·XXXX·

肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤细胞间铁蛋白的交互作用和机制研究进展

陈音羽[1]，刘 毅[1, 3]，陈 惠[1, 2, 3]

1. 上海交通大学医学院附属新华医院检验科 上海杨浦 200092；
2. 上海交通大学医学院医学技术学院 上海黄浦 200025；
3. 上海市实验医学研究院 智慧医学研究所 上海杨浦 200092

中图分类号： **文献标志码：**

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.XXXX.XX.001

基金项目：
利益冲突：
伦理批件：
知情同意：
引用本文：
CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding:
Conflicts of interest:
Informed consent:
Cite this article:
CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

[**Abstract**] Ferritin is an important iron-storage protein that maintains iron homeostasis in the body. It is composed of the heavy chain FTH1 and the light chain FTL. In addition to its roles in iron storage, iron oxidation, and protection against oxidative damage, recent studies have shown that ferritin may also participate in tumor initiation and progression by regulating immune responses, cellular signaling, and ferroptosis. In the tumor microenvironment, tumor-associated macrophages (TAMs), as an important population of immune cells, engage in close metabolic and signaling interactions with tumor cells. Evidence suggests that ferritin can be transported between cells through non-classical pathways, including lysosomal secretion, exosome release, and receptor-mediated uptake. These processes may be involved in TAM polarization, remodeling of iron homeostasis in tumor cells, formation of an immunosuppressive microenvironment, and escape from ferroptosis. TAM-derived ferritin and exosomal ferritin may promote tumor cell proliferation, invasion, and therapeutic resistance. Conversely, tumor cells may influence macrophage function by regulating ferritin expression and release, thereby forming a "tumor cell – TAM – ferritin" interaction network. This review summarizes the secretion forms of ferritin, the molecular mechanisms underlying ferritin-mediated interactions between TAMs and tumor cells, and their potential clinical significance. It further discusses the application prospects of H-type and L-type ferritin subtype detection, exosomal ferritin detection, and combined therapeutic strategies targeting ferritin transport, immune reprogramming, and ferroptosis induction. This review aims to provide a theoretical basis for the regulation of iron metabolism in the tumor microenvironment and related translational research.

[**Key words**] ferritin; FTH1; FTL; tumor-associated macrophages; tumor microenvironment; exosomes; ferroptosis

1 引 言

铁作为一种具有氧化还原活性的必需金属元素，广泛参与了能量代谢、DNA合成与修复、三磷酸腺苷（Adenosine Triphosphate， ATP）生成以及氧气运输等关键生理过程，铁稳态对机体健康至关重要。铁蛋白长期以来被认为是一种铁储存蛋白，在铁调控中发挥核心作用。在哺乳动物中，铁蛋白包含重链（H链，21 kDa）和轻链（L链，19 kDa）两种不同的亚基（24个亚基组成）[1]。H亚基（FTH1）具有铁氧化酶活性，可将二价铁（Fe^{2+}）转化为三价铁（Fe^{3+}）以便在铁蛋白壳内储存；而L亚基（FTL）则具有铁成核位点。铁蛋白的合成与降解受细胞内铁水平调控：当铁含量较低时，由于翻译抑制作用，铁蛋白合成减少；当细胞需要铁供自身利用时，由选择性自噬受体NCOA4介导的铁蛋白进入溶酶体降解的过程会增强[2]。相反，当铁含量较高时，铁蛋白进入溶酶体的过程会减弱。

铁蛋白长期以来被认为是一种铁储存蛋白，在铁调控中发挥核心作用。这种铁储存形式可阻止过氧化氢（H_2O_2）与活性氧（Reactive Oxygen Species， ROS）的生成，保护核酸、蛋白质和脂

摘要:铁蛋白是维持机体铁稳态的重要储铁蛋白,由重链FTH1和轻链FTL组成,除参与铁储存、铁氧化和抗氧化损伤外,近年来研究发现铁蛋白还可通过调控免疫反应、细胞信号传导和铁死亡等过程参与肿瘤的发生发展。在肿瘤微环境中,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)作为重要的免疫细胞群体,与肿瘤细胞之间存在密切的代谢和信号交流。研究表明,铁蛋白可通过溶酶体分泌、外泌体释放及受体介导摄取等途径在细胞间转运,并参与TAMs极化、肿瘤细胞铁稳态重塑、免疫抑制形成及铁死亡逃逸。TAMs外泌体来源的铁蛋白可能促进肿瘤细胞增殖、侵袭和治疗耐受,而肿瘤细胞也可能通过调控铁蛋白表达和释放反向影响巨噬细胞功能,形成"肿瘤细胞—TAMs—铁蛋白"交互网络。本文将综述铁蛋白的分泌形式、TAMs与肿瘤细胞之间铁蛋白交互的分子机制及其潜在临床意义,并进一步探讨外泌体铁蛋白检测以及靶向铁蛋白转运、免疫重编程和铁死亡诱导联合治疗策略的应用前景,为肿瘤微环境铁代谢调控及相关转化研究提供理论依据。

[关键词]:铁蛋白;FTH1;FTL;肿瘤相关巨噬细胞;肿瘤微环境;外泌体;铁死亡

基金项目:2026年上海交通大学医学院附属新华医院"交叉基金项目"(项目编号:JC2025G001);2019年NFSC(81874152)。
利益冲突:无。
伦理批件:不需要。
知情同意:不需要。Funding: 2026"Interdisciplinary Fund Project" Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Project No. JC2025G001);2019 NFSC(81874152).
Conflicts of interest: none.
Ethical approval: not required.
Informed consent: not required.

