P450 可以催化 PUFAs 过氧化^[13], 促进铁死亡发生。

2 铁死亡的特征

发生铁死亡的细胞具有与其他细胞不同的形态学和生化特征。铁死亡细胞通常存在细胞质和细胞器的肿胀, 线粒体萎缩畸形、嵴减少、膜浓缩、外膜破裂, 细胞核不发生改变^[14]。在生化特征上, 发生铁死亡的细胞中有更高水平的铁、自由基和 ROS, 脂质过氧化产物存在大量积聚^[3, 15]。

[收稿日期] 2023-08-30; **[修订日期]** 2024-04-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82103585); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2021-10-77)

[第一作者] 刘泽宇(2000-), 男, 硕士研究生。

[通信作者] 孙萍(1969-), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师。E-mail: sunping20039@hotmail.com。

3 铁死亡与肿瘤治疗的关系

铁对细胞增殖和生长至关重要,肿瘤细胞对铁的敏感性和依赖性更高,大多数肿瘤细胞都具有较高水平的铁和 ROS^[3,16]。在快速增殖的肿瘤细胞中,铁摄取及细胞内铁水平将明显增加,其对铁死亡更加敏感^[2]。部分铁死亡诱导剂具有抗肿瘤活性,如 erastin 和索拉非尼(SRF)^[17]。此外,对常规化疗药物耐药的肿瘤细胞更易发生铁死亡^[18-19]。因而,铁死亡诱导剂作为抗肿瘤药物有极其广阔的前景^[20-21]。

4 铁死亡在乳腺癌治疗中的应用研究

4.1 铁死亡增强化疗药物对乳腺癌作用

靶向铁死亡通路可以增强乳腺癌对化疗药物敏感性,GPX4 高表达的乳腺癌病人可以获得更好的化疗疗效^[22]。蒽环类药物阿霉素是乳腺癌化疗的重要药物。阿霉素能使线粒体铁积累,增加 ROS 产生,促进铁死亡的发生^[23]。基于此,NIETO 等^[24]使用装载有铁及阿霉素的纳米颗粒增加细胞内铁水平,协同诱导乳腺癌细胞铁死亡,有效增强了化疗药物的疗效,降低了乳腺癌细胞的生存率,并减少了阿霉素单独使用的副作用。

4.2 精准靶向治疗诱导不同分型乳腺癌细胞铁死亡

乳腺癌的治疗已经进入了分子分型指导治疗的精准靶向治疗时代,根据乳腺癌组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)的表达情况,乳腺癌可分为三阴性乳腺癌(TNBC)、HER-2 阳性型乳腺癌、Luminal 型乳腺癌。

4.2.1 TNBC TNBC 占有乳腺癌病例的 10%~20%^[25]。由于 ER、PR、HER-2 受体缺乏,TNBC 不会对内分泌治疗或抗 HER-2 靶向治疗产生反应^[26-27]。TNBC 通常侵袭性较高、预后较差,易出现复发和转移^[28]。TNBC 比其他类型乳腺癌更依赖于 SLC7A11 参与的谷氨酰胺代谢^[29]。同时,TNBC 细胞中 GSH 和 GPX4 的表达水平也更低^[30]。GSH 和 GPX4 水平降低导致 TNBC 对促进铁死亡的药物更加敏感,因而铁死亡途径在 TNBC 的治疗中拥有巨大潜力。这些发现可能为 TNBC 的靶向治疗提供新思路。此外,铁死亡诱导剂也可以协同放射治疗,增强放射治疗对 TNBC 的疗效^[31]。

4.2.2 HER-2 阳性型乳腺癌 研究表明,约 10%~20% 的乳腺癌过度表达 HER-2,HER-2 阳性型乳腺癌恶性程度较高,病情进展较为迅速^[8,25]。抗 HER-2 靶向疗法能够显著提高病人的生存率,降低复发和死亡的风险。目前的靶向疗法包括单克隆抗体、抗体药物偶联物和小分子酪氨酸激酶抑制剂(如 Lapatinib),在临床应用中常观察到肿瘤对靶向药物产生耐药^[32]。

溶酶体破坏剂 Siramesine 和 Lapatinib 可通过诱导乳腺癌细胞发生铁死亡治疗乳腺癌。Lapatinib 单独或联合使用后,向细胞内转运铁的铁蛋白表达增加,敲除铁蛋白并用药后 ROS 的产生和细胞死亡减少。Siramesine 单独或联