质等生物大分子免受活性氧的损伤[3]。越来越多的研究表明，铁蛋白不仅承担着储存多余铁离子，清除自由基，和维持铁稳态的基础功能，还可通过参与信号传导、免疫调节等过程，介入肿瘤发生发展的多个环节，其表达水平与肿瘤侵袭性、转移能力及患者预后密切相关[4-6]。

肿瘤微环境（Tumor microenvironment，TME）是肿瘤细胞与周围的免疫细胞、成纤维细胞、信号分子、细胞外基质和血管组成的复杂生态系统，作为TME中最丰富的免疫细胞群体，肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-Associated Macrophages，TAMs）通过与肿瘤细胞及微环境中其他免疫细胞的密切相互作用，在肿瘤进展中发挥关键调控作用。TAMs来源于血液循环中的$Ly6C^{+}CCR2^{+}$单核细胞，该类单核细胞则由骨髓造血干细胞分化产生。炎性单核细胞被募集至肿瘤组织后，在肿瘤细胞分泌的趋化因子招募下浸润肿瘤组织，并在肿瘤微环境的调控下极化为促肿瘤的M2型或抑肿瘤的M1型，通过分泌细胞因子、调节代谢通路等方式与肿瘤细胞形成密切的双向交互，参与肿瘤增殖、侵袭、转移及免疫逃逸等全过程[7，8]。

近年来，铁代谢紊乱在肿瘤微环境中的作用逐渐成为研究热点，铁蛋白作为铁代谢的核心调控分子，已被证明是TAMs与肿瘤细胞交互对话的重要媒介。一方面，肿瘤细胞可通过调控铁蛋白表达及分泌，调节TAMs的招募、极化及功能，诱导其向促肿瘤表型转化，为自身生长提供铁营养和免疫抑制微环境；另一方面，TAMs可通过铁蛋白自噬、铁转运等方式调节铁释放与储存，影响肿瘤细胞的铁稳态、增殖活性及铁死亡敏感性，形成“肿瘤细胞-TAMs-铁蛋白”的交互网络。这种交互作用不仅重塑了肿瘤微环境的铁代谢格局，还参与调控肿瘤细胞的耐药性及免疫逃逸，但其具体分子机制、调控通路及在不同肿瘤类型中的异质性仍有待系统阐明。

本文通过PubMed、Web of Science、CNKI等数据库进行文献检索，以获取铁蛋白及其在肿瘤发生发展中的相关研究。检索关键词主要包括“ferritin”“FTH1”“FTL”“tumor microenvironment”“tumor-associated macrophages”“exosome”“ferroptosis”等，并结合相关领域经典文献及近5年研究进展进行筛选和整理。结合近年来国内外相关研究进展，重点综述TAMs与肿瘤细胞之间铁蛋白交互的分子机制、调控因素及其在肿瘤进展和治疗中的作用，探讨当前研究存在的不足，并展望未来研究方向，为深入理解肿瘤微环境的调控网络、开发靶向铁代谢与TAMs交互的新型肿瘤治疗策略提供理论依据和思路。

2 铁蛋白的分泌形式

大多数新合成的铁蛋白会保留在细胞内，通过螯合与释放铁离子来维持细胞内铁稳态。除存在于细胞胞质外，在血浆、脑脊液、尿液、胸水、腹水等生理性和病理性体液中也可检测到不同含量的铁蛋白。之前有观点认为，铁蛋白进入血液循环主要有两种途径：一是通过细胞主动分泌铁蛋白，二是通过受损细胞释放铁蛋白[9]。参与细胞内铁稳态调控的铁蛋白由游离多聚核糖体合成[10]；而少量用于分泌至血浆的铁蛋白，则可能在粗面内质网上合成[11]。但是越来越多的研究表明铁蛋白通过溶酶体分泌和外泌体途径排到细胞外（图2）。

2.1 溶酶体分泌途径

铁蛋白的两个亚基FTH1和FTL均不含有信号肽结构（图1）[12]。有研究发现铁过载小鼠血清中检测到一条清晰的17 kDa特征条带，该条带

为截短型L亚基，其C端缺失了21个氨基酸[13]。非铁过载小鼠的多数组织不表达截短型L亚基，但血清中截短型L亚基却大量存在[13]。截短型L亚基与铁过载大鼠溶酶体铁蛋白中的截短型L亚基高度相似[14]，可能是溶酶体加工的产物。推测血清铁蛋白则通过非经典的溶酶体分泌途径分泌，不支持铁蛋白通过经典的ER-Golgi途径分泌[13，15]。

巨噬细胞是血清铁蛋白的主要细胞来源，铁蛋白广泛分布于骨髓来源巨噬细胞（Bone Marrow-Derived Macrophage，BMDM）胞质中，同时也存在于溶酶体内[13]。透射电镜观察BMDM显示，铁蛋白铁核心（呈黑色小点）定位于溶酶体和自噬体中；而在蛋白合成旺盛的内质网与核膜上均未观察到铁蛋白分子[13]。肾脏可能是血清铁蛋白的另一重要来源，大量铁蛋白富集于肾脏近端小管细胞的顶侧刷状缘附近，这一分布模式提示其定位于囊泡结构，表明铁蛋白可能进入溶酶体腔室，进而在这些极化细胞中完成胞内跨细胞转运并介导铁蛋白的分泌[13]。

分泌型溶酶体已被明确报道存在于两类细胞：造血谱系细胞（包括巨噬细胞）与肾小管上皮细胞。血清铁蛋白可能代表一条始于胞质自噬、耦合溶酶体加工与铁蛋白分泌的通路终产物。

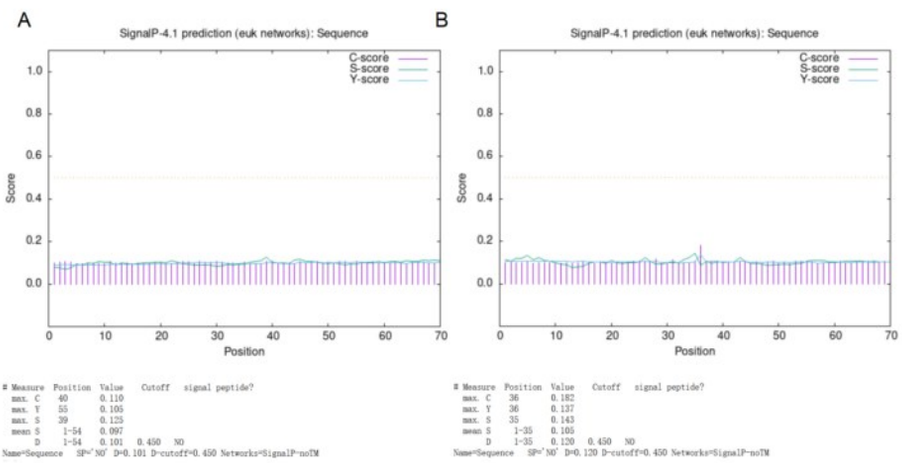


图1 铁蛋白FTH1和FTL信号肽预测。(A) FTH1(NP_002023.2)用SignalP-4.1 (http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP-4.1/)预测信号肽；(B) FTL(NP_000137.2)用SignalP-4.1 (http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP-4.1/)预测的信号肽。

Figure 1 Signal peptide prediction of ferritin FTH1 and FTL. (A) **Signal peptide prediction of FTH1** (**NP_002023.2**) **using SignalP-4.1**; (B) **Signal peptide prediction of FTL** (**NP_000137.2**) **using SignalP-4.1**

2.2 外泌体分泌途径

NCOA4在细胞内铁水平较低时表达升高，而血清铁蛋白则在机体全身铁水平较高时升高。此外，敲低NCOA4会增加单核细胞的铁蛋白分泌量，提示可能还存在其他分泌途径。有研究报道铁蛋白和白细胞介素-1β可通过不依赖NCOA4的“分泌型自噬”途径进行分泌[16]。

Marianna Truman-Rosentsvit等人综合运用生物信息学、生物化学手段，并结合蛋白转运相关的小鼠模型，对铁蛋白的分泌机制进行了系统表征。排除了铁蛋白通过经典分泌途径进行转运的可能性，同时观察到胞内铁蛋白在膜结合区室与胞质中以2：1的比例分布，这一现象提示铁蛋白可能在细胞的囊泡区室中发挥作用[17]。研究发现在铁蛋白两个亚基的BC环结构域上，均存在一个由13个氨基酸组成的基序，该基序为缺乏分泌信号肽的铁蛋白所特有，并且参与铁蛋白分泌的调控。证实富铁铁蛋白的分泌是由多泡体—外泌体途径所介导的[17]。Zhang，W.等人的研究证明肠上皮细胞（Intestinal Epithelial Cells，IECs）释放细胞外囊泡（Extracellular Vesicles，EVs）富含铁蛋白，可激活巨噬细胞并参与炎症性肠病（Inflammatory Bowel Disease，IBD）的发生发展[5]。

2.3 铁蛋白的递送

专职摄取铁的巨噬细胞所分泌的铁蛋白，可被专职储铁细胞（如肝细胞）或高铁需求细胞（如发育中的红系细胞）摄取。这些细胞表面存在的铁蛋白受体（如小鼠TIM2、人TfR1及SCARA5）进一步支持了铁蛋白参与细胞间铁转运的观点[18-20]。在细胞铁负荷增加或铁输出受限时，尤其是参与红细胞铁回收的巨噬细胞中，胞内铁蛋白积累可促进其进入晚期内体-溶酶体系统，并通过非经典分泌途径释放至胞外[17]。

铁蛋白还可随外泌体等细胞外囊泡释放，并通过囊泡内吞、胞饮或膜融合等方式进入受体细胞，在氧化应激、肿瘤等病理环境中参与细胞间铁重新分配。值得注意的是，与受体介导的游离铁蛋白摄取不同，外泌体介导的铁蛋白转运可能不依赖经典铁蛋白受体识别过程，而是通过囊泡内吞或膜融合等方式实现细胞间铁蛋白递送。

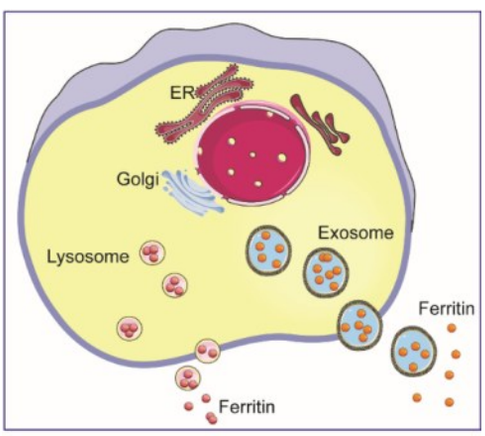


图2 铁蛋白的分泌形式（模式图）

Figure 2 Secretion forms of ferritin (schematic diagram).