合使用后向细胞外转运铁的铁转运蛋白 ferroportin-1 表达降低,ferroportin-1 降低会增加用药后的细胞死亡率^[33]。此外,Siramesine 可诱导组织蛋白酶 B 从溶酶体释放,组织蛋白酶 B 可消耗细胞内的半胱氨酸^[34]。Siramesine 和 Lapatinib 可以增加细胞铁水平,消耗细胞内半胱氨酸,抑制 GSH 合成,促进细胞铁死亡,使用铁死亡抑制剂 ferrastatin-1 与上述两种药物共同处理细胞可以成功抑制细胞死亡^[33],进一步证明其是通过铁死亡途径杀死乳腺癌细胞。

4.2.3 Luminal 型乳腺癌 Luminal A 型乳腺癌在乳腺癌中较为常见,其预后较好,Luminal B 型乳腺癌对比 Luminal A 型乳腺癌更易发生转移且预后更差^[15]。这两种类型的乳腺癌均可以使用化疗和内分泌治疗。此外,Luminal B 型乳腺癌(HER-2 阳性)还可以使用抗 HER-2 靶向治疗,且疗效较好^[35],但目前针对铁死亡与 Luminal 型乳腺癌治疗的研究较少。

4.3 铁死亡增强乳腺癌对放疗敏感性

铁饱和和乳铁蛋白(Holo-Lf)能显著增加 TNBC 细胞的铁含量,促进 ROS 生成,诱导细胞铁死亡。而低 Holo-Lf 会上调 SLC7A11 的表达,增加 GSH 的生成,抑制 TNBC 细胞的铁死亡。Holo-Lf 催化 H₂O₂ 分解,能缓解 TNBC 肿瘤细胞的低氧微环境,促进放射治疗引起的 ROS 生成和 DNA 损伤。Holo-Lf 与放射治疗联合使用后对 TNBC 细胞造成了更严重的 DNA 损伤,增强了放射治疗对 TNBC 的疗效,使 TNBC 细胞对放疗敏感性增高^[36]。此外,放射治疗后的肿瘤细胞中共济失调毛细血管扩张突变基因的表达可以抑制 SLC7A11 的表达^[37],电离辐射也可上调肿瘤细胞中铁死亡所需酶 ACSL4 的表达^[12,38],对铁死亡产生促进作用。

4.4 铁死亡增强免疫治疗疗效

免疫疗法在乳腺癌治疗方面具有巨大的潜力,但由于肿瘤细胞常表现出低免疫原性,目前利用免疫疗法治疗乳腺癌的疗效有待提高^[39-40]。RSL-3 是一种 GPX4 抑制剂,一种载有 RSL-3 的铁死亡诱导纳米颗粒可以启动肿瘤细胞的免疫原性细胞死亡,招募 T 淋巴细胞分泌干扰素 γ ,进而抑制 system xc⁻ 功能亚基 SLC7A11A 的表达^[41],影响胱氨酸转运,导致 GSH 合成减少,GSH 依赖性 GPX4 抑制,诱使肿瘤细胞对 RSL-3 诱导的铁死亡更敏感,与抗 PD-L1 抗体结合使用时,能有效抑制小鼠乳腺癌模型中肿瘤细胞向其他部位的转移,增强免疫治疗的作用^[42]。GPX4 高表达者免疫治疗预后通常较差^[43],GPX4 抑制剂和抗 PD-1 抗体联合使用能产生更好的疗效。

5 定向诱导铁死亡新方法展望

5.1 与纳米颗粒结合促进乳腺癌细胞铁死亡

纳米颗粒可以在溶酶体中释放铁,提供诱导铁死亡发生的条件。磁场可用于将铁基纳米颗粒集中于肿瘤部位,也可促进细胞内 ROS 的产生^[3]。Ferumoxytol 是一种用于肾功能不全病人补铁的纳米颗粒,对早期乳腺癌有一定的治疗作用。肿瘤相关巨噬细胞 M1 亚型可以在肿瘤细胞中诱导铁