3 TAMs和肿瘤细胞中铁蛋白的交互作用

多种数据库分析研究显示多数人类癌症中，FTL表达上调，而FTH1表达下调。肿瘤组织中FTL水平与低级别胶质瘤（Low-grade glioma，LGG）患者预后相关；FTH1水平则与肝细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、低级别胶质瘤及肾乳头状细胞癌患者预后相关。在多种癌症中，FTL与FTH1水平均和TAMs及调节性T细胞（Tregs）的肿瘤浸润程度呈显著正相关[21]，提示铁蛋白异常不仅是肿瘤细胞内铁代谢紊乱的表现，也可能与免疫抑制性肿瘤微环境的形成密切相关。

巨噬细胞作为铁蛋白代谢的重要参与者，既可作为铁蛋白的重要来源细胞，也具备通过非常规分泌途径向胞外释放铁蛋白的能力。然而，在肿瘤微环境中，巨噬细胞来源铁蛋白究竟是单纯反映细胞内铁负荷变化，还是进一步作为旁分泌信号分子参与肿瘤进展，目前仍缺乏系统证据。尤其是巨噬细胞外排铁蛋白的分子形式、装载方式、作用靶细胞及其对肿瘤增殖、免疫抑制和铁死亡敏感性的影响，仍是当前研究的薄弱环节。

已有研究表明，TAMs在肿瘤细胞作用下可形成铁输出表型，并通过脂质运载蛋白2（Lipocalin 2，LCN2）等分子向肿瘤细胞转运铁，从而促进肿瘤生长和转移。总而言之，TAMs向肿瘤细胞送铁这一过程本身已有较强实验证据支持，只是既往研究更多强调的是LCN2或整体铁流，而非铁蛋白本身[22]。近年来越来越多的研究提示，铁蛋白可能是TAMs介导促瘤作用的重要载体之一。关于结肠癌的研究发现，M2巨噬细胞来源的外泌体可将FTH1递送至肿瘤细胞，导致肿瘤细胞内FTH1蛋白升高并促进其增殖，而GW4869可部分抑制这一效应，提示外泌体途径参与了TAMs来源铁蛋白的跨细胞转运[4]。铁蛋白同样可刺激乳腺癌细胞生长，且肿瘤组织中存在富含铁蛋白的CD68阳性巨噬细胞浸润，提示TAMs可能是肿瘤局部铁蛋白的重要来源[23]。铁蛋白可能构成肿瘤细胞—TAMs互作中的新型桥梁分子，但其普适性、分子机制及癌种差异仍有待进一步阐明。

3.1 TAMs中铁蛋白的功能和临床应用

随着单细胞测序技术的发展，越来越多的研究表明：肿瘤微环境浸润免疫细胞中巨噬细胞中铁蛋白FTH1和FTL均处于高表达状态（图3）。TAMs能够支持肿瘤细胞的分化与增殖，而这些过程均需要铁的参与，根据已有的研究推测TAMs为肿瘤细胞的生长提供铁。炎症状态下，M1型巨噬细胞倾向于封存铁（铁转运蛋白ferroportin下调、FTH1升高），参与炎症反应；而M2型巨噬细胞则释放铁（铁转运蛋白ferroportin上调、FTH1降低）。M2巨噬细胞通过释放铁促进周围细胞增殖，这种促增殖作用可被铁螯合抑制，且依赖铁转运蛋白的功能，揭示了M2巨噬细胞肿瘤微环境中的重要作用[24，25]。然而，目前有关铁蛋白在TAMs中的表达调控，功能以及机制的研究尚处于初级阶段。

肿瘤微环境中通过外泌体进行的细胞间通讯，也是近年来铁蛋白研究领域的一个新观点。铁蛋白及其亚基FTH1、FTL不仅可在肿瘤细胞内发挥铁稳态调控作用，也可能通过TAMs分泌或外泌体递送的方式参与肿瘤细胞增殖、铁死亡逃逸及免疫微环境重塑。M2巨噬细胞来源的纯化外泌体可将FTH1直接递送至结肠癌细胞，并促进细胞增殖[4]。TAMs会分泌铁蛋白，并通过不依赖铁离子的机制，直接刺激乳腺癌细胞增殖、推动肿瘤发生；且铁蛋白高表达与乳腺癌患者预后不良相关[23]。Zheng N等研究人员用质谱技术鉴定了M2型TAMs外泌体（M2-exo）的蛋白质组成，发现铁蛋白是其中丰度排名第六的蛋白，虽然文章并未对其功能进行研究，但提示铁蛋白可能是M2型TAMs外泌体的重要组成成分[26]。

类似的介导铁蛋白转运现象也见于炎症性疾病模型。肠上皮细胞IECs释放的富含载铁蛋白的EVs可激活巨噬细胞，并参与IBD的发生发展。这些EVs通过巨噬细胞清道夫受体1（Msr1）被巨噬细胞内吞，进而激活炎症反应与氧化应激，最终加重结肠炎的病变程度[5]。虽然该研究并非肿瘤模型，但从机制上提示，铁蛋白可作为EVs中的功能性货物参与上皮细胞与巨噬细胞之间的免疫代谢通讯。

铁蛋白介导的巨噬细胞—肿瘤细胞通讯还可能参与肿瘤细胞铁死亡逃逸。与BMDMs共培养的小鼠胶质母细胞瘤细胞系GL261细胞，对铁死亡诱导剂RSL3诱导的铁死亡应激表现出更强的抵抗性。机制上，BMDMs通过CD63阳性外泌体促进GL261细胞释放FTH1结合铁，从而降低GL261细胞内总铁含量，减少可用于铁死亡过程中脂质过氧化的游离铁，对RSL3诱导的铁死亡应激表现出更强的抵抗性[27]。FTH1在多种癌症中均呈现异常表达模式，且与免疫治疗耐药密切相关。FTH1高表达的患者从免疫治疗中获益往往更少。此外，FTH1表达水平与肿瘤免疫微环境（Tumor immune microenvironment，TIME）中免疫细胞浸润水平浸润程度、免疫检查点分子及免疫相关通路均存在显著相关性。值得注意的是，FTH1与巨噬细胞浸润呈正相关，且在肿瘤细胞与巨噬细胞中其表达尤为显著[28]。

除FTH1外，FTL也被认为与TAMs促瘤功能密切相关。一项共纳入268例淋巴结阴性乳腺癌患者多中心回顾性研究，FTL被鉴定为独立预后标志物，且主要储存于呈现M2样表型TAMs中[6]。在胶质母细胞瘤（Glioblastoma，GBM）中，批量测序和单细胞RNA测序结果进一步证实FTL在TAMs中显著上调。机制研究表明，FTL可能通过抑制iPLA2β的表达促进铁死亡通路，促进TAMs向M2型极化，从而推动促瘤型免疫微环境的形成。敲低或抑制TAMs中的FTL可减弱胶质瘤血管生成、促进T细胞浸润，并增强胶质瘤对抗PD-1免疫治疗的敏感性[29]。

相关性分析显示，在高级别浆液性卵巢癌（High-grade serous ovarian cancer，HGS-OC）中，M1/M2比值与IL-6、铁调素、铁蛋白及ROS呈正相关，提示铁蛋白相关铁代谢改变可能与炎症反应和免疫活化状态有关，其中外周血铁蛋白以及腹腔液中M1/M2比值和铁蛋白水平具有一定提示意义[30]。综上所述，FTH1及FTL可能通过TAMs分泌、外泌体递送、铁代谢重塑、铁死亡调控及免疫抑制微环境形成等多条途径参与肿瘤进展，但其在胃癌TAMs与肿瘤细胞通讯中的作用机制仍有待进一步阐明。

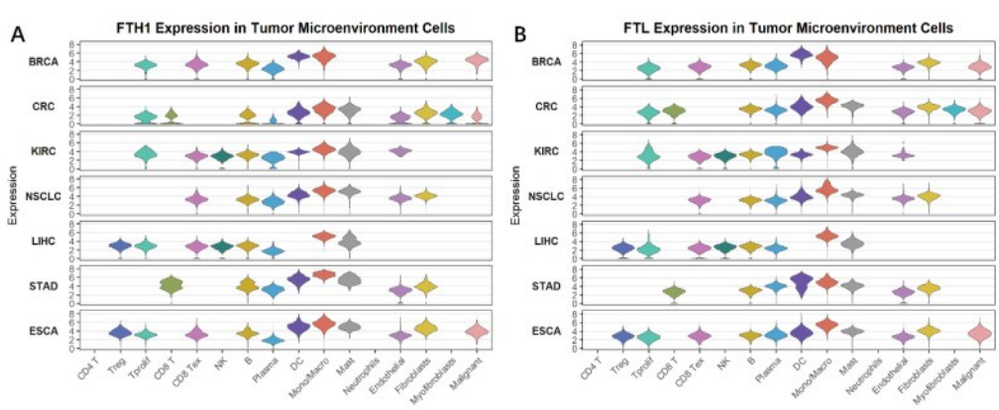


图3 铁蛋白在肿瘤微环境浸润免疫细胞中的表达情况A. FTH1；B. FTL。

Figure 3 Expression of ferritin in tumor microenvironment-infiltrating immune cells. A. FTH1; B. FTL.

3.2 肿瘤细胞的铁蛋白的表达作用和机制

在多种肿瘤性疾病中，有观点认为血浆铁蛋白水平升高与恶性细胞合成铁蛋白增多有关。在乳腺癌、胰腺癌、肝癌等多种实体瘤中，肿瘤细胞内富含H亚基的铁蛋白水平升高，同时血浆铁蛋白也相应升高，提示肿瘤可合成并分泌这类富含H亚基的铁蛋白。肿瘤特异性的铁代谢模式成为肿瘤发生发展中的一个重要环节，肿瘤细胞已进化出一套特化的机制来完成铁的摄取、储存、转运及调控。截至目前，铁在调控肿瘤生长与进展中的作用尚未被完全阐明。

与正常组织相比，FTH1在10种肿瘤中显著上调，包括乳腺癌（BRCA）、食管癌（ESCA）、肾乳头状细胞癌（KIRP）、子宫内膜癌（UCEC）、头颈部鳞状细胞癌（HNSC）、肾透明细胞癌（KIRC）、肝细胞癌（LIHC）、甲状腺癌

（THCA）、肾嫌色细胞癌（KICH）和胆管癌（CHOL）；而在肺腺癌（LUAD）、结肠癌（COAD）、前列腺癌（PRAD）、肺鳞状细胞癌（LUSC）和直肠癌（READ）中呈轻度下调[28]。FTH1与巨噬细胞浸润呈正相关，其在恶性细胞和巨噬细胞中的表达水平值得关注[28]。