参与 Fenton 反应^[44], Ferumoxytol 可以诱导肿瘤相关巨噬细胞向 M1 亚型转化,进而导致肿瘤细胞的铁死亡^[45]。

使用 GPX4 抑制剂(例如 RSL-3)往往产生许多副作用^[46]。因此,SONG 等^[42]将 RSL-3 封装于纳米颗粒内,向肿瘤细胞靶向递送 RSL-3。pH 为中性时 RSL-3 稳定封于纳米颗粒内,经细胞摄取后,纳米颗粒在酸性的内吞囊泡内解离,释放 RSL-3 抑制 GPX4,促进铁死亡发生,与抗 PD-L1 抗体结合使用有效抑制了小鼠乳腺癌模型中肿瘤细胞向其他部位转移。

5.2 与脂质体结合预靶向治疗乳腺癌

ZHANG 等^[47]设计了一种基于脂质体的预靶向系统,使用单链 DNA 和靶向肽 CREKA 修饰。该系统包括第一脂质体和第二脂质体,前者装载 NIR-II 成像探针和 MRI 成像造影剂用于成像,后者载有阿霉素和葡萄糖氧化酶用于肿瘤治疗。CREKA 使脂质体识别肿瘤组织过表达的纤连蛋白,将第一脂质体引导至转移瘤边缘,实现转移性乳腺癌的精确成像。第二脂质体通过单链 DNA 互补配对与肿瘤细胞外基质中的第一脂质体实现融合。第二脂质体通过催化葡萄糖上调肿瘤组织中的 H₂O₂水平,第一脂质体与肿瘤组织中的 H₂O₂发生 Fenton 反应,引发铁死亡杀死肿瘤细胞。这种 DNA 介导的预靶向疗法显示出良好的效果。

6 结语

近年来,铁死亡已成为医学界的研究热点,在许多疾病治疗中都体现出了巨大的潜力。靶向铁死亡途径促进乳腺癌细胞的死亡在肿瘤治疗方案的设计中具有重要意义,能对 TNBC 产生良好的治疗效果;可以增强化疗的作用和对放疗的敏感性,与免疫治疗联合应用能够增强疗效。一些载体可以装载相关药物向肿瘤定向输送,选择性诱导铁死亡以杀伤肿瘤细胞。同时,也存在许多问题未完全解决,如乳腺癌细胞铁死亡执行过程中全部而具体的分子机制还未完全阐明,在乳腺特定区域选择性诱导或抑制铁死亡的可临床应用的方案仍有待探索。总之,针对铁死亡途径的乳腺癌治疗新策略具有广阔的研究前景和巨大的应用潜力。

[参考文献]

[1] SUN L L, LINGHU D L, HUNG M C. Ferroptosis: a promising target for cancer immunotherapy[J]. American Journal of Cancer Research, 2021,11(12):5856-5863.

[2] ZHANG C, LIU X Y, JIN S D, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance[J]. Molecular Cancer, 2022, 21(1):47.

[3] WANG S H, LUO J, ZHANG Z H, et al. Iron and magnetic: new research direction of the ferroptosis-based cancer therapy [J]. American Journal of Cancer Research, 2018,8(10):1933-1946.

[4] BRIGELIUS-FLOHÉ R, MAIORINO M. Glutathione peroxidases[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2013,1830(5):3289-

3303.

[5] DING Y H, CHEN X P, LIU C, et al. Identification of a small molecule as inducer of ferroptosis and apoptosis through ubiquitination of GPX4 in triple negative breast cancer cells[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2021,14(1):19.

[6] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Research, 2021,31(2):107-125.

[7] MURPHY T H, MIYAMOTO M, SASTRE A, et al. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress[J]. Neuron, 1989, 2 (6):1547-1558.

[8] FERRANDO-DÍEZ A, FELIP E, POUS A, et al. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer[J]. Cancers, 2022,14(14):3305.

[9] WINTERBOURN C C. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction[J]. Toxicology Letters, 1995, 82-83:969-974.

[10] DIXON S J, OLMZMANN J A. The cell biology of ferroptosis [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024,25(6):424-442.

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

[12] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021,22(4):266-282.

[13] PORTER N A, CALDWELL S E, MILLS K A. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids[J]. Lipids, 1995, 30(4):277-290.

[14] LIN L, ZHANG M X, ZHANG L, et al. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021,9: 809955.

[15] LIN H Y, HO H W, CHANG Y H, et al. The evolving role of ferroptosis in breast cancer: translational implications present and future[J]. Cancers, 2021,13(18):4576.

[16] FORCINITI S, GRECO L, GRIZZI F, et al. Iron metabolism in cancer progression[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(6):2257.

[17] MOU Y H, WANG J, WU J C, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2019,12(1):34.