Niméus等人通过双向凝胶电泳（2-DE），在一个小规模的淋巴结阳性乳腺癌队列中，将FTL确定为接受新辅助治疗乳腺癌预后标志物[31，32]。

肿瘤细胞与TAMs之间可能通过游离铁蛋白及外泌体/细胞外囊泡等途径进行铁和铁蛋白交换，从而影响肿瘤细胞的铁供应、氧化应激及铁死亡敏感性。因此，FTH1及FTL在肿瘤细胞和TAMs中的表达变化及其介导的铁代谢的相互作用，可能共同参与肿瘤微环境重塑和疾病进展。

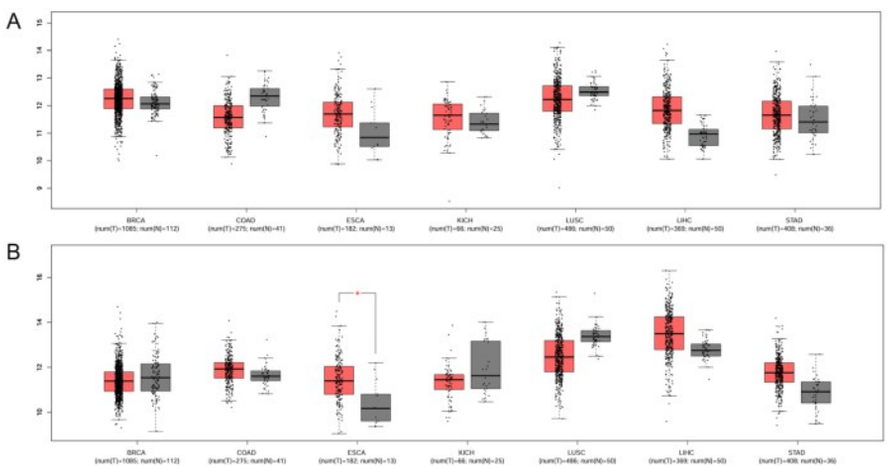


图4 铁蛋白在肿瘤中的表达情况（http://gepia.cancer-pku.cn/）

Figure 4 Expression of ferritin in tumors（GEPIA：http://gepia.cancer-pku.cn/）.

表1 TAMs和肿瘤细胞分泌铁蛋白的研究. A. FTH1；B. FTL。

Table 1 Studies on ferritin secretion by TAMs and tumor cells . A. FTH1； B. FTL.

释放细胞	释放方式	形式	作用	检测方式	文献
M2 TAM	外泌体	FTH1	促进结肠癌细胞增殖	WB	[4]
TAMs	外泌体	FTL	刺激乳腺癌细胞增殖	ELISA	[23]
M2 TAM	外泌体	Ferritin	NA	MS	[26]
TAMs	内部	FTL	FTL通过抑制 iPLA2β 的表达促进铁死亡通路,进而推动TAMs向 M2 型极化,最终促成促瘤型微环境的形成。	WB	[29]
GL261	外泌体	FTH1	抵抗RSL3诱导的铁死亡	WB	[27]
IECs	外泌体	铁蛋白	激活巨噬细胞炎症反应和氧化应激	WB	[5]
黑色素瘤	外周血	FTH1	升高	ELISA	[33]
CNS浸润	CSF	铁蛋白	升高	MEIA	[34]

4 铁蛋白作为循环肿瘤标志物

4.1 外周血单核细胞与胞外铁蛋白的关联及其潜在肿瘤学意义

外周血单核细胞不仅是TAMs的重要前体细胞，也可能参与血清铁蛋白形成及其生物学效应的调控。既往研究表明，外周血单个核细胞具有合成和释放铁蛋白的能力，且在铁过载状态下其铁蛋白释放增强[35]。通过ELISA对H型铁蛋白和L型铁蛋白进行检测后发现，黑色素瘤患者外周血中H型铁蛋白水平显著升高，而L型铁蛋白未见明显升高[33]，提示不同亚型铁蛋白在肿瘤相关循环改变中可能具有不同的生物学意义。以20 ng/mL为临界值，脑脊液铁蛋白可作为中枢神经系统恶性肿瘤浸润的辅助诊断标志物[34]。

血清铁蛋白在多种恶性肿瘤患者中常表现为异常升高，并与肿瘤负荷、疾病进展及不良预后密切相关，提示可将其视为一种具有研究前景的循环肿瘤相关生物标志物，尤其适用于反映肿瘤相关炎症状态、铁代谢失衡及预后风险；但受其急性时相反应蛋白属性和易受炎症、感染、肝脏损伤、铁过载及贫血状态等多种因素影响，目前尚不能作为独立的、特异性的经典循环肿瘤标志物。

5 讨 论

目前有关巨噬细胞铁蛋白的表达，外泌，功能作用，与肿瘤之间的交互处于初步的研究阶段，还需要很多的研究和探索。已有研究提示，肿瘤相关巨噬细胞不仅可能参与肿瘤组织内铁稳态调控，还可能通过铁蛋白分泌、外泌体转运等方式影响肿瘤细胞的铁代谢状态、氧化应激水平以及铁死亡的敏感性。然而，当前对肿瘤细胞与TAMs之间铁蛋白是否存在着双向运输、运输形式如何、运输后对受体细胞功能产生何种影响等关键问题尚缺乏系统阐明。尤其是H型铁蛋白与L型铁蛋白在其亚基结构、铁储存能力及生物学功能上存在差异，未来临床检测和机制研究中是否应将H型铁蛋白与L型铁蛋白分开检测，仍需结合组织样本、血清样本及外泌体样本进一步验证。

此外，铁蛋白检测方法的不统一也是限制该领域研究结果比较和临床转化的重要因素。目前临床中血清铁蛋白检测多采用免疫学方法，包括免疫散射比浊法、化学发光免疫分析法、酶联免疫吸附试验以及免疫荧光法等。不同检测平台在检测原理、抗体来源、校准体系、线性范围、灵敏度和抗干扰能力等方面均存在差异，可能导致不同实验室或不同研究之间的结果缺乏可比性。尤其是在肿瘤相关研究中，铁蛋白还可以细胞外游离蛋白或外泌体包裹蛋白等不同形式存在，而常规临床检测方法主要针对血清总铁蛋白水平，难以区分H型铁蛋白与L型铁蛋白，也难以明确铁蛋白的来源及其存在形式。因此，后续研究有必要在临床检测方法的基础上建立更规范化的检测体系，明确血清游离铁蛋白及外泌体包裹铁蛋白之间的检测边界，并进一步探索H型铁蛋白与L型铁蛋白检测在肿瘤诊断、预后评估及疗效监测中的应用价值，从而提高研究结果的可重复性和临床转化意义。

从应用前景来看，巨噬细胞铁蛋白及其外泌体转运机制可能为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新的研究方向。一方面，铁蛋白亚型及外泌体铁蛋白有望作为反映肿瘤微环境铁代谢重塑、TAMs浸润状态及肿瘤进展风险的潜在标志物；另一方面，针对铁蛋白转运过程进行干预，可能改变肿瘤细胞与免疫细胞之间的铁代谢交流，从而影响肿瘤免疫抑制状态和铁死亡敏感性。基于此，未来可进一步提出靶向铁蛋白转运与免疫重编程及铁死亡诱导相结合的联合治疗策略，通过阻断TAMs与肿瘤细胞之间异常铁蛋白传递，从而调控巨噬细胞的极化状态，并增强肿瘤细胞对铁死亡诱导治疗的敏感性。后续研究应结合临床组织样本、血清及外泌体检测结果，并通过体外共培养体系和动物模型加以验证，以进一步明确其机制基础和转化应用价值。

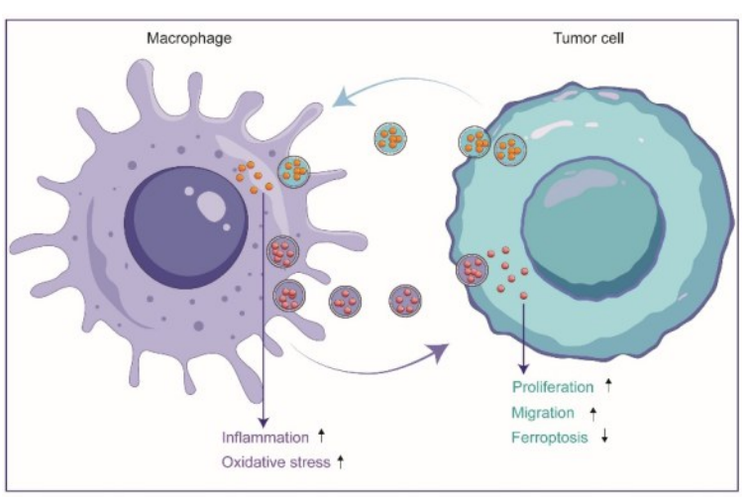


图5 肿瘤细胞和TAMs之间铁蛋白的交互

Figure 5 Ferritin-mediated interactions between tumor cells and TAMs.

［参 考 文 献］

［1］ LAWSON D M, ARTYMIUK P J, YEWDALL S J, et al. Solving the structure of human H ferritin by genetically engineering intermolecular crystal contacts [J]. Nature, 1991, 349(6309): 541-4.

［2］ MANCIAS J D, PONTANO VAITES L, NISSIM S, et al. Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis [J]. eLife, 2015, 4.

［3］ COZZI A, CORSI B, LEVI S, et al. Overexpression of wild type

and mutated human ferritin H-chain in HeLa cells: in vivo role of ferritin ferroxidase activity [J]. The Journal of biological chemistry, 2000, 275(33): 25122-9.

[4] CUI Z, LI W, WANG Y, et al. M2 Macrophage-Derived Exosomal Ferritin Heavy Chain Promotes Colon Cancer Cell Proliferation [J]. Biol Trace Elem Res, 2023, 201(8): 3717-28.

[5] ZHANG W, DONG W, CHENG C, et al. Macrophages Internalize Epithelial-Derived Extracellular Vesicles That Contain Ferritin via the Macrophage Scavenger Receptor 1 to Promote Inflammatory Bowel Disease [J]. Journal of extracellular vesicles, 2025, 14(6): e70105.

[6] JéZéQUEL P, CAMPION L, SPYRATOS F, et al. Validation of tumor-associated macrophage ferritin light chain as a prognostic biomarker in node-negative breast cancer tumors: A multicentric 2004 national PHRC study [J]. International journal of cancer, 2012, 131(2): 426-37.

[7] LIU Y, CAO X. The origin and function of tumor-associated macrophages [J]. Cellular & molecular immunology, 2015, 12(1): 1-4.