[18] HANGAUER M J, VISWANATHAN V S, RYAN M J, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition[J]. Nature, 2017,551(7679):247-250.

[19] XU Z, WANG X M, SUN W B, et al. RelB-activated GPX4 inhibits ferroptosis and confers tamoxifen resistance in breast cancer[J]. Redox Biology, 2023,68:102952.

[20] LIANG C, ZHANG X L, YANG M S, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy[J]. Advanced Mate-

- rials, 2019,31(51):e1904197.
- [21] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021,18(5):280-296.
 - [22] SHA R, XU Y Q, YUAN C W, et al. Predictive and prognostic impact of ferroptosis-related genes ACSL4 and GPX4 on breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *EBioMedicine*, 2021,71:103560.
 - [23] LI X J, LI W T, LI Z H, et al. Iron-chelated polydopamine decorated doxorubicin-loaded nanodevices for reactive oxygen species enhanced cancer combination therapy[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019,10: 75.
 - [24] NIETO C, VEGA M A, MARTÍN DEL VALLE E M. Tailored-made polydopamine nanoparticles to induce ferroptosis in breast cancer cells in combination with chemotherapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(6):3161.
 - [25] BURGUIN A, DIORIO C, DUROCHER F. Breast cancer treatments: updates and new challenges[J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2021,11(8):808.
 - [26] LEON-FERRE R A, GOETZ M P. Advances in systemic therapies for triple-negative breast cancer[J]. *BMJ: British Medical Journal*, 2023,381:e071674.
 - [27] LI Y, ZHANG H J, MERKHER Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022,15(1):121.
 - [28] WON K A, SPRUCK C. Triple-negative breast cancer therapy: current and future perspectives (Review)[J]. *International Journal of Oncology*, 2020,57(6):1245-1261.
 - [29] TIMMERMAN L A, HOLTON T, YUNEVA M, et al. Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(4):450-465.
 - [30] VERMA N, VINIK Y, SAROHA A, et al. Synthetic lethal combination targeting BET uncovered intrinsic susceptibility of TNBC to ferroptosis[J]. *Science Advances*, 2020,6(34):ea-ba8968.
 - [31] ZENG L J, DING S S, CAO Y H, et al. A MOF-based potent ferroptosis inducer for enhanced radiotherapy of triple negative breast cancer[J]. *ACS Nano*, 2023,17(14):13195-13210.
 - [32] WU X F, YANG H J, YU X F, et al. Drug-resistant HER2-positive breast cancer: molecular mechanisms and overcoming strategies[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022,13: 1012552.
 - [33] MA S, HENSON E S, CHEN Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2016,7(7):e2307.
 - [34] XU T, DING W, JI X Y, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(8):4900-4912.
 - [35] GOUTSOULIAK K, VEERARAGHAVAN J, SETHU-NATH V, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020,17(4):233-250.
 - [36] ZHANG Z, LU M L, CHEN C L, et al. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Theranostics*, 2021,11(7):3167-3182.
 - [37] 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]. *Cancer Discovery*, 2019,9(12):1673-1685.
 - [38] LEI G, ZHANG Y L, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression[J]. *Cell Research*, 2020,30(2):146-162.
 - [39] ZHANG Y Y, ZHANG Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, 17(8): 807-821.
 - [40] KEENAN T E, TOLANEY S M. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020,18(4):479-489.
 - [41] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021,6(1):49.
 - [42] SONG R D, LI T L, YE J Y, et al. Acidity-activatable dynamic nanoparticles boosting ferroptotic cell death for immunotherapy of cancer[J]. *Advanced Materials*, 2021,33(31): e2101155.
 - [43] YANG F, XIAO Y, DING J H, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy [J]. *Cell Metabolism*, 2023,35(1):84-100.e8.
 - [44] SINDRILARU A, PETERS T, WIESCHALK S, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011,121(3):985-997.
 - [45] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues [J]. *Nature Nanotechnology*, 2016,11(11):986-994.
 - [46] UBELLACKER J M, TASDOGAN A, RAMESH V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis [J]. *Nature*, 2020,585(7823):113-118.
 - [47] ZHANG N N, SHU G F, QIAO E Q, et al. DNA-functionalized liposomes *in vivo* fusion for NIR-II/MRI guided pretargeted ferroptosis therapy of metastatic breast cancer[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022,14(18):20603-20615.

(本文编辑 刘宁)