[8] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A. Tumour-associated macrophages as a prototypic type II polarised phagocyte population: role in tumour progression [J]. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2004, 40(11): 1660-7.

[9] WORWOOD M. Ferritin [J]. Blood reviews, 1990, 4(4): 259-69.

[10] HICKS S J, DRYSDALE J W, MUNRO H N. Preferential synthesis of ferritin and albumin by different populations of liver polysomes [J]. Science (New York, NY), 1969, 164(3879): 584-5.

[11] PURO D G, RICHTER G W. Ferritin synthesis by free and membrane-bound (poly)ribosomes of rat liver [J]. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY), 1971, 138 (2): 399-403.

[12] PETERSEN T N, BRUNAK S, VON HEIJNE G, et al. SignalP 4.0: discriminating signal peptides from transmembrane regions [J]. Nature methods, 2011, 8(10): 785-6.

[13] COHEN L A, GUTIERREZ L, WEISS A, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway [J]. Blood, 2010, 116(9): 1574-84.

[14] ANDREWS S C, TREFFRY A, HARRISON P M. Siderosomal ferritin. The missing link between ferritin and haemosiderin? [J]. The Biochemical journal, 1987, 245(2): 439-46.

[15] BLOTT E J, GRIFFITHS G M. Secretory lysosomes [J]. Nature reviews Molecular cell biology, 2002, 3(2): 122-31.

[16] KIMURA T, JIA J, KUMAR S, et al. Dedicated SNAREs and specialized TRIM cargo receptors mediate secretory autophagy [J]. The EMBO journal, 2017, 36(1): 42-60.

[17] TRUMAN-ROSENTSVIT M, BERENBAUM D, SPEKTOR L, et al. Ferritin is secreted via 2 distinct nonclassical vesicular pathways [J]. Blood, 2018, 131(3): 342-52.

[18] CHEN T T, LI L, CHUNG D H, et al. TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis [J]. The Journal of experimental medicine, 2005, 202 (7): 955-65.

[19] LI J Y, PARAGAS N, NED R M, et al. Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery [J]. Developmental cell, 2009, 16(1): 35-46.

[20] LI L, FANG C J, RYAN J C, et al. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(8): 3505-10.

[21] HU Z W, CHEN L, MA R Q, et al. Comprehensive analysis of ferritin subunits expression and positive correlations with tumor-associated macrophages and T regulatory cells infiltration in most solid tumors [J]. Aging, 2021, 13(8): 11491-506.

[22] MERTENS C, MORA J, OREN B, et al. Macrophage-derived lipocalin-2 transports iron in the tumor microenvironment [J]. Oncoimmunology, 2018, 7(3): e1408751.

[23] ALKHATEEB A A, HAN B, CONNOR J R. Ferritin stimulates breast cancer cells through an iron-independent mechanism and is localized within tumor-associated macrophages [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(3): 733-44.

[24] RECALCATI S, LOCATI M, MARINI A, et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation [J]. European journal of immunology, 2010, 40(3): 824-35.

[25] JUNG M, MERTENS C, BRüNE B. Macrophage iron homeostasis and polarization in the context of cancer [J]. Immunobiology, 2015, 220(2): 295-304.

[26] ZHENG N, WANG T, LUO Q, et al. M2 macrophage-derived exosomes suppress tumor intrinsic immunogenicity to confer immunotherapy resistance [J]. Oncoimmunology, 2023, 12(1): 2210959.

[27] SAHU A P, PALSA K, SHENOY G, et al. Tumor-associated macrophages promote ferroptosis resistance in glioblastoma by stimulating iron-loaded extracellular vesicle release [J]. Journal of neuro-oncology, 2026, 177(2).

[28] LUO Y, LIU C, YAO Y, et al. A comprehensive pan-cancer analysis of prognostic value and potential clinical implications of FTH1 in cancer immunotherapy [J]. Cancer immunology, immunotherapy : CII, 2024, 73(2): 37.

[29] LI H, YANG C, WEI Y, et al. Ferritin light chain promotes the reprogramming of glioma immune microenvironment and facilitates glioma progression [J]. Theranostics, 2023, 13(11): 3794-813.

[30] NERI M, SANNA E, FERRARI P A, et al. Divergent Immune-Metabolic Profiles in Endometriosis and Ovarian Cancer: A Cross-Sectional Analysis [J]. Cancers, 2025, 17(14).

[31] NIMéUS E, MALMSTRöM J, JOHNSSON A, et al. Proteomic analysis identifies candidate proteins associated with distant recurrences in breast cancer after adjuvant chemotherapy [J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2007, 43(3): 1086-93.

[32] TANG X. Tumor-associated macrophages as potential diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer [J]. Cancer letters, 2013, 332(1): 3-10.

[33] GRAY C P, AROSIO P, HERSEY P. Association of increased levels of heavy-chain ferritin with increased CD4+ CD25+ regulatory T-cell levels in patients with melanoma [J]. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2003, 9(7): 2551-9.

[34] ALMEIDA S M, CUNHA D S, YAMADA E, et al. Quantification of cerebrospinal fluid ferritin as a biomarker for CNS malignant infiltration [J]. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2008, 66(3b): 720-4.

[35] POLLACK M S, DA SILVA B M, MOSHIEF R D, et al. Ferritin secretion by human mononuclear cells: association with HLA phenotype [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1983, 27(1): 124-34.

（收稿日期：XXXX-XX-XX 修回日期：XXXX-XX-XX）
（责任编辑：